

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

4(68) `2019

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  
Николаев В.П., д.м.н.  
науч. редактор Платонов Ф.А., 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)  
Никитин Ю.П., д.м.н., профессор,  
акад. РАН (Новосибирск)  
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.) Семенова Т.Ф.

Компьютерная верстка  
Санниковой М.И.

Адрес издательства, редакции:  
677010, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4,  
корпус С1-01,  
тел./факс (4112) 32-19-81;  
тел. 39-55-52  
e-mail: yscredactor@mail.ru  
ymj-red@mail.ru  
http: // www.ymj.mednauka.com

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА  
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

*Выходит 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 №ТУ14-00475*

*Подписной индекс: 78781  
Цена свободная*

*«Якутский медицинский 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*

*Журнал включен в международную справочную систему  
по периодическим и продолжающимся изданиям  
«Ulrich's International Periodicals Directory»*

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## Колонка главного редактора

## Editor-in-Chief column

## Передовая статья

## Editorial

Афанасьева Л.Н., Гольдерова А.С., Бурнашева Л.С., Николаева Т.И., Мыреева С.А., Винокуров М.М., Макарова Н.Н., Иванов П.М.  
Злокачественные новообразования как важнейшая социально-экономическая проблема на Севере

6 Afanasyeva L.N., Golderova A.S., Burnasheva L.S., Nikolayeva T.I., Myreeva S.A., Vinokurov M.M., Makarova N.N., Ivanov P.M.  
Malignant neoplasms as the most important social and economic problem in the North

## Оригинальные исследования

## Original researches

Готовцев Н.Н., Барашков Н.А., Борисова Т.В., Пак М.В., Алексеева М.П., Иннокентьева Н.Н., Лоскутова К.С., Пшеничкова В.Г., Рафаилов А.М., Леханова С.Н., Федорова С.А., Сидоров М.Н.  
Анализ ассоциаций вариантов гена *babA Helicobacter pylori* с течением гастродуоденальных заболеваний у пациентов в Якутии

11 Gotovtsev N.N., Barashkov N.A., Borisova T.V., Pak M.V., Alekseeva M.P., Innokentieva N.N., Loskutova K.S., Pshennikova V.G., Rafailov A.M., Lekhanova S.N., Fedorova S.A., Sidorov M.N.  
The analysis of associations of *Helicobacter pylori babA* gene in patients with clinical outcomes of gastroduodenal diseases in Yakutia

Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Павлова К.К., Ворожищева А.Ю., Куртанов Х.А., Павлова Н.И., Степанов В.А.  
Репликативный анализ факторов наследственной тромбофилии в развитии преэклампсии в якутской популяции

15 Serebrova V.N., Trifonova E.A., Pavlova K.K., Vorozhishcheva A.Yu., Kurtanov Kh.A., Pavlova N.I., Stepanov V.A.  
Replicative analysis of hereditary thrombophilia factors in the development of preeclampsia in the Yakut population

Соловьева Ю.А., Куртанов Х.А., Павлова Н.И., Соловьева Н.А., Борисова Н.В., Слепцова С.С., Дьяконова А.Т., Александрова Т.Н., Филиппова Н.П.  
Полиморфизм гена *NOS3* в якутской популяции

19 Solovyova Yu.A., Kurtanov Kh.A., Pavlova N.I., Solovyova N.A., Borisova N.V., Sleptsova S.S., Dyakonova A.T., Aleksandrova T.N., Filippova N.P.  
Polymorphism of the *NOS3* gene in the Yakut population

Краснова Н.М., Фёдоров А.И., Суворова О.А., Кравченко А.Ф., Евдокимова Н.Е., Ефремова Е.Н., Чертовских Я.В., Алексеева Е.А., Рудых З.А., Васильева О.Л., Сычев Д.А.  
Межэтнические различия распределения частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена *NAT2* у больных туберкулезом органов дыхания

22 Krasnova N.M., Fedorov A.I., Suvorova O.A., Kravchenko A.F., Evdokimova N.E., Efremova E.N., Chertovskikh Ya.V., Alekseeva E.A., Rudykh Z.A., Vasilieva O.L., Sychev D.A.  
Ethnic differences in distributions of allelic and genotypic frequencies of *NAT2* polymorphic variants in patients with pulmonary tuberculosis

Аверьянова И.В., Вдовенко С.И., Харин А.В.  
Перестройки показателей вариабельности сердечного ритма, газообмена и микроциркуляции при велоэргометрии у лиц с различной степенью нагрузочной толерантности

25 Averyanova I.V., Vdovenko S.I., Kharin A.V.  
Restructuring of heart rate variability, gas exchange and microcirculation at cycle-ergometry in persons with different degrees of exercise tolerance

Гольдина И.А., Маркова Е.В.  
Влияние эндогенного ретровируса *HERV-E 4-1* на функциональную активность клеток иммунной системы у больных рассеянным склерозом

32 Goldina I.A., Markova E.V.  
Endogenous retrovirus *HERV-E 4-1* influence on immune cells functional activity in multiple sclerosis patients

Антонова Л.В., Миронов А.В., Сильников В.Н., Глушкова Т.В., Кривкина Е.О., Акентьева Т.Н., Ханова М.Ю., Севостьянова В.В., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С.  
Биодеградируемые сосудистые заплатки: сравнительная характеристика физико-механических и гемосовместимых свойств

35 Antonova L.V., Mironov A.V., Silnikov V.N., Glushkova T.V., Krivkina E.O., Akentyeva T.N., Khanova M.Yu., Sevostyanova V.V., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S.  
Biodegradable vascular patches: a comparative description of physico-mechanical and hemocompatible properties

Огородников А.В., Харнас С.С., Ипполитов Л.И.  
Отдаленные результаты хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза

40 Ogorodnikov A.V., Khamas S.S., Ippolitov L.I.  
Remote results of surgical treatment of primary hyperparathyroidism

## Методы диагностики и лечения

## Diagnostic and treatment methods

Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б. В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Папичев Е.В.  
Взаимосвязь между концентрациями маркеров костного ремоделирования, наличием остеопороза и риском патологических переломов костей у больных ревматоидным артритом

43 Akhverdyan Y.R., Zavodovsky B.V., Polyakova Y.V., Seewordova L.E., Papichev E.V.  
Interrelation between the concentrations of bone remodeling markers, osteoporosis and the risk of pathological bone fractures in patients with rheumatoid arthritis

Косенко П.М., Вавринчук С.А., Попов А.И., Ташкинов Н.В., Бояринцев Н.И., Сунозова Г.Д.  
Способ определения степени нарушения эвакуаторной функции желудка у больных с рубцово-язвенным стенозом двенадцатиперстной кишки

45 Kosenko P.M., Vavrinchuk S.A., Popov A.I., Tashkinov N.V., Bojarincev N.I., Sunozova G.D.  
Method of determining the degree of the gastric evacuation uncton disorder in patients with duodenum cicatricial-ulcerative stenosis

- Захарова Р.Н., Шадрина С.С., Климова Т.М., Аммосова Е.П., Федоров А.И., Балтахинова М.Е. 48  
Эпидемиология остеоартрита коленных суставов среди сельских жителей Якутии
- Никитина В.Б., Перчаткина О.Э., Аксенов М.М., Костин А.К. 51  
Возможности прогнозирования течения невротических, связанных со стрессом расстройств, на основе гормональных показателей
- Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология**
- Долгих О.В., Уланова Т.С., Аликина И.Н., Челакова Ю.А., Нурисламова Т.В. 55  
Особенности иммуногенетического статуса детского населения в условиях нитратной геохимической провинции
- Супрун С.В., Морозова О.Н., Козлов В.К., Лебедево О.А. 58  
Особенности микроэлементного статуса при анемиях у беременных женщин
- Николаев В.М., Софронова С.И., Олесова Л.Д., Ефремова С.Д., Гольдерова А.С., Винокурова Ф.В., Охлопкова Е.Д., Константинова Л.И., Яковлева А.И., Ефремова А.В., Румянцев Е.К., Степанов К.М., Григорьева А.А., Чирикова Н.К., Попова А.С., Федорова С.А. 60  
Показатели перекисного окисления липидов в организме приезжих жителей Якутии
- Нелунова Т.И., Бурцева Т.Е., Часнык В.Г., Слепцова С.С., Слободчикова М.П. 64  
Ассоциация инфекционных факторов с риском развития ВПС у новорожденных РС(Я)
- Слепцов С.С., Егорова А.Г., Алексеева З.Н., Винокурова Д.М., Архипова Н.С., Слепцова С.С. 66  
Особенности северного долгожительства: долгожители г. Якутска
- Актуальная тема**
- Кириллина М.П., Кононова И.В., Софронова С.И., Иванова А.К., Лушников Е.Л. 70  
Анализ предраковых заболеваний шейки матки у женщин РС (Я) пострепродуктивного возраста
- Бессонов П.П., Бессонова Н.Г. 72  
Сопутствующие заболевания и факторы риска гастродуоденальной эрозии в условиях Якутии
- Питание на Севере**
- Григорьева А.А., Миронова Г.Е. 75  
Источники витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> в продуктах питания
- Евсеева С.А., Егорова А.Г., Саввина М.С., Бурцева Т.Е., Слободчикова М.П. 78  
Особенности питания детей школьного возраста в сельской местности РС(Я)
- Винокурова Д.М., Лебедева У.М., Петрова М.Н., Борисова И.З. 81  
Трансформация культуры питания в сельской местности Якутии и ее влияние на медико-социальную ситуацию в регионе
- Арктическая медицина**
- Грибанов А.В., Нехорошкова А.Н., Депутат И.С., Панков М.Н., Кожевникова И.С. 86  
Церебральный энергометаболизм у детей-северян с высоким уровнем тревожности
- Zakharova R.N., Shadrina S.S., Klimova T.M., Ammosova E.P., Fedorov A.I., Baltakhinova M.E. 48  
Epidemiology of knee osteoarthritis among rural residents of Yakutia
- Nikitina V.B., Perchatkina O.E., Aksenov M.M., Kostin A.K. 51  
Possibilities of prediction of neurotic, stress-related disorders course in terms of hormonal parameters
- Hygiene, sanitation, epidemiology and medical ecology**
- Dolgikh O.V., Ulanova T.S., Alikina I.N., Chelakova Yu.A., Nurislamova T.V. 55  
Features of immunogenetic status in children residing in nitrate geochemical province
- Suprun S.V., Morozova O.N., Kozlov V.K., Lebedko O.A. 58  
Features of the microelemental status at anemia in pregnant women
- Nikolaev V.M., Sofronova S.I., Olesova L.D., Efremova S.D., Golderova A.S., Vinokurova F.V., Okhlopko E.D., Konstantinova L.I., Yakovleva A.I., Efremova A.V., Rumyantsev E.K., Stepanov K.M., Grigoryeva A.A., Chirikova N.K., Popova A.S., Fedorova S.A. 60  
Indicators of lipid peroxidation in the organism of relocated residents of Yakutia
- Nelunova T.I., Burtseva T.E., Chasnyk V.G. Sleptsova S.S., Slobodchikova M.P. 64  
A risk for congenital heart defects development associated with infectious factors in neonates of the Republic of Sakha (Yakutia)
- Sleptsov S.S., Egorova A.G., Alekseeva D.M., Vinokurova Z.N., Arkhipova N.S., Sleptsova S.S. 66  
Features of northern longevity: long livers of Yakutsk
- Actual topic**
- Kirillina M.P., Kononova I.V., Sofronova S.I., Ivanova A.K., Lushnikova E.L. 70  
Analysis of precancerous cervical diseases in women of postproductive age in the Republic Sakha (Yakutia)
- Bessonov P.P., Bessonova N.G. 72  
Concomitant diseases and risk factors of gastroduodenal erosion in Yakutia
- Diet in the North**
- Grigoryeva A.A., Mironova G.E. 75  
Vitamin B1 and B2 sources in food
- Evseeva S.A., Egorova A.G., Savvina M.S., Burtseva T.E., Slobodchikova M.P. 78  
Dietary habits of school children in rural areas of the Republic of Sakha (Yakutia)
- Vinokurova D.M., Lebedeva U.M., Petrova M.N., Borisova I.Z. 81  
Transformation of food culture in rural areas of Yakutia and its impact on the medical and social situation in the region
- Arctic Medicine**
- Gribanov A.V., Nekhoroshkova A.N., Deputy I.S., Pankov M.N., Kozhevnikova I.S. 86  
Cerebral energy metabolism in children with high level of anxiety

- Мальцева Н.А., Мордовский Э.А., Новыш О.Г., Соловьев А.Г., Санников А.Л.  
Особенности эпидемиологической эволюции первичной злокачественности меланомы кожи населения циркулярного региона (на примере Архангельской области)  
Епанов В.В., Епанова А.А., Колосова О.Н., Борисова А.П.  
Минеральная плотность костной ткани осевого скелета у женщин постменопаузального периода с избыточной массой тела
- 89 Maltceva N.A., Mordovsky E.A., Novysh O.G., Soloviev A.G., Sannikov A.L.  
Epidemiological evolution of skin melanoma in the population of circumpolar region  
(on the example of Arkhangelsk region)
- 92 Epanov V.V., Epanova A.A., Kolosova O.N., Borisova A.P.  
Mineral bone density of axial skeletal tissue in overweight postmenopausal women

**Научные обзоры и лекции****Scientific reviews and lectures**

- Анкудинов А.С., Калягин А.Н.  
Особенности течения и современной диагностики хронической сердечной недостаточности на фоне коморбидных ассоциаций
- 96 Ankudinov A.S., Kalyagin A.N.  
Features of the course and modern diagnosis of chronic heart failure on the background of comorbid associations
- Яковлева К.Д., Сапронова М.Р., Усольцева А.А., Панина Ю.С., Зобова Н.С., Дмитренко Д.В.  
Биомаркеры эпилепсии
- 99 Yakovleva K.D., Saprionova M.R., Usoltseva A.A., Panina Yu.S., Zobova N.S., Dmitrenko D.V.  
Biomarkers of epilepsy
- Ушницкий И.Д., Чахов А.А., Винокуров М.М., Саввина И.Л., Мелоян С.Г.  
Клиническая характеристика способов блокады нижнего луночкового нерва
- 103 Ushnitsky I.D., Chakhov A.A., Vinokurov M.M., Savvina I.L., Meloyan S.G.  
Clinical characteristics of inferior alveolar nerve block

**Точка зрения****Point of view**

- Осаковский В.Л., Сивцева Т.М.  
Виллюйский энцефаломиелит как первично-хроническая нейродегенеративная патология
- 106 Osakovskiy V.L., Sivtseva T.M.  
Viliuyskiy encephalomyelitis as primary chronic neurodegenerative disorder
- Томский М.И., Алексеев Р.З., Стручков Н.А., Нифонтов К.Р., Фомина В.С., Иванов В.А., Андреев А.С.  
Влияние низкой температуры Крайнего Севера на температуру тела животных в эксперименте
- 110 Tomsky M.I., Alexeev R.Z., Struchkov N.A., Nifontov K.R., Fomina V.S., Ivanov V.A., Andreev A.S.  
The influence of the low temperature of the Far North on the body temperature of pigs in the experiment
- Шушпанова Т.В., Мандель А.И., Бохан Н.А., Бадырғы И.О., Новожеева Т.П., Счастный Е.Д., Солонский А.В., Грущенко Н.Ф., Удут В.В., Шушпанова О.В., Маркова Е.В., Князева Е.М.  
Роль нейроэндокринных факторов в формировании алкогольной зависимости и экологии человека в различных этнических популяциях: новые подходы в терапии
- 113 Shuspanova T.V., Mandel A.I., Bokhan N.A., Badirgy I.O., Novozheeva T.P., Schastny E.D., Solonsky A.V., Grushchenko N.F., Udut V.V., Shuspanova O.V., Markova E.V., Knyazeva E.M.  
The role of neuroendocrine factors in the formation of alcohol dependence and human ecology in different ethnic populations: new approaches in therapy

**Случай из практики****Clinical case**

- Бирюков А.Е., Михалева Л.М., Мидибер К.Ю., Печникова В.В.  
Клиническое наблюдение опухоли стромы маточной трубы
- 119 Biryukov A.E., Mikhaleva L.M., Midiber K.Y., Pechnikova V.V.  
Clinical case of sex cord-stromal tumor of the fallopian tube
- Иванова О.Н., Бурцева Т.Е., Слободчикова М.П.  
Клиническое описание болезни Брутона у ребенка в РС (Я)
- 122 Ivanova O.N., Burtseva T.E., Slobodchikova M.P.  
A clinical case of Bruton agammaglobulinemia in a child of the RS (Ya)

**Обмен опытом****Experience exchange**

- Трифанов В.С., Кит О.И., Колесников Е.Н., Карнаухова Н.С., Непомнящая Е.М., Тимошкина Н.Н., Снежко А.В., Мещерякова М.Ю., Базаев А.Л.  
Гетерогенность метастатической нейроэндокринной опухоли желудка
- 124 Trifanov V.S., Kit O.I., Kolesnikov E.N., Karnaukhov N.S., Nepomnyaschaya E.M., Timoshkina N.N., Snezhko A.V., Meshcheriakova M.Y., Bazaev A.L.  
Heterogeneity of metastatic gastric neuroendocrine tumor
- Пахомова Р.А., Карапетян Г.Э., Кочетова Л.В., Синдеева Л.В., Ратушный Н.А., Зюзюкина А.В.  
Показатели морфометрии молочных желез женщин разных соматотипов в норме и при раке молочной железы
- 126 Pakhomova R.A., Karapetyan G.E., Kochetova L.V., Sindeeva L.V., Ratushny N.A., Zyuzukina A.V.  
Morphometric parameters of mammary glands in women of different body types in normality and in breast cancer
- Сидорова О.Г., Кононова С.К., Давыдова Т.К., Софронова С.И., Федорова С.А., Хуснутдинова Э.К., Изжевская В.Л.  
Медико-социальная характеристика пациентов со спинocerebellar атаксией I типа, получивших поддерживающую терапию на базе ЦНДЗ ЯНЦ КМП
- 129 Sidorova O.G., Kononova S.K., Davydova T.K., Sofronova S.I., Fedorova S.A., Khusnutdinova E.K., Izhevskaya V.L.  
Medical and social characteristics of patients with spinocerebellar ataxia type 1 who received supportive care within the confines of the CNDD of the YSC CMP

**Наши юбиляры 132 Our anniversaries**

И.Я. Егоров (к 80-летию со дня рождения)  
Профессору А.Р. Варфоломееву 80 лет

I.Ya. Egorov (to his 80th birthday anniversary)  
Professor A.R. Varfolomeev is 80 years old



## КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА



Уважаемые коллеги!

Перед вами четвертый номер «Якутского медицинского журнала» 2019 года. Прошел еще один год, наполненный добрыми делами, свершением творческих и профессиональных планов, преодолением трудностей и достижением вершин.

Мы продолжаем обращать внимание авторов и пользователей нашего издания на основные рубрики журнала. Если во втором номере журнала 2019 года говорили о рубрике «Аркти-

ческая медицина», которая с самого начала работает активно и плодотворно, то в этом, завершающем год номере обращаемся к рубрике «Случай из практики». Рубрика, на наш взгляд, весьма актуальная и имеет бесспорный научный и практический интерес. В этом номере журнала вы ознакомитесь с крайне редким клиническим случаем опухоли стромы полового тяжа маточной трубы (Бирюков А.Е. и соавт.), а также с клиническим описанием генетического заболевания – болезни Брутона у ребенка из Якутии (Иванова О.Н. и соавт.).

«Якутский медицинский журнал» есть и остается научно-практическим медицинским изданием, освещающим широкий круг проблем здоровья, профилактики, выявления и лечения широко распространенных болезней, пропагандирующим достижения медицинской науки и медицинского образования одного из Арктических регионов Российской Федерации. Приоритетными научными направлениями журнала являются вопросы кардиологии, неврологии, педиатрии, генетических и иммунологических исследований. Двери нашего журнала открыты всем, кому небезынтересны проблемы здоровья населения нашей страны.

Будет продолжена работа по постоянному совершенствованию сайта нашего журнала. Редакционная коллегия в целях повышения качества статей

журнала, повышения его конкурентоспособности, информативности и доступности будет содействовать функционированию устойчивой обратной связи с пользователями «Якутского медицинского журнала». Редакционная коллегия с большим вдохновением работает с авторами и делает все для того, чтобы читатели могли знакомиться с интересными результатами научных изысканий на страницах нашего журнала. Мы всегда готовы слушать ваше мнение о журнале и принять дельные предложения по его улучшению.

На улице декабрь, мороз крепчает, густой туман покрывает улицы и дома. Но на душе спокойно, предчувствие чего-то тайного, неизвестного, радостного поднимает настроение. Мороз и туман уходят на второй план. Завершение года, подведение итогов – волнительно и торжественно.

Впереди Новый год, заслуженные достойным трудом январские каникулы. И в преддверии Нового 2020 года желаю нашим дорогим авторам и читателям крепкого здоровья и бодрости духа, новых замечательных идей и достижений, реализации добрых намерений! Пусть Новый год будет удачным и успешным для всех нас! Гармонии, благополучия и счастья! Журналу долголетия и процветания, актуальности и высокой востребованности авторами и читателями!

*Главный редактор Анна Романова*



## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Л.Н. Афанасьева, А.С. Гольдерова, Л.С. Бурнашёва,  
Т.И. Николаева, С.А. Мыреева, М.М. Винокуров,  
Н.Н. Макарова, П.М. Иванов

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КАК ВАЖНЕЙШАЯ СОЦИАЛЬНО- ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА НА СЕВЕРЕ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.01

УДК 616-006.04

Проведен анализ данных 18117 случаев смерти, представленных Республиканским статистическим управлением Республики Саха (Якутия) за 2001-2015 гг. Проанализирован социально-экономический ущерб, связанный со смертностью от злокачественных новообразований (ЗНО). Для ранжирования отдельных форм ЗНО по степени их социально-экономической значимости нами использована методика подсчета, основанная на производной средней продолжительности предстоящей жизни, выраженная в потерях человеко-лет жизни.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, смертность, социально-экономический ущерб.

The analysis of the data of 18,117 death cases of the Republican Statistical Office of the Republic Sakha (Yakutia) for 2001 - 2015 was carried out. We analyzed a socio-economic damage related to mortality from malignant neoplasms (MN). In order to rank certain forms of MN according to the degree of their socio-economic importance, we have used a method of counting based on a derivative of the average life expectancy, expressed in the loss of man-years of life.

**Keywords:** malignant neoplasms, mortality, socio-economic damage.

**Введение.** По оценкам, в 2015 г. на глобальном уровне произошло 40 млн смертей от неинфекционных заболеваний, что составляет 70% от общего числа 56 млн смертей в мире. Большинство таких смертей были вызваны четырьмя основными неинфекционными заболеваниями, а именно: сердечно-сосудистые заболевания – 17,7 млн смертей (45% всех смертей от неинфекционных заболеваний), рак – 8,8 млн смертей (22%); хронические респираторные заболевания – 3,9 млн (10%) и диабет – 1,6 млн смертей (4%) [3].

В 2017 г. в России впервые выявлены почти 541 тыс. онкобольных (более 617 тыс. новых опухолей), умерло от злокачественных новообразований (ЗНО) 290,7 тыс. (15,9% в общей структуре смертности) – вторая причина после сердечно-сосудистых заболеваний. Около 40% впервые выявленных злокачественных новообразований имеют III-IV стадию заболевания, что обуславливает достаточно высокий показатель одногодичной летальности

(22,5%) [5]. В РФ около 1/3 (29,5%) случаев смерти мужчин обусловлены ЗНО легкого, а опухоли желудка явились причиной смерти 12,6% мужчин. Далее ранговые места распределились следующим образом: злокачественные опухоли (ЗО) мочевого пузыря (7,0%), предстательной железы (6,6), ободочной (5,8) и прямой (5,2) кишки, поджелудочной железы (5,0), головы и шеи (4,7) и гемобласты (4,6%) [1, 2].

В Якутии для каждой шестой женщины и каждого девятого мужчины из числа умерших в республике в течение года ЗНО являются основной причиной гибели. На их долю приходится 14,8% (в РФ – 13,8%) от всех случаев смерти в республике и по значимости они занимают второе место после сердечно-сосудистой патологии [4].

**Цель исследования** – провести анализ данных популяционной смертности от ЗНО населения Якутии. Полученные результаты будут представлять интерес для специалистов при разработке целенаправленной, аргументированной противораковой программы.

**Материалы и методы исследования.** Проведен анализ данных официальной статистики Республиканского статистического управления Республики Саха (Якутия) за 2001-2015 гг. За этот период в республике зарегистрировано 18,1 тыс. случаев смерти от ЗНО.

Учитывая, что результаты социально-экономического анализа на региональном уровне важны для определения первоочередных задач здравоохранения на местах, нами

подсчитан социально-экономический ущерб, связанный со смертностью от ЗНО. Для ранжирования отдельных форм ЗНО по степени их социально-экономической значимости нами использована методика подсчета, основанная на производной средней продолжительности предстоящей жизни, выраженная в потерях человеко-лет жизни. Установлены популяционная, территориальная и временная закономерности смертности населения Якутии, рассчитан прогноз и социально-экономический ущерб. Для оценки социально-экономических потерь в связи со смертью от ЗНО использована методика, основанная на выявлении разницы между фактической и гипотетической средней продолжительностью жизни.

**Результаты и обсуждение.** В 2015 г. в РС(Я) число умерших от карциномы достигло 1227 чел., что на 3,8% выше уровня 2001 г. (1182) при среднем годовом темпе прироста 0,25%. Мужчины составили 54,2, женщины – 45,8%, соотношение числа мужчин и женщин соответствовало 1,2 : 1,0 (рис. 1).

Анализ смертности показал, что на долю опухолей гастроэнтерологической локализации у мужского населения Якутии приходится 41,3% всех случаев смерти от ЗНО, а у женского – 40,7%. Аналогичные показатели по России составили соответственно 35,6% у мужчин и 36,7% у женщин. Второе место по частоте у мужчин в РС (Я) занимают злокачественные опухоли (ЗО) органов дыхания (32,6; РФ - 30,2%), а у женщин - ЗО органов гениталий (16,4 и 15,3% соответственно). У мужчин третье место по рангу зани-

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – к.м.н., доцент, гл.врач ЯРОД, **ГОЛЬДЕРОВА Айталина Семеновна** – д.м.н., проф., **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** – к.м.н., доцент, зам. гл.врача ЯРОД, **ВИНОКУРОВ Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, с.н.с. ЯНЦ КМП, petr\_ivanov\_38@mail.ru.  
Якутский респ. онкологич. диспансер: **БУРНАШЕВА Любовь Степановна** – к.м.н., врач-эпидемиолог, **МЫРЕЕВА Светлана Анатольевна** – к.м.н., врач-онколог-гинеколог, **МАКАРОВА Наталья Николаевна** – к.м.н., зав. гинекологич. отделением.

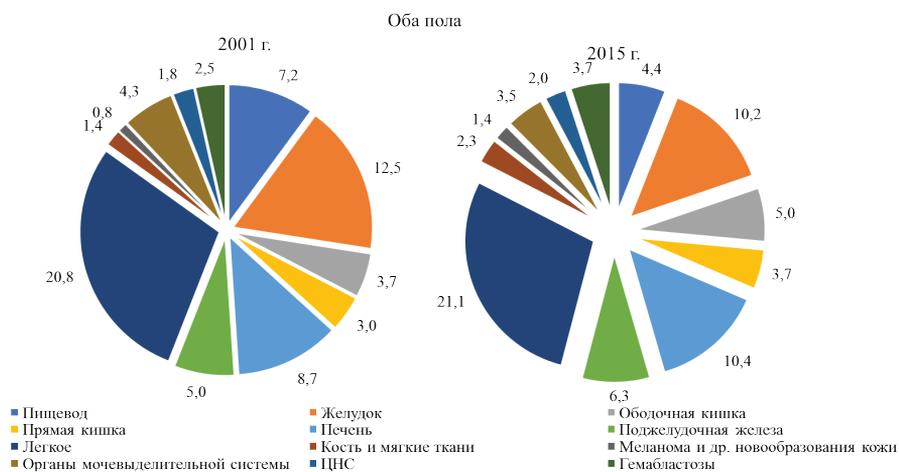


Рис.1. Структура смертности населения Республики Саха (Якутия) от злокачественных новообразований в 2001 и 2015 гг., %

мают новообразования мочевых органов (4,7%), а у женщин – рак молочной железы (12,1%).

Характеризуя динамику частоты смертности от ЗНО населения РС(Я)

можно отметить, что в обеих популяциях ЗО органов пищеварения остаются доминирующими локализациями, их суммарная доля составляла в начале и конце анализируемого перио-

да (2001, 2015) соответственно 52,8 и 45,2% у мужчин и 41,3 и 40,0% - у женщин.

В 2015 г. у мужчин по показателям смертности первые пять мест занимают: рак легкого (42,1<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>), печени (16,8), желудка (15,3), поджелудочной железы (8,8) и пищевода (7,7), а у женщин - соответственно: молочной железы (13,8), легкого (12,8), желудка (10,9), печени (9,9) и шейки матки (8,5<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>). За период с 2001 по 2015 г. динамика смертности в обеих популяциях оценивается как имеющая тенденцию к росту (при среднем годовом темпе прироста у мужчин и у женщин 0,55 и 0,35% соответственно) (табл. 1).

Максимальный уровень ежегодных показателей смертности населения Якутии от ЗНО отмечается в возрастной группе старше 70 лет (910,8<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>). В пределах этой возрастной группы достигают своих наивысших значений показатели повозрастной смертности как у мужского (1452,7<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>), так и у женского (802,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>) населения (табл. 2).

Таблица 1

Динамика смертности от злокачественных новообразований населения РС(Я) за 2001-2015 гг. и ее вероятная характеристика на 2020 г

Локализация	Год															Прогноз 2020
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Оба пола																
ЗНО – всего	120,1	124,6	130,5	127,0	125,1	126,9	129,6	125,2	131,6	120,3	125,3	127,7	125,5	126,9	128,0	126,8
ЗН головы и шеи	3,9	3,3	3,4	4,4	3,1	3,9	4,3	3,4	4,2	2,9	2,7	3,1	3,9	4,4	3,9	3,7
Органы пищеварения	56,4	59,0	59,4	58,3	56,1	54,3	52,6	53,1	53,3	48,5	49,0	50,5	53,4	48,4	52,6	54,2
Органы дыхания –	30,4	30,6	30,1	30,4	33,3	31,9	29,8	28,4	35,2	26,6	31,5	28,6	29,1	28,6	29,6	30,3
Кости и мягкие ткани	1,7	3,5	2,8	3,7	2,3	2,1	3,2	2,9	2,9	2,0	3,5	3,0	2,2	1,8	3,0	2,8
Рак и меланома кожи	1,1	0,7	1,3	0,9	1,5	0,9	1,1	1,8	1,3	1,6	0,9	1,0	1,3	1,6	1,7	1,4
Мочевые органы	6,0	6,4	6,5	5,1	4,2	6,8	7,0	5,5	4,6	5,1	5,5	6,7	4,6	5,1	4,6	5,5
ЦНС	2,2	2,0	3,2	2,1	3,3	2,5	4,1	2,4	3,2	2,6	2,7	3,1	3,2	3,2	2,6	2,8
Гемобласты	3,1	3,7	5,1	4,5	4,4	4,5	3,2	5,6	3,5	5,2	3,4	5,7	4,3	5,8	4,8	4,5
Мужчины																
ЗНО – всего	132,1	143,1	153,4	145,5	145,5	142,8	147,4	137,4	147,8	133,9	146,4	147,3	139,9	150,0	143,0	145,0
ЗН головы и шеи	5,5	4,3	5,8	8,0	5,4	6,9	6,7	5,0	7,6	4,4	3,9	5,0	4,7	4,5	5,8	5,7
Органы пищеварения	69,9	72,4	76,8	74,5	74,0	60,5	63,1	60,4	59,6	53,6	59,3	60,1	59,5	75,9	59,1	65,9
Органы дыхания –	39,1	43,4	42,9	44,7	46,1	48,1	40,3	42,6	50,7	39,4	48,2	43,1	44,2	45,5	46,7	44,3
Кости и мягкие ткани	2,4	4,3	2,8	5,0	2,8	2,4	4,4	4,0	4,3	2,9	3,0	3,9	2,8	4,5	3,6	3,7
Рак и меланома кожи	1,0	0,6	1,5	0,8	2,1	1,1	2,2	1,5	1,8	1,7	0,8	1,1	1,5	0,6	2,0	1,4
Простата	2,7	2,7	3,2	3,2	1,9	2,2	4,6	2,8	3,7	3,7	4,9	5,4	2,4	2,8	5,8	3,4
Мочевые органы	6,3	4,1	4,7	5,8	5,4	8,6	8,7	5,6	5,7	5,2	7,9	8,6	5,9	8,8	6,2	6,4
ЦНС	1,8	2,5	4,3	2,6	3,5	3,3	4,3	3,7	3,3	3,5	2,6	3,2	4,1	2,6	2,6	3,2
Гемобласты	4,1	5,1	5,0	5,2	4,3	4,8	3,7	5,9	4,4	5,9	4,3	6,9	5,0	6,0	4,9	5,0
Женщины																
Все ЗНО	108,2	106,5	108,6	109,3	105,8	112,0	112,8	113,7	116,5	107,5	105,3	109,1	111,9	105,1	114,0	111,3
Губа, полость рта	2,2	2,2	1,0	1,0	0,8	1,0	2,0	1,8	1,0	1,6	1,6	1,4	3,1	4,3	2,0	1,8
Орг. пищеварения	43,1	45,8	42,9	42,9	39,1	48,5	42,7	46,3	47,3	43,7	39,2	41,5	47,6	22,6	46,4	43,1
Органы дыхания	21,8	18,2	17,9	16,8	21,1	16,6	19,8	15,1	20,6	14,7	15,7	14,9	14,9	12,6	13,6	17,0
Кости и мягкие ткани	1,0	2,8	2,7	2,4	1,8	1,8	2,0	1,8	1,4	1,2	3,8	2,0	1,6	0,6	2,2	1,9
Рак и меланома кожи	1,2	0,8	1,2	1,0	1,2	0,8	2,0	2,0	1,0	1,4	0,9	1,0	1,2	2,6	1,6	1,4
Молочная железа	14,1	12,9	12,8	14,0	11,7	14,5	12,9	12,7	14,1	8,0	13,0	14,5	12,4	13,4	13,8	12,9
Органы гениталий	14,5	15,7	17,1	17,9	16,8	14,5	16,5	18,4	16,5	12,6	14,2	15,3	15,9	18,9	18,7	16,1
Мочевые органы	5,0	4,4	3,7	4,3	2,9	4,5	4,1	5,3	3,5	4,9	2,8	4,1	3,3	1,6	2,6	3,7
ЦНС	2,6	1,6	2,1	1,6	3,1	1,8	3,9	1,2	3,1	1,8	2,8	3,1	2,4	3,9	2,6	2,5
Гемобласты	2,2	2,2	5,2	3,9	4,5	4,3	2,7	5,3	2,7	4,5	2,6	4,5	3,7	5,5	4,7	3,9

Таблица 2

**Динамика ежегодной смертности различных возрастно-половых групп всего населения РС (Я)  
от ЗН по пятилетиям за 2001-2015 гг.**

Локализация	Годы	Абс. число	ИП	На 100 000 населения соответствующего возраста															
				0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70 +.	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
<b>Оба пола</b>																			
Все ЗН	2001-2005	6039	127,3	3,0	4,2	5,4	4,6	5,7	10,8	19,6	37,4	66,9	136,0	252,0	386,7	628,9	873,2	1139,2	
	2006-2010	6077	127,9	3,1	2,8	2,6	4,3	5,1	8,1	15,1	23,7	65,5	102,0	203,8	373,1	570,1	801,0	1083,5	
	2011-2015	5640	126,4	2,0	0,6	3,1	3,1	5,8	4,5	18,1	29,8	42,2	99,0	180,8	306,3	491,4	741,5	910,8	
Губа, полости рта, глотка	2001-2005	173	3,6	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	0,9	2,1	6,1	8,9	15,6	17,2	22,8	21,9	
	2006-2010	131	2,8	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	1,2	2,4	4,2	6,4	9,3	16,7	7,9	11,3	
	2011-2015	165	3,5	0,2	0,0	0,0	0,0	0,3	0,5	0,0	0,6	0,6	3,2	6,8	8,8	8,3	32,6	23,1	
Органы пищеварения	2001-2005	2785	58,7	0,3	0,3	0,2	0,4	1,3	3,5	8,1	12,0	25,6	56,6	105,9	164,5	288,7	443,2	608,3	
	2006-2010	24,9	52,8	0,3	0,3	0,0	0,7	0,0	1,3	4,2	7,2	20,4	37,6	74,8	129,8	235,2	349,8	528,2	
	2011-2015	2224	50,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	1,6	5,2	9,4	15,9	34,4	67,2	115,3	182,7	318,5	409,3	
Органы дыхания	2001-2005	1491	31,4	0,0	0,6	0,0	0,2	0,5	0,5	0,9	3,7	11,9	33,2	64,1	110,7	180,7	232,6	278,1	
	2006-2010	1443	30,4	0,3	0,0	0,0	0,5	0,4	0,8	0,6	0,6	12,0	20,4	48,0	102,7	166,7	209,9	241,5	
	2011-2015	1348	30,1	0,0	0,0	0,6	0,0	0,5	0,0	0,8	1,5	7,0	21,4	46,2	81,9	139,5	167,9	210,1	
Кость и мягкие ткани	2001-2005	135	2,8	0,3	0,3	1,1	1,2	0,8	0,3	0,3	1,5	2,1	3,3	9,3	8,2	10,0	11,0	14,0	
	2006-2010	123	2,6	0,0	0,0	0,3	1,2	0,7	1,0	0,6	1,5	1,8	3,4	5,0	6,3	7,6	16,0	12,0	
	2011-2015	118	2,8	0,0	0,2	0,0	0,3	0,3	0,0	0,3	1,5	2,3	1,2	5,2	6,5	7,9	12,0	19,0	
ЗНО + меланома кожи	2001-2005	55	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	1,2	1,4	1,3	2,3	2,5	6,3	7,9	6,9	
	2006-2010	74	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,3	0,0	1,2	0,9	2,8	4,8	5,4	5,0	16,0	
	2011-2015	58	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	0,9	0,6	0,9	1,9	4,9	2,8	3,9	8,9	
Мочевые органы	2001-2005	272	5,7	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,3	1,4	1,6	4,8	11,5	16,3	37,5	42,1	54,7	
	2006-2010	276	5,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	2,4	3,7	7,8	21,6	28,9	44,3	45,7		
	2011-2015	241	5,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	1,9	4,1	6,3	12,4	21,3	27,8	44,5	
ЦНС	2001-2005	123	2,6	1,5	1,1	1,6	0,8	0,8	0,3	1,7	2,6	2,1	3,3	6,1	6,3	7,0	10,5	7,5	
	2006-2010	141	3,0	1,4	0,3	1,1	0,2	0,9	0,3	1,1	2,7	3,6	3,2	5,6	8,6	6,9	14,8	11,3	
	2011-2015	132	2,9	0,0	0,2	0,6	0,9	1,0	0,0	2,1	4,1	0,3	2,8	4,4	3,9	12,1	17,3	11,0	
Гемобластозы	2001-2005	212	4,5	0,9	1,7	2,2	1,5	2,1	1,6	2,3	1,7	3,0	4,3	8,0	6,9	15,6	18,4	32,8	
	2006-2010	208	4,3	0,6	2,1	1,1	0,9	1,7	1,9	1,4	2,4	2,1	4,4	7,0	14,1	16,7	17,7	19,8	
	2011-2015	215	9,8	0,0	0,6	3,0	2,1	4,3	1,5	3,2	5,6	5,1	11,0	17,5	23,1	30,0	63,5	24,7	
<b>Мужчины</b>																			
ЗН - всего	2001-2005	3399	146,7	4,1	5,5	4,8	6,6	4,7	6,4	17,7	38,3	70,0	169,6	341,3	529,5	889,6	1248,6	1667,0	
	2006-2010	3294	143,0	4,4	3,6	3,9	6,5	6,1	7,4	11,7	20,0	72,0	122,2	268,1	528,1	802,8	1116,8	1427,4	
	2011-2015	3364	146,4	1,1	1,8	4,3	5,9	6,6	15,1	26,1	37,5	113,8	239,6	435,7	701,5	1034,6	1452,7		
Губа, глотка	2001-2005	137	5,9	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0	1,1	3,3	10,1	14,9	32,6	30,8	43,4	48,1	
	2006-2010	141	6,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,6	1,8	3,1	5,2	15,6	28,2	19,5	45,1	54,4	
	2011-2015	121	5,2	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,6	0,6	5,9	12,1	12,1	18,2	21,8	48,7	7,2	
Органы пищеварения	2001-2005	1736	74,9	0,6	0,6	0,0	0,4	0,5	3,7	9,1	16,6	35,5	82,4	160,8	244,4	436,6	712,3	968,4	
	2006-2010	1368	59,4	0,6	0,0	0,0	0,9	0,0	1,1	5,0	7,3	26,4	49,4	113,0	187,4	336,7	460,7	705,2	
	2011-2015	1369	59,0	0,0	0,0	0,6	1,0	2,6	7,3	12,5	19,4	49,1	95,9	95,9	166,6	263,6	426,0	657,7	
Органы дыхания	2001-2005	1021	44,1	0,0	1,1	0,0	0,4	0,5	1,1	1,1	7,4	20,3	55,8	116,7	190,1	293,5	347,4	443,4	
	2006-2010	1018	44,2	0,0	0,0	0,0	0,9	0,9	0,5	0,6	1,2	21,5	36,9	85,4	189,9	303,1	358,1	370,4	
	2011-2015	1035	44,6	0,0	0,6	0,0	0,5	0,0	1,0	2,4	8,4	33,4	78,5	78,5	159,3	252,7	326,2	391,0	
Кости и мягкие ткани	2001-2005	82	3,6	0,6	0,0	1,3	1,6	1,0	0,0	0,6	2,2	2,8	5,3	11,5	15	12,6	8,6	23,0	
	2006-2010	82	3,6	0,0	0,0	0,0	2,3	1,3	1,1	1,2	2,4	3,7	5,8	5,4	8,3	12,4	27,5	20,4	
	2011-2015	71	3,1	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,5	3,0	0,6	2,7	6,9	6,9	5,8	14,1	12,2	30,7	
ЗНО и меланома кожи	2001-2005	29	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	1,7	1,8	1,0	2,1	1,4	9	10,8	10,5	
	2006-2010	38	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	0,5	3	8,3	8,9	7,5	20,4	
	2011-2015	48	2,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,8	0,6	2,0	4,0	4,0	5,1	9,8	7,3	24,3	
Предстательная железа	2001-2005	65	2,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	4,1	12,2	10,9	30,4	56,5	
	2006-2010	78	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,8	5,0	19,5	50,1	64,6	
	2011-2015	112	4,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,9	2,9	5,1	28,3	48,7	33,9	
Мочевые органы	2001-2005	172	7,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,9	1,4	6,4	12,9	24,4	68,8	73,8	87,8	
	2006-2010	167	7,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,6	0,6	3,1	6,2	10,2	32,3	37,2	75,1	68,0	
	2011-2015	172	7,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	1,3	6,5	13,3	13,3	23,3	34,9	51,1	80,8	
ЦНС	2001-2005	69	3,0	0,0	1,7	0,9	1,2	0,0	0,0	1,7	2,9	1,9	3,2	10,2	9,5	12,7	15,2	4,2	
	2006-2010	83	3,6	2,2	0,6	2,2	0,5	1,7	0,5	1,1	1,2	4,3	3,6	7,2	13,3	8,9	20,0	15,3	
	2011-2015	74	3,2	0,6	0,0	0,6	1,0	0,0	1,6	5,3	0,0	3,9	6,4	6,4	6,5	14,2	12,2	19,4	
Гемобластозы	2001-2005	118	5,1	0,6	2,2	2,6	2,1	2,1	0,0	3,4	1,1	3,8	6,9	10,9	10,9	23,6	21,7	39,7	
	2006-2010	113	4,9	0,0	0,6	3,0	1,7	0,9	0,8	2,6	1,1	3,0	2,4	4,7	9,0	23,8	16,0	25,0	
	2011-2015	126	5,4	0,0	0,6	2,4	1,5	2,2	1,5	1,2	3,8	3,9	9,8	9,8	15,3	16,3	41,3	40,4	

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Женщины																		
ЗН – всего	2001-2005	2640	108,8	1,9	2,9	6,0	2,6	6,6	15,3	21,4	36,4	63,9	104,9	172,7	264,6	430,9	618,6	883,0
	2006-2010	2787	113,8	1,7	1,9	1,2	1,9	4,0	8,7	18,5	27,5	59,3	83,4	148,0	247,0	395,0	596,1	912,5
	2011-2015	2773	105,4	0,0	0,0	1,9	1,9	5,2	4,2	20,1	35,3	46,2	88,9	214,6	214,6	334,1	535,1	802,0
Губа, полости рта, глотка	2001-2005	36	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,6	0,9	2,5	3,6	1,2	6,9	8,8	9,1
	2006-2010	37	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,5	2,6	3,4	6,7	6,5	13,5
	2011-2015	51	2,08	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,6	0,0	2,98	3,0	3,23	17,41	18,6
Органов пищеварения	2001-2005	1049	43,2	0,0	0,0	0,5	0,4	2,0	3,3	6,9	7,4	16,1	32,9	57,2	96,3	176,2	260,7	433,4
	2006-2010	1119	45,7	0,0	0,6	0,0	0,5	0,0	1,5	3,4	7,2	14,7	26,7	41,7	83,0	158,8	277,8	440,2
	2011-2015	1060	43,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	0,0	81,0	81,1	109,7	251,7	358,3
Органы дыхания	2001-2005	470	19,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,6	0,0	3,7	12,3	17,5	42,9	95,0	154,6	197,9
	2006-2010	425	17,3	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,6	0,0	2,9	5,2	15,6	31,7	64,0	113,7	177,4
	2011-2015	374	15,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	1,2	0,0	0,0	18,4	18,5	60,5	47,4	144,3
Кости, мягкие ткани	2001-2005	53	2,1	0,0	0,6	1,0	0,0	0,5	0,5	0,0	0,6	1,4	1,5	7,2	2,3	8,3	13,2	10,2
	2006-2010	41	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,6	0,0	1,5	4,7	4,7	4,0	8,1	8,5
	2011-2015	57	2,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	8,0	8,8	10,6	14,0	5,4	5,4	3,2	12,7	17,8
Меланома, ЗНО кожи	2001-2005	26	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,6	1,0	1,5	2,4	3,5	4,2	5,9	5,1
	2006-2010	36	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,6	0,0	1,2	1,4	2,6	2,0	2,7	3,2	14,4
	2011-2015	33	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,6	5,3	7,4	14,6	3,0	3,0	1,6	6,3	10,8
Молочная железа	2001-2005	318	13,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,2	5,7	15,6	22,1	24,7	56,9	38,5	61,9	67,0
	2006-2010	298	12,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,8	4,2	6,5	17,2	28,7	29,7	38,7	52,0	66,8
	2011-2015	326	13,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,5	1,1	1,2	0,6	3,0	32,1	32,2	52,4	58,5	69,8
Органы гениталий	2001-2005	402	16,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,0	8,1	15,4	17,9	22,1	44,5	39,5	71,6	54,5	70,0
	2006-2010	385	15,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	3,1	7,3	8,4	21,1	17,2	28,7	49,3	40,0	61,7	69,3
	2011-2015	408	16,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	2,4	38,7	38,7	46,0	55,4	62,8
Мочевые органы	2001-2005	100	4,1	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	1,8	3,4	10,2	9,3	13,8	20,6	38,6
	2006-2010	109	4,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,8	1,4	5,7	12,8	22,7	24,4	34,6
	2011-2015	82	3,3	0,0	0,0	0,6	0,6	0,5	0,0	2,1	2,9	0,6	0,2	5,9	6,0	11,3	12,7	32,6
ЦНС	2001-2005	54	2,2	0,6	0,6	2,3	0,4	1,5	0,5	1,7	2,3	2,3	3,4	2,4	3,5	2,8	7,4	9,1
	2006-2010	58	2,4	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	4,2	2,9	2,9	4,2	4,7	5,3	11,4	9,3
	2011-2015	69	2,8	0,0	0,0	0,6	0,6	0,5	0,0	2,1	2,9	0,6	3,0	6,56	6,6	7,26	14,25	9,3
Гемобласты	2001-2005	29	3,9	1,2	1,2	1,8	0,9	2,0	3,3	1,2	2,3	2,3	2,0	5,4	3,5	9,6	16,2	29,4
	2006-2010	95	3,9	0,6	1,3	0,6	1,0	2,7	1,0	1,7	1,8	1,8	4,4	5,2	7,4	17,4	13	17,7
	2011-2015	108	4,4	0,0	0,0	0,6	0,6	2,1	0,0	2,0	1,8	1,2	1,2	7,75	7,8	13,7	22,1	24,0

Отметим, что ЗН органов гепатобилиарной зоны, составляющие 1/3 всех случаев смерти от ЗО органов пищеварения, позволяют отнести их в разряд ведущих форм онкологической патологии в условиях Севера как наносящие существенный социально-экономический урон населению республики.

Результаты анализа позволяют отметить, что к 2020 г. прогнозируемый уровень общих коэффициентов смертности от ЗО у мужчин составит 145,0‰ (при среднем годовом темпе прироста 0,70%). Вероятнее всего, высокими будут коэффициенты смер-

ности от рака прямой кишки – 5,3‰ (3,60%), поджелудочной железы – 7,0 (1,15), печени – 14,4 (0,75) и от ЗН органов дыхания – 44,3‰ (0,85%) (рис.2).

В женской популяции за период с 2001 по 2015 г. относительно высокими были показатели среднегодового темпа прироста смертности от ЗО лимфатической и кровяной системы (2,1-кратный прирост первоначальных показателей), от рака ободочной кишки (1,8 раза), яичника – (1,7), шейки матки (1,5), ЗО гениталий (1,3) и рака печени (1,1 раза).

Согласно прогнозу, у женщин к

2020 г. общий показатель коэффициентов смертности от ЗНО составит 111,3‰, при сохранении среднегодового темпа прироста 1,05%. В том числе: от рака ободочной кишки – 6,4‰ (1,8%), гемобластозов – 4,7 (2,1), рака печени – 9,93 (1,1), от ЗН органов гениталий – 18,7 (1,3), в т.ч. рака яичника и шейки матки – соответственно 5,5 и 8,5‰ (1,5%) (рис.3).

По данным официальной статистики МЗ РФ, потери населения России, связанные со смертностью от ЗО, составили 4 288,8 тыс. чел.-лет. Наиболее значимый урон наносят обществу рак легкого (678,2), желудка (511,9), молочной железы (401,7) и гемобласты (268,5). Наибольшие потери человеко-лет жизни трудоспособного населения России связаны со смертностью: от рака легкого (101,2), желудка (72,2), гемобластозов (61,5), молочной железы (48,0), шейки матки (27,4), ободочной (21,1) и прямой (20,4) кишок [1].

По результатам анализа в Якутии средняя продолжительность жизни лиц мужского пола в связи со смертностью от ЗНО сокращается на 1,53, а у женщин – на 1,74 года. В том числе

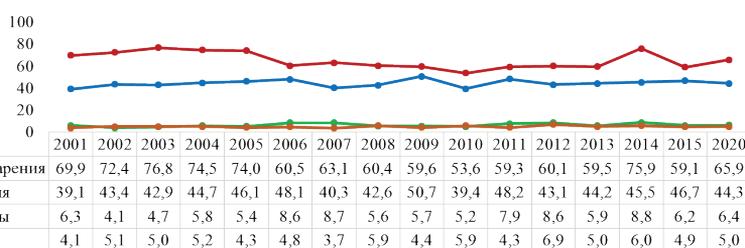
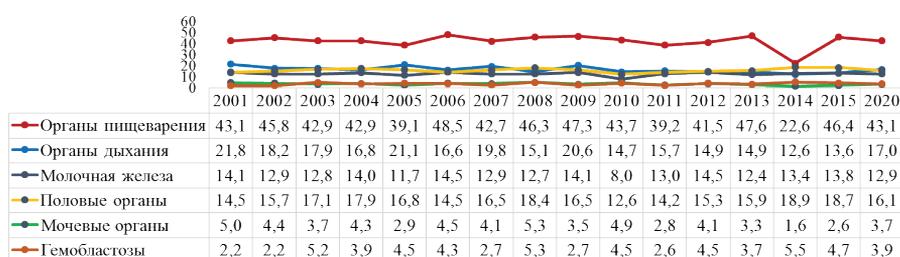


Рис. 2. Динамика смертности мужского населения Республики Саха (Якутия) от ЗНО по локализациям за 2001 – 2015 гг. и ее вероятная характеристика в 2020 г. (на 100 тыс. населения)



**Рис. 3.** Динамика смертности женского населения Республики Саха (Якутия) от ЗНО по локализациям за 2001 – 2015 гг. и ее вероятная характеристика в 2020 г. (на 100 тыс. населения)

у мужчин от рака ободочной кишки – на 1,72 года, прямой кишки – 1,71, предстательной железы – 1,70, пищевода – 1,69, желудка – 1,60, печени – 1,58, легкого – 1,27. У женщин продолжительность жизни укорачивается в связи со смертью от рака губы, глотки на 1,92 года, пищевода – 1,94, прямой кишки – 1,92, тела матки – 1,92, яичников – 1,91, ободочной кишки – 1,88, желудка – 1,85, рака шейки матки – 1,84, молочной железы – 1,75, легкого – 1,75, печени на 1,85 года.

Сопоставление среднего числа потерянных лет жизни одним умершим в РС(Я) и в целом по России показало, что за анализируемый период на Севере мужчины и женщины погибали от раковой болезни в относительно молодом возрасте (недожитые годы у мужчин в РС(Я) 13,1, а у женщин 14,8 года, в РФ соответственно 14,5 и 16,7 года). У мужчин по степени выраженности показателей «потерянных лет жизни» следуют: рак печени (13,6 года), гемобласты (13,5), поджелудочной железы (12,5), легкого (11,8) и рак прямой кишки (11,7 года). У женщин в порядке убывания «чисел потерянных лет жизни одним умершим» первые пять мест занимают: рак шейки матки (19,2), губы (17,8), прямой кишки (16,3), печени (14,6) и молочной железы (14,5). Далее следуют: рак почек (12,8), желудка (12,6), легкого (12,1), мочевого пузыря (11,9) и т.д.

В РС(Я) общие потери составили около 17,3 тыс. чел.-лет жизни, из них: от ЗН органов пищеварения – 6,3 тыс. (36,4%), органов дыхания – 3,4 (19,6), гемобластозов – 0,7 (4,0), мочевых органов – 0,2 (1,2), женской молочной железы – 1,0 тыс. (5,8% – у женщин) и половых органов у женщин – 0,05 тыс. (0,3%).

Данные анализа о потерях челове-

ко-лет жизни в трудоспособном возрасте свидетельствуют, что трудоспособное население республики теряет в связи со смертностью от ЗН 4,9 тыс. чел.-лет жизни, в т. ч: от ЗО органов пищеварения 1,7 тыс. чел.-лет, органов дыхания – 0,8, гемобластозов – 0,2, женских половых органов – 0,05 тыс. чел.-лет. На Севере у мужского населения среднее число потерянных лет жизни одним умершим в трудоспособном возрасте от ЗО составляет 11,0 (в РФ-8,5), а у женского – 18,5 года (9,4). При этом у мужчин наибольший урон наносит смертность от рака гортани (22,7), гемобластозов (14,2), прямой кишки (13,5), печени (13,5), поджелудочной железы (10,1), почек (9,07), предстательной железы (8,1), а у женщин – от гемобластозов (34,6), тела матки (24,9), почки (23,6), молочной железы (21,5). Значительны у женщин показатели урона при раке шейки матки (17,2), легкого (15,8), яичников (13,2) и печени (11,6 года).

Мужское трудоспособное население республики, по стандартизованным по возрасту показателям (мировой), ежегодно теряет 5,6 чел.-лет жизни, в т.ч. от ЗНО органов пищеварения 2,4 (48,9%), дыхания – 1,3 (20,1%) и мочевых органов – 0,12 (3,1%). Для женского населения аналогичные показатели достигают 5,9 чел.-лет жизни, причем наибольшие потери наносит смертность от ЗНО органов пищеварения (1,25), гемобластозов (0,24), органов дыхания (0,22), женских половых органов (0,09). У мужчин из отдельных форм ЗНО по величине наносимого урона первые три места ранжированного ряда занимают ЗНО печени (1,21), легкого (1,04) и желудка (0,38), а у женщин – рак шейки матки (0,81), молочной железы (0,58 чел.-лет жизни).

В заключение отметим, что инфля-

ция, продолжающаяся более чем четверть века, не позволяет с большой вероятностью определить размер условно недопроизведенного национального дохода в денежном выражении. Однако общий экономический ущерб, нанесенный смертностью от злокачественных образований населению Якутии, был весьма существенным. В связи со смертью от ЗНО население республики ежегодно теряет 3,1 тыс. чел.-лет жизни, в том числе 0,72 тыс. в трудоспособном возрасте, что составляет 23,3% общей потери.

*Работа выполнена в рамках НИР «Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей в условиях Крайнего Севера, разработка современных методов ранней диагностики, профилактики с использованием высокоинформативных фундаментальных методов исследования».*

## Литература

1. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель (ред.) // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007 – Т.20, прил.1. – 2007 – 156 с.
2. Davydov M.I. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2005 / M.I. Davydov, E.M. Axel (ed.) // N.N. Blochin RNC RAMS Herald, 2007. - V. 20, App.1. - 156 p.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2017. – 250 с.
4. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) / under A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova ed. - M., 2017. - 250 p.
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2018. – 250 с.
6. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality) / under A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova ed. - M., - 2018. - 250 p.
7. Иванов П.М. Злокачественные новообразования в Якутии (заболеваемость и смертность) / Под ред. П.М. Иванова, Л.Н. Афанасьевой, С.А. Мыреевой. – Якутск; – 2018. – 180 с.
8. Ivanov P.M. Malignant neoplasms in Yakutia (morbidity and mortality) / under P.M. Ivanov, L.N. Afanasieva, S.A. Myreeva ed. – Yakutsk, 2018. - 180 p.
9. Мировая статистика здравоохранения, 2017 г.: мониторинг показателей здоровья в отношении Целей устойчивого развития [World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals]. – Женева: ВОЗ, 2018. [https://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2017/ru/](https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2017/ru/)
10. World statistics of health care, 2017: monitoring of indicators of health concerning Sustainable development goals. - Geneva: World Health Organization; 2018.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Н. Готовцев, Н.А. Барашков, Т.В. Борисова, М.В. Пак,  
М.П. Алексеева, Н.Н. Иннокентьева, К.С. Лоскутова,  
В.Г. Пшенникова, А.М. Рафаилов, С.Н. Леханова,  
С.А. Федорова, М.Н. Сидоров

## АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ВАРИАНТОВ ГЕНА *babA* *HELICOBACTER PYLORI* С ТЕЧЕНИЕМ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.02

УДК 616.34 (571.56)

Приведены результаты анализа ассоциаций вариантов гена *babA Helicobacter pylori* с течением гастродуоденальных заболеваний (эрозивный и хронический гастрит) у пациентов в Якутии. Показано, что вариант гена *babA2* преобладал у пациентов с эрозивными гастритами по сравнению с пациентами с хроническим гастритом, в то время как вариант гена *babA1* чаще встречался у пациентов с хроническим гастритом, чем у пациентов с эрозивным гастритом. Кроме того, было показано, что у пациентов-мужчин чаще встречался вариант гена *babA2*, чем у женщин, что свидетельствует о том, что инфицирование мужчин штаммом *H. pylori* с вариантом гена *babA2* является дополнительным фактором риска более тяжелого течения гастродуоденальных заболеваний.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, гастродуоденальные заболевания, ген *babA*.

In this paper we presented the results of the analysis of associations of the *Helicobacter pylori* *babA* gene variants with gastroduodenal diseases (erosive and chronic gastritis) of patients in Yakutia. It was shown that *babA2* prevailed in patients with erosive gastritis than in patients with chronic gastritis, while *babA1* was more common in patients with chronic gastritis, than in patients with erosive gastritis. In addition, it was shown that *babA2* was more common in men than in women and it is indicating that the infection of men with the *H. pylori* strain with a *babA2* gene variant may be an additional risk factor for more severe gastroduodenal diseases.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, gastroduodenal diseases, *babA* gene.

**Введение.** В 1994 г. Национальный институт здравоохранения США опубликовал экспертное мнение, в котором утверждалось, что большинство рецидивирующих язв желудка и гастритов с повышенной кислотностью вызываются инфицированием бактерией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). С тех пор постепенно накапливались данные о том, что язвы двенадцатиперстной кишки и дуодениты также ассоциированы с инфицированием *H. pylori* [17, 18].

В 2005 г. первооткрыватели медицинского значения бактерии Робин Уоррен и Барри Маршалл были удостоены Нобелевской премии по медицине. В последнее время было выполнено множество исследований, посвященных бактерии *H. pylori*. В большинстве исследований было установлено, что *H. pylori* является доказанной причиной гастродуоденальных заболеваний (хронический гастрит, эрозии, язвы и рак желудка человека). По последним уточненным данным, на долю язвенной болезни, связанной с инфекцией *H. pylori*, приходится 38 % язв желудка и 56 % язв двенадцатиперстной кишки во всем мире [1].

Эти факты способствовали появлению большого количества работ, посвященных изучению особенностей, распространенности и клинического значения различных по генетической структуре и вирулентности штаммов *H. pylori*, в том числе их молекулярно-генетических характеристик. Показано, что генетические факторы вирулентности и патогенности *H. pylori* могут оказывать большое влияние на развитие клинического течения заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также на морфологические изменения слизистой оболочки желудка. В последнее время

спектр генетических факторов патогенности *H. pylori* расширяется и их роль в развитии патологических изменений в организме человека становится всё более очевидна [2].

Изучение генома *H. pylori* ведётся в основном с целью улучшить понимание патогенеза гастритов и язвенной болезни желудка, причин способности этого микроорганизма вызывать заболевание. В настоящее время известно, что геном штамма «26695» *H. pylori* представлен кольцевой двуцепочечной молекулой ДНК размером 1 667 867 пар оснований и содержит 1 630 генов, из которых 1 576 кодируют белки [15]. На данный момент в базе данных генома *H. pylori* 62 гена отнесены к категории «патогенных генов» (т.е. их наличие у бактерии коррелирует с её патогенностью).

В 2002 г. были опубликованы результаты изучения двух последовательностей геномов *H. pylori*, в которых открыто большое семейство 32 связанных белков наружной мембраны (*Helicobacter* outer membrane protein – *Hop*). Они включают в себя наиболее известные белки-адгезины *H. pylori* [15], которые позволяют прочно прикрепляться к эпителиальным клеткам благодаря многочисленным бактериальным компонентам. Самыми характерными являются несколько адге-

ЯНЦ КМП: ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович – н.с., Donzcrew@mail.ru, БАРАШКОВ Николай Алексеевич – к.б.н., в.н.с. – руковод.лаб., barashkov2004@mail.ru, ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна – к.б.н., в.н.с. – руковод.лаб., pshennikovavera@mail.ru; СВФУ им. М.К. Аммосова: БОРИСОВА Туяра Валерьевна – студент ИЕН, borisovavt96@gmail.com, ИННОКЕНТЬЕВА Наталья Николаевна – аспирант МИ, natalia\_inn@mail.ru, РАФАИЛОВ Адюм Михайлович – к.б.н., доцент ИЕН, archinay@mail.ru, ЛЕХАНОВА Саргылана Николаевна – к.м.н., доцент МИ, lehanovasn@mail.ru, ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., зав.лаб. ИЕН; ПАК Мария Владимировна – врач эндоскопист РБ №1 – Национальный центр медицины; АЛЕКСЕЕВА Мавра Павловна – врач эндоскопист РБ №1 – НЦМ; ЛОСКУТОВА Кюняй Саввична – к.м.н., зав.отд. РБ №1 – НЦМ, СИДОРОВ Михаил Николаевич – к.в.н., доцент ЯГСХА.

зинов, имеющих свойство таргетного действия на эпителиальные клетки желудка человека, среди которых наиболее изучен ген *babA*, существующий в виде нескольких вариантов – *babA1* и *babA2* [19]. Вариант гена *babA2* создает старт-кодон в последовательности сигнального пептида и функционирует в качестве адгезина, идентичного варианту *babA1* (идентичность составляет 91%) за исключением инсерции в 10 пар оснований с повторным мотивом, который заканчивается созданием поступательного иницирующего кодона и имеет способность к связыванию с Льюис-подобными антигенами (Leb) в крови у человека.

Белок BabA является высокоаффинным и связывается с моно- или дифукозилированными антигенами группы крови, каждый из которых может быть модифицирован в группу крови А, В или 0 и экспрессироваться на эпителиальных клетках желудка [4, 9, 10, 14]. Существует гипотеза о том, что бактериальный фактор адгезии BabA может способствовать патогенезу язвенной болезни желудка и/или рака желудка путем опосредования закрепления к эпителию желудка [3].

Клиническое течение гастродуоденальных заболеваний в зависимости от вариантов *babA H. pylori*, циркулирующих в Якутии, ранее не было изучено. **Целью** настоящей работы является анализ ассоциаций вариантов гена *babA Helicobacter pylori* с течением гастродуоденальных заболеваний у пациентов в Якутии.

**Материалы и методы исследования.** Были использованы образцы гастробиоптатов, полученные у 322 пациентов (2014-2018 гг.), направленных на фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) в эндоскопическое отделение ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины» (РБ №1-НЦМ). Для подтверждения наличия инфекции *Helicobacter pylori* гастробиоптаты были отправлены на гистологическое исследование в патологоанатомический отдел РБ №1-НЦМ. В результате в исследование были включены 188 пациентов (из 322 обследованных), у которых было выявлено наличие *Helicobacter pylori* в антральном отделе желудка. Средний возраст составил 25,2 года (от 3 до 70 лет). Пациенты были подразделены на две группы: хронический гастрит и хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями.

Геномная ДНК *H. pylori* была выделена из замороженных гастробиоптатов обследованных пациентов

с помощью фенольно-хлороформной экстракции [7]. Для выполнения генотипирования фрагментов ДНК *babA H. pylori* были использованы последовательности олигонуклеотидных праймеров, предложенных ранее Rad R. et al., которые фланкируют область, содержащую ген *babA* (817 п.н.) – 5'-AATCCAAAAAGGAGAAAAACATGAAA-3' (*babA2-F*), 5'-TGTTAGTGATTTCGGTGTAGGACA-3' (*babA2-R*) [16]. Полимеразная цепная реакция проведена на амплификаторе фирмы «Bio-Rad». Разделение продуктов амплификации осуществлено в горизонтальных электрофорезных камерах в 2%-ном агарозном геле. Визуализация продуктов ПЦР осуществлена при помощи системы гелевидеодокументации фирмы «Bio-Rad» с использованием программного обеспечения Image Lab™ Software.

Обследования, предусмотренные рамками научно-исследовательской работы, проводились строго после информированного согласия участников, родителей или законных представителей несовершеннолетних пациентов без нарушений этических норм. Данная научно-исследовательская работа была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Выписка из протокола №41 от 12 ноября 2015 г. (решение №5).

**Результаты и обсуждение.** Анализ частот встречаемости вариантов гена *babA H. pylori* у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями. Эндоскопическое и гистологическое исследования, проведенные на первом этапе работы, показали, что только у 188 (58,3%) из 322 пациентов было подтверждено наличие *H. pylori*. Диагноз хронический гастрит был установлен в 96 случаях (51,1%), а диагноз хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями – в 92 случаях (48,9%). Далее мы провели анализ частот встречаемости вариантов гена *babA H. pylori* среди 188 образцов с гистологически подтвержденным инфицированием *H. pylori*. Вариант гена *babA2* был идентифицирован в 65 образцах (34,5%), а *babA1* – в 123 (65,4%) (таблица).

**Сравнение встречаемости вариантов гена *babA1* и *babA2 H. pylori* у пациентов в зависимости от течения гастродуоденальных заболеваний (эрозивный или хронический гастрит).** Было установлено, что вариант гена *babA2* достоверно чаще встречался в выборке пациентов с диагнозом хронический гастрит с эрозив-

но-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки (43,4%), чем у пациентов с диагнозом хронический гастрит, у которых чаще встречался вариант гена *babA1* (73,9%) ( $p < 0,05$ ) (таблица).

**Сравнение встречаемости вариантов гена *babA1* и *babA2 H. pylori* у пациентов в зависимости от активности воспаления и степени обсемененности.** Статистически значимых отличий не было обнаружено при сравнении групп пациентов с разной степенью активности воспаления и наличием вариантов гена *babA H. pylori* (рис. 1). Однако незначительное отличие было найдено при сравнении варианта гена *babA1* со второй степенью обсемененности (рис. 2).

**Сравнение вариантов гена *babA1* и *babA2 H. pylori* в группах пациентов в зависимости от пола, возраста, места рождения и проживания.** Достоверных отличий в зависимости от возраста, места рождения и проживания у пациентов с вариантами гена *babA H. pylori* не было получено ( $p > 0,05$ ), однако были найдены статистически значимые отличия при сравнении групп мужчин и женщин ( $p < 0,001$ ) (таблица). Так, частота встречаемости варианта гена *babA2* была почти в 2 раза выше в группе пациентов мужского пола (69,6%), чем у пациентов женского пола (38,3%) ( $p < 0,001$ ). Напротив, у пациентов женского пола достоверно чаще встречался вариант гена *babA1* (61,6%), чем у пациентов мужского пола (30,3%) ( $p < 0,001$ ) (таблица).

В настоящей работе впервые в Якутии была исследована частота встречаемости варианта гена *babA H. pylori* у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями. Так, частота варианта гена *babA2* у пациентов с эрозивным гастритом составила 43,4% (таблица). Ранее в работе Chen M. Y. был выполнен метаанализ частот вариантов гена *babA* в разных странах мира. Полученные нами результаты согласуются с данными исследований, проведенных в Турции, Китае-1, Португалии-1, Бразилии-1 и Италии (46,6; 39,5; 47,3; 40,0 и 48,7% соответственно), но отличаются от результатов, полученных для большинства других стран (Индия – 52,7%, Иран – 18,1-74,1, Япония – 84,8-100, Южная Корея – 96,5-100, Таиланд – 91,1, Китай-2–64,9%, Тайвань – 100, Португалия – 2–50,0, Франция – 81,4, Швеция – 83,3, Германия-1– 77,7, США – 84,8, Бразилия-2–20,0%, Финляндия – 70,9, Колумбия – 82,8-85,0% и Германия-2–100% (рис. 3) [3].

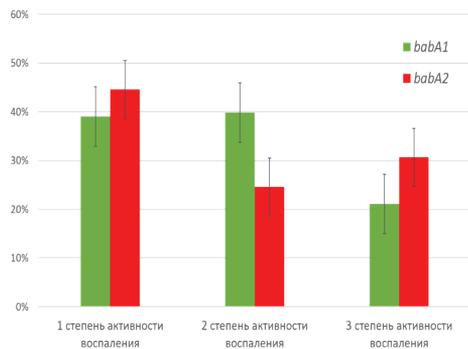
Сравнение вариантов гена *babA*

**Сравнение частоты вариантов гена *babA* в зависимости от клинического течения гастродуоденальных заболеваний, половозрастных и демографических факторов**

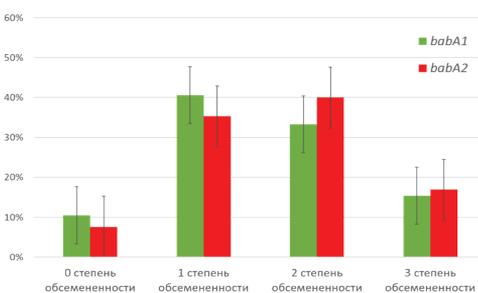
Факторы	n (188)	<i>babA1</i> (%)	<i>babA2</i> (%)	$\chi^2$	p
<b>Наличие язв и эрозий</b>					
ХГ с эрозиями и язвами желудка и ДПК	92	52 (56,5)	40 (43,4)	6,314	<0,05
ХГ	96	71 (73,9)	25 (26,0)		
<b>Возраст</b>					
Дети и подростки (3-17 лет)	112	77 (68,7)	35 (31,2)	1,354	>0,05
Взрослые (18-70 лет)	76	46 (60,5)	30 (39,4)		
<b>Пол пациентов</b>					
Мужской	89	27 (30,3)	62 (69,6)	18,417	<0,001
Женский	99	61 (61,6)	38 (38,3)		
<b>Место проживания</b>					
Городское население	32	23 (71,8)	9 (28,1)	0,709	>0,05
Сельское население	156	100 (64,1)	56 (35,8)		

Примечание. ХГ – хронический гастрит, ДПК – двенадцатиперстная кишка.

*H. pylori* в зависимости от течения гастродуоденальных заболеваний (эрозивный или хронический гастрит) показало, что у пациентов, имеющих эрозивно-язвенные поражения желудка,



**Рис. 1.** Сравнительный анализ вариантов гена *babA* по активности воспаления у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями



**Рис. 2.** Сравнительный анализ вариантов гена *babA* по степени обсемененности у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями

ка, достоверно чаще встречался вариант гена *babA2 H. pylori* (43,4%), чем у пациентов с хроническим гастритом (26,0%) ( $p < 0,05$ ) (таблица). Полученный результат может свидетельствовать о более выраженном патогенном потенциале варианта гена *babA2 H. pylori*. Результаты проведенного нами исследования находятся в соответствии с ранее полученными данными о том, что наличие варианта гена *babA2* в геноме *H. pylori* связано с более высокой частотой развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненного течения инфекции *H. pylori*, а также с аденокарциномой желудка [2].

При сравнении вариантов гена *babA1* и *babA2 H. pylori* с активностью воспаления статистически значимых отличий не было обнаружено. Однако незначительное отличие было найдено при сравнении варианта гена *babA1* со второй степенью обсемененности (рис. 2). Незначительное отличие, вероятнее всего, объясняется стохастическими причинами, а также является следствием малочисленности сравниваемых подгрупп.

При сравнении вариантов гена *babA1* и *babA2 H. pylori* у пациентов в зависимости от возраста, места рождения и проживания не было получено статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ). Однако при ана-

лизе в зависимости от пола была выявлена более высокая частота встречаемости варианта гена *babA2 H. pylori* у мужчин – 69,6%, почти в 2 раза чаще, чем у женщин – 38,3% ( $p < 0,001$ ). В случае с вариантом гена *babA1* была выявлена обратная картина – у пациентов женского пола в 2 раза чаще был выявлен вариант гена *babA1 H. pylori* (61,6%), чем у мужского пола (30,3%) (таблица). Полученный нами результат согласуется с исследованием Mattar et al., в котором у мужчин также чаще встречался вариант гена *babA2*, чем у женщин [12]. В недавних работах были проведены исследования на мышах и макаках для изучения определяющих факторов организма-хозяина, которые влияют на экспрессию белков BabA *H. pylori* [5-8, 11, 13]. Определяющим фактором был пол организма-хозяина, который был ассоциирован с большей бактериальной нагрузкой и потерей экспрессии BabA и в большей степени сохранялся у мышей-самцов. Эти результаты указывают на возможность того, что потеря экспрессии белка BabA не обусловлена адаптивным иммунитетом или передачей сигналов toll-like рецепторами. Данное свидетельство может указывать на то, что BabA может иметь и другие нераспознанные функции помимо того, что он служит адгезином, который связывается с антигенами Leb, в котором не требуется влияние гендерных различий в гликозилировании для потери экспрессии BabA [11].

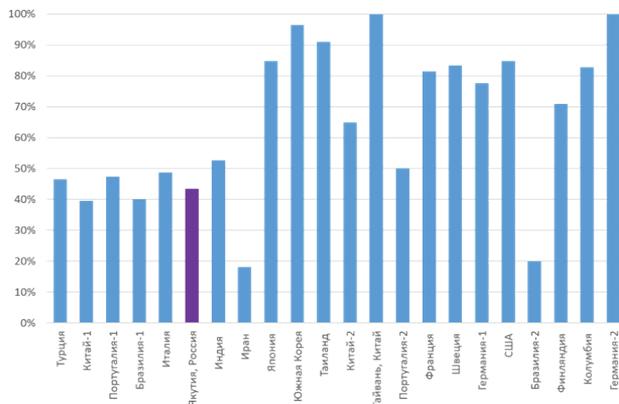
#### Выводы

1) Установлена ассоциация варианта гена *babA2 H. pylori* с более тяжелыми проявлениями гастродуоденальных заболеваний (эрозивный гастрит) у пациентов в Якутии. Наши результаты находятся в соответствии с ранее известными данными о том, что присутствие варианта гена *babA2 H. pylori* может способствовать увеличению риска развития эрозий и язв желудка.

2) Установлено, что у лиц мужского пола чаще обнаруживается вариант гена *babA2 H. pylori*, чем у пациентов женского пола. Это свидетельствует о том, что инфицирование мужчин штаммом *H. pylori* с вариантом гена *babA2* является дополнительным фактором риска более тяжелого течения гастродуоденальных заболеваний.

Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)», проекта ФНИ №2019\_1472, госзадания Минобрнауки РФ №6.1766.2017.ПЧ и проекта

СВФУ им. М.К. Аммосова (0794-2017-0019, FSRG-2017-0019), а также при поддержке гранта РФФИ №18-05-60035\_Арктика.



**Рис. 3.** Результаты распределения частот вариантов гена *babA2* *H. pylori* в мире: Китай-1 – исследование, выполненное в 2006; Китай-2 – исследование, выполненное в 2004; Португалия-1 – исследование, выполненное в 2010; Португалия-2 – исследование, выполненное в 2009; Бразилия-1 – исследование, выполненное в 2006; Бразилия-2 – исследование, выполненное в 2005; Германия-1 – исследование, выполненное в 2009 г.; Германия-2 – исследование, выполненное в 1999 г.

## Литература

1. Париет в лечении язвенной болезни, симптоматических гастродуоденальных язв и функциональной диспепсии / Е.К. Баранская, В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин // Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина. 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С. 152. ISBN 978-5-98322-905-1.  
Pariet in treatment of peptic ulcer, symptomatic gastroduodenal ulcers and functional dyspepsia / E.K. Baranskaya, V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin // Prevention and treatment of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract. - Under. ed. Acad. RAMS V. T. Ivashkin. 2nd ed. - 2013. - M.: MEDpress-inform. - p. 152. ISBN 978-5-98322-905-1.
2. Роль генетических особенностей *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике / Н.В. Барышникова, А.Н. Суворов, Е.И. Ткаченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология (1). – 2009. – С. 12-19.  
The role of the genetic features of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of diseases in digestive system: from theory to practice / N.V. Baryshnikova, A.N. Suvorov, E.I. Tkachenko // Experimental and clinical gastroenterology. – №10. – 2009. – P. 12-19.
3. Association of *Helicobacter pylori* babA2 with peptic ulcer disease and gastric cancer / M.Y. Chen, C.Y. He, X. Meng [et al.] // World journal of gastroenterology. – 19(26). – 2013. – P. 4242-4251. doi: 10.3748/wjg.v19.i26.4242.
4. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens / T. Borén, P. Falk, K.A. Roth // Science (262). – 1993. – P. 1892-1895. doi:10.1126/science.8018146.Abstract/
5. Changes in plasma and IgG N-glycome during childhood and adolescence / M. Pucic, A. Muzinic, M. Novokmet [et al.] // Glycobiology (22). – 2012. – 975-982; doi: 10.1093/glycob/cws062
6. Dynamic Expression of the BabA Adhesin and Its BabB Paralog during *Helicobacter pylori* Infection in Rhesus Macaques / L.M. Hansen, P. Gideonsson, D.R. Canfield [et al.] // Infection and Immunity. – May 2017. – 85 (6). – e00094-17; doi: 10.1128/IAI.00094-17.
7. Effective Methods of Nucleic Acids extraction for Analysis in Molecular Biology (review) / O.S. Antonova, N.A. Korneva, Yu. V. Belov [et al.] // Scientific Instrument Making. – T. – 20. – № 1. – 2010. – P. 3-9.
8. Effects of aging, body mass index, plasma lipid profiles, and smoking on human plasma N-glycans / A. Knezevic, O. Gornik, O. Polasek [et al.] // Glycobiology (20). – 2010. – P. 959-969; doi: 10.1093/glycob/cwq051.
9. Functional adaptation of BabA, the *H. pylori* ABO blood group antigen binding adhesin / M. Aspholm-Hurtig, G. Dailide, M.Lahmann [et al.] // Science (305). – 2004. – P. 519-522. doi:10.1126/science.1098801.Abstract
10. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging / D. Ilver, A. Arnqvist, J. Ogren // Science (279). – 1998. – P. 373-377. doi:10.1126/science.279.5349.373.Abstract/
11. Host Determinants of Expression of the *Helicobacter pylori* BabA Adhesin / M.E. Kable, L.M. Hansen, C.M. Styer // Sci Rep. – 2017 Apr (18). – 7. – 46499; doi: 10.1038/srep46499.
12. No correlation of babA2 with vacA and cagA genotypes of *Helicobacter pylori* and grading of gastritis from peptic ulcer disease patients in Brazil / R. Mattar, A.F. dos Santos, J.N. Eisig [et al.] // Helicobacter. – 2005 Dec. – 10(6). – P. 601-8. doi: 10.1111/j.1523-5378.2005.00360.x.
13. Oral estrogen treatment induces a decrease in expression of sialyl Lewis x on alpha 1-acid glycoprotein in females and male-to-female transsexuals / Els C.M. Brinkman-Van der Linden Ellen C. Havenaar Esther C.R. Van Ommen [et al.] // Glycobiology (6). – 1996. – P. 407-412; doi: 10.1093/glycob/6.4.407.
14. Structural insights into polymorphic ABO glycan binding by *Helicobacter pylori* / K. Moonens, P. Gideonsson, S. Subedi [et al.] // Cell Host Microbe. – (19). – 2016. – P. 55-66. doi:10.1016/j.chom.2015.12.004.
15. Suerbaum S. *Helicobacter pylori* infection / S. Suerbaum, P. Michetti // N Engl J Med (347). – 2002. – P. 1175-1186.
16. The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response / R. Rad, M. Gerhard, R. Lang [et al.] // J Immunol. – (168). – 2002. – P. 3033-3041. doi: 10.4049/jimmunol.168.6.3033.
17. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., Respectively / C.S. Goodwin, J.A. Armstrong, T. Chilvers [et al.] // Int J Syst Bacteriol (39). – 1989. – P. 397-405.
18. Tytgat G.N. Treatment of peptic ulcer / G.N. Tytgat // Digestion. – 1998 Aug. – 59(5). – P. 446-52.
19. Yamaoka Y. Roles of the plasticity regions of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal pathogenesis / Y. Yamaoka // J Med Microbiol (57). – 2008 P. – 545-553. doi: 10.1099/jmm.0.2008/0005700.

В.Н. Сереброва, Е.А. Трифонова, К.К. Павлова,  
А.Ю. Ворожищева, Х.А. Куртанов, Н.И. Павлова,  
В.А. Степанов

## РЕПЛИКАТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.03

УДК 575.174.015.3

Проведен репликативный анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфных вариантов четырех наиболее значимых генов наследственной тромбофилии с развитием преэклампсии (ПЭ) в популяции якутов: rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, rs1799963 (G20210A) гена *F2*, rs6025 (G1691A) гена *F5* и rs1799889 (-675 4G/5G) гена *SERPINE1*. Результаты исследования свидетельствуют о статистически значимой ассоциации аллеля 4G полиморфного варианта rs1799889 (-675 4G/5G) гена *SERPINE1* с формированием наследственной предрасположенности к развитию данного заболевания у якутов как в общей группе больных, так и подгруппе пациенток с тяжелой степенью ПЭ.

**Ключевые слова:** преэклампсия, наследственная тромбофилия, ассоциативное исследование.

We conducted a replicative associations analysis of the single-nucleotide polymorphisms of 4 most significant genes of hereditary thrombophilia with the development of preeclampsia (PE) in the Yakut population: rs1801133 (C677T) in the *MTHFR* gene, rs1799963 (G20210A) in the *F2*, rs6025 (G999A) in the *F5* gene and rs1799889 (-675 4G/5G) in the *SERPINE1* gene. The results of this study indicate a statistically significant association of 4G allele of polymorphic variant rs1799889 (-675 4G/5G) in the *SERPINE1* gene in formation of a hereditary predisposition to the development of this pregnancy complication in Yakuts, both in the general group of patients and in the subgroup of patients with severe PE.

**Keywords:** preeclampsia, hereditary thrombophilia, association study.

**Введение.** Преэклампсия (ПЭ) является тяжелым мультисистемным осложнением беременности, для которого характерно наличие артериальной гипертензии и значительной протеинурии после 20-й нед. гестации. На протяжении долгого времени данная патология продолжает оставаться одной из ведущих причин материнской смертности, составляющих в мировом масштабе не менее 63000 случаев в год [27]. Согласно исследованию, охватившему около 39 млн женщин из 40 стран, заболеваемость ПЭ за период с 2002 по 2010 г. составила 4,6%, кроме того, частота данного осложнения беременности широко варьировала среди различных регионов [19]. Следует

отметить, что различия частоты развития ПЭ в современных популяциях человека обусловлены особенностями расовой и этнической принадлежности изучаемых выборок [21, 23, 28, 29]. В Российской Федерации среди здоровых первобеременных женщин ПЭ выявляется в 6-12% случаев, тогда как при наличии экстрагенитальной патологии частота возрастает до 20-40%. В последние годы отмечается увеличение числа случаев данного осложнения беременности и его вклада в структуру материнской смертности, которая составляет от 6 до 29,6% в зависимости от региона [5], превышение среднероссийского показателя частоты ПЭ в 1,5 раза наблюдается среди регионов Сибири и Дальнего Востока [10].

Согласно данным Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) ПЭ играет значимую роль в структуре заболеваний беременных женщин. Так, за период с 2000 по 2016 г. частота данной патологии беременности варьировала в пределах 12,8-22,2%, что в среднем для данного региона означает развитие ПЭ у каждой шестой беременной женщины. Кроме того, результаты анализа критических акушерских состояний в учреждениях родовспоможения за 2016 г. среди регионов Дальневосточного федерального округа продемонстрировали наибольшее количество случаев «near miss» («почти потерянные» или «едва не умершие» женщины) в Республике Саха (Якутия), примечательно, что значительное количество данных

случаев (54,5%) обусловлено развитием ПЭ тяжелой степени и эклампсией [6]. Такая высокая частота случаев «near miss», произошедших по причине тяжелой ПЭ и эклампсии, наряду с высокой частотой развития ПЭ среди населения данного региона показывает важность исследований, направленных на изучение этиопатогенеза данного осложнения беременности у женщин из якутской популяции.

Согласно наиболее признанной гипотезе возникновения ПЭ, основой для формирования данного осложнения беременности является плацентарная патология, которая развивается вследствие нарушения инвазии цитотрофобласта и недостаточного ремоделирования спиральных артерий матки на ранних сроках гестации [2, 11]. Особый интерес в данном контексте представляет изучение вклада наследственной тромбофилии, приводящей к тромбированию сосудов микроциркуляторного русла и таким образом оказывающей влияние на процессы имплантации плодного яйца, плацентации и более поздние нарушения маточно-плацентарной перфузии [1, 3, 7].

По данным базы «HuGE Navigator», гены наследственной тромбофилии являются широко изучаемыми генами-кандидатами ПЭ, среди которых можно выделить лидеров по количеству проведенных исследований: ген пятого фактора свертывания крови (*F5*), ген метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), ген протромбина (*F2*) и ген ингибитора активатора плаз-

Томский НИМЦ: **СЕРЕБРОВА Виктория Николаевна** – к.м.н., м.н.с. НИИ медицинской генетики, vika.serebrova@medgenetics.ru, **ТРИФОНОВА Екатерина Александровна** – к.м.н., н.с. НИИ медицинской генетики, ekaterina-trifonova@medgenetics.ru, **СТЕПАНОВ Вадим Анатольевич** – член-корр. РАН, д.б.н., проф., врио директора, руковод. лаб. НИИ медицинской генетики, vadim.stepanov@medgenetics.ru; **ПАВЛОВА Кюнна Константиновна** – к.м.н., врач лабораторный генетик РБ №1 – НЦМ (г. Якутск), kb1ncm@mail.ru; **ВОРОЖИЩЕВА Анна Юрьевна** – к.м.н., зав. клинич. лаб. Новокузнецкой городской клинической больницы №1, lartevaanna2@rambler.ru; **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела ЯНЦ КМП, hariton\_kurtanov@mail.ru; **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб. ЯНЦ КМП, solnishko\_84@inbox.ru.

миногена (*SERPINE1*). Так, используя выборки из различных популяций и метод «случай-контроль», удалось продемонстрировать значимый вклад в развитие данного осложнения беременности четырех однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP): rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, rs1799963 (G20210A) гена *F2*, rs6025 (G1691A) гена *F5* и rs1799889 (-675 4G/5G) гена *SERPINE1* [4, 13, 18, 24, 26, 30, 31]. Однако в настоящее время также существует большое количество публикаций, результаты которых не смогли подтвердить вклад данных SNP в генетическую архитектуру ПЭ [8, 13, 16, 25, 30]. Согласно результатам нашего предыдущего исследования [1], с формированием ПЭ в популяции русских ассоциированы четыре SNP трех генов наследственной тромбофилии: rs6025 гена *F5*, rs1799889 гена *SERPINE1*, rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, тогда как для rs1799963 гена *F2* не было показано статистически значимых различий при сравнении группы больных и контрольной группы. Кроме того, следует отметить, что результаты проведенных на сегодняшний день метаанализов также демонстрируют противоречивые результаты о роли SNP исследуемых генов в формировании наследственной предрасположенности к развитию ПЭ [9, 12, 15, 17]. Такие различия могут быть обусловлены как расовой и этнической вариабельностью частоты развития патологии, клинической гетерогенностью данного заболевания, так и использованием различных методических подходов [9].

Таким образом, **цель** данного исследования состояла в проведении репликативного анализа ассоциаций SNP наиболее значимых генов наследственной тромбофилии, выявленных ранее по результатам собственного исследования у русских [1] и результатам нескольких метаанализов, с развитием ПЭ у беременных в якутской популяции.

**Материал и методы исследования.** В исследовании проанализировано 428 образцов ДНК женщин из популяции якутов. Группа больных ПЭ включала 218 пациенток с умеренной (119 женщин) и тяжелой (99 женщин) степенью ПЭ и была неоднородна по наличию предшествовавших и сопутствующих фоновых заболеваний. Контрольная группа представлена 210 женщинами с физиологично протекавшей беременностью, родами и отсутствием неблагоприятного акушерского анамнеза. Средний возраст пациенток

в исследуемой группе больных ПЭ и контрольной группе составил  $30 \pm 7$  и  $32 \pm 7$  лет соответственно. Образцы крови обследуемых пациенток были собраны на базе Перинатального центра РБ№1 г. Якутска.

Критерием выбора маркеров для проведения анализа «случай-контроль» было наличие статистически значимой ассоциации с развитием ПЭ, выявленной в нашем предыдущем исследовании у русских [1], наряду с результатами нескольких метаанализов [9, 12, 15, 17]. Таким образом, в исследование включены четыре SNP: rs6025 (G1691A) гена пятого фактора свертывания крови (*F5*), rs1799963 (G20210A) гена протромбина (*F2*), rs1799889 (-675 4G/5G) гена ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE1*), rs1801133 (C677T) гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). Для генотипирования использовали метод полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, полученных с помощью специфических эндонуклеаз (ПЦР-ПДРФ), как было описано ранее [1, 8]. Соответствие распределения частоты аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили с помощью точного теста Фишера, для сравнения частоты аллелей и генотипов между исследуемыми группами использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки ассоциации гSNP с развитием ПЭ вычисляли отношение шансов (OR) и его 95% доверительный интервал (95% CI).

Экспериментальные исследования проведены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ). Проведение настоящего исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

**Результаты и обсуждение.** Частота исследованных аллелей и генотипов по изученным полиморфным вариантам находилась в диапазоне мировых, однако два SNP в исследованной этнической выборке охарактеризованы как мономорфные: rs6025 гена *F5* в группе больных ПЭ, тогда как rs1799963 гена *F2* – во всех обследованных группах (табл. 1). Распределение частоты генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Среди изученных SNP четырех генов наследственной тромбофилии ассоциация с развитием ПЭ в попу-

ляции якутов была выявлена только для одного полиморфного варианта – rs1799889 гена *SERPINE1*. Так, в группе больных ПЭ наблюдались статистически значимое повышение аллеля 4G ( $p=0,02$ , OR=1,42, CI:1,06-1,90) и снижение частоты аллеля 5G ( $p=0,02$ , OR=0,70, CI:0,53-0,94). Для генотипов 4G/4G и 5G/5G пороговое значение уровня значимости не было достигнуто:  $p=0,06$ , OR=1,48, CI:1,01-2,17 и  $p=0,06$ , OR=0,56, CI:0,30-1,05 соответственно.

В табл. 2 представлены результаты, полученные при изучении вклада четырех SNP в развитие отдельных клинических проявлений данной патологии, разделенных по степеням тяжести согласно современной классификации болезни [3]. Среди пациенток с ПЭ умеренной степени частота аллельного варианта 4G статистически значимо не отличалась от контрольной группы, однако имела тенденцию к ассоциации ( $p=0,06$ , OR=1,39, CI:0,98-1,95). С развитием ПЭ тяжелой степени ассоциация выявлена для аллеля 4G ( $p=0,04$ ; OR=1,47; CI:1,01-2,13), тогда как аллель 5G ( $p=0,04$ ; OR=0,68; CI:0,47-0,99) обладает протективными свойствами. Таким образом, можно предположить, что повышенная частота аллеля 4G в общей группе больных ПЭ, в сравнении с контрольной группой, может быть обусловлена еще более высокой частотой данного аллеля у пациенток с тяжелой формой заболевания.

Таким образом, результаты проведенного исследования выявили важную роль rs1799889 гена *SERPINE1* в формировании наследственной предрасположенности к развитию ПЭ у якутов. Полученные в настоящей работе ассоциации согласуются с результатами некоторых исследований «случай-контроль», проведенных в разных этнических выборках, а также с данными нескольких метаанализов [1,4,9,13,14,20,22].

Продукт гена *SERPINE1* – ингибитор активатора плазминогена I типа (PAI-1), функция которого состоит в блокаде активации системы фибринолиза [7]. Полиморфный вариант rs1799889 (-675 4G/5G) расположен в промоторной области гена, при этом у носителей генотипа 4G/4G в крови наблюдается более высокий уровень белка PAI-1 по сравнению с гомозиготными носителями аллеля 5G [9], что в свою очередь приводит к снижению активности тромболитической системы и возрастанию риска тромбообразования [1,7]. Следует отметить, что в процессе подготовки бластоцисты к

Таблица 1

## Распределение частот генотипов и аллелей в исследованных группах

Ген, локализация	SNP	Генотип, МА	Частоты генотипов и аллелей, %		Значение $\chi^2$ (p)*
			контрольная группа	группа больных ПЭ	
<i>MTHFR</i> 1p36.22	rs1801133 (C677T)	CC	70,5	75,5	2,87(0,24)
		CT	26,7	23,6	
		TT	2,9	0,9	
		T	16,2	12,7	1,79(0,18)
<i>F2</i> 11p11.2	rs1799963 (G20210A)	GG	100,0	100,0	-
		GA	0	0	
		AA	0	0	
		A	0	0	-
<i>F5</i> 1q24.2	rs6025 (G1691A)	GG	99,0	100,0	2,09(0,35)
		GA	1,0	0	
		AA	0	0	
		A	0,5	0	0,54(0,46)
<i>SERPINE1</i> 7q22.1	rs1799889 (-675 4G/5G)	5G/5G	13,9	8,3	5,57(0,06)
		5G/4G	44,5	40,3	
		4G/4G	41,6	51,4	
		4G	63,9	71,5	

Примечание. МА – мутантный аллель. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые различия при ( $p < 0,05$ ). \* Уровень значимости  $p$  для критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, полученный при сравнении частот аллелей и генотипов группы больных и контрольной группы.

имплантации необходим повышенный уровень PAI-1, что является физиологическим механизмом для предотвращения образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта в

децидуальную оболочку матки. Однако в условиях гипофибринолиза (например, в случае носительства генотипа 4G/4G) происходит нарушение локальных процессов фибринообразования и

фибринолиза при имплантации. Таким образом, количество протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится недостаточным для обеспечения необходимого уровня инвазии, что в конечном итоге приводит к нарушению системы мать – плацента – плод [7].

В табл. 3 представлена частота аллелей трех SNP, для которых в настоящем исследовании не было выявлено ассоциаций с развитием ПЭ: rs6025 (G1691A) гена *F5*, rs1799963 (G20210A) гена *F2* и rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*. Можно предположить, что отсутствие репликации ассоциаций, выявленных у русских в нашем предыдущем исследовании [1], а также в других популяциях (результаты представлены в ряде метаанализов) [9, 12, 15, 17], может быть обусловлено популяционной специфичностью генетической структуры ПЭ и связано с более низкой частотой мутантных аллелей данных SNP в якутской популяции. Так, для rs1801133 гена *MTHFR* во всех изученных группах и для rs6025 гена *F5* в контрольной группе частота мутантных аллелей в выборке якутов была ниже, чем их частота у русских и в популяциях из проекта «1000 геномов». В то же время полиморфизмы rs1799963 гена *F2* и rs6025 гена *F5* были мономорфными во всех исследуемых группах и в группе больных ПЭ соответственно.

Таблица 2

## Распределение частот генотипов и аллелей (%) в подгруппах больных ПЭ умеренной и тяжелой степени

Ген, SNP	Генотип, МА	ЧГА в контрольной группе	ПЭ умеренной степени		ПЭ тяжелой степени	
			ЧГА	Значение $\chi^2$ (p)*	ЧГА	Значение $\chi^2$ (p)*
<i>MTHFR</i> , rs1801133 (C677T)	CC	70,5	76,4	3,59(0,17)	76,5	1,24(0,54)
	CT	26,7	25,4		21,4	
	TT	2,9	0	2,0	0,97(0,32)	
	T	16,2	12,7	1,17(0,27)		12,8
<i>F2</i> , rs1799963 (G20210A)	GG	100,0	100,0	-	100,0	-
	GA	0	0		0	
	AA	0	0		0	
	A	0	0	-	0	-
<i>F5</i> , rs6025 (G1691A)	GG	99,0	100,0	1,15(0,56)	100,0	0,94(0,62)
	GA	1,0	0		0	
	AA	0	0	0		
	A	0,5	0	1,11(0,74)	0	
<i>SERPINE1</i> , rs1799889 (-675 4G/5G)	5G/5G	13,9	9,2	3,34(0,19)	7,2	4,12(0,13)
	5G/4G	44,5	39,5		41,3	
	4G/4G	41,6	51,3		51,5	
	4G	63,9	71,0		72,2	

Примечание. МА – мутантный аллель, ЧГА – частоты генотипов и аллелей (%). Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые различия при ( $p < 0,05$ ). \* Уровень значимости  $p$  для критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, полученный при сравнении частот аллелей и генотипов группы больных и контрольной группы.

**Заключение.** На сегодняшний день нет однозначных результатов об ассоциации факторов наследственной тромбофилии с формированием такого осложнения беременности, как ПЭ [1, 9, 12, 13, 15-18, 24-26, 30, 31]. Противоречивые результаты большого количества исследований могут быть обусловлены как популяционной специфичностью возникновения патологии, гетерогенностью проведенного анализа (некорректный состав исследуемых выборок, их небольшой объем), так и ген-генными и/или ген-средовыми взаимодействиями [1].

В настоящей работе из четырех SNP наиболее значимых генов наследственной тромбофилии только для rs1799889 гена *SERPINE1* была выявлена ассоциация с возникновением ПЭ в популяции якутов. Статистически значимое повышение частоты аллельного варианта 4G также было показано в подгруппе пациенток с ПЭ тяжелой степени по сравнению с его частотой в группе контроля. Кроме того, для аллеля 4G наблюдалась тенденция к ассоциации в подгруппе больных ПЭ умеренной степени тяжести. Таким образом, для более полного пони-

Таблица 3

Сравнение частот (%) мутантных аллелей трех изученных SNP в обследованных выборках и мировых популяциях из проекта «1000 геномов»

Ген, SNP	МА	Популяции из проекта «1000 геномов»*				Группа контроля		Группа с ПЭ	
		ALL	EUR	EAS	SAS	Рус.	Як.	Рус.	Як.
<i>MTHFR</i> , rs1801133 (C677T)	T	24,5	36,5	29,6	11,9	20	16,2	32	12,7
<i>F2</i> , rs1799963 (G20210A)	A	0,4	0,8	0	0	1	0	1	0
<i>F5</i> , rs6025 (G1691A)	A	0,6	1,2	0	1,1	1	0,5	3	0

Примечание. \* Согласно данным базы «Ensembl». МА – мутантный аллель. ALL – общая выборка популяций из проекта «1000 геномов». EUR – европеоидные популяции: европейцы, финны, британцы, иберийцы, тосканцы; EAS – восточноазиатские популяции: китайцы, японцы, вьеты; SAS – южноазиатские популяции: бенгальцы, индийцы, пенджабцы, ланкийские тамилы. Рус. – популяция русских, результаты получены в нашем предыдущем исследовании [1]; Як. – популяция якутов.

мания роли полиморфного варианта rs1799889 гена *SERPINE1* в структуре наследственной компоненты ПЭ у якутов необходимо увеличение размеров исследуемой выборки, разделенной на отдельные клинические формы данной патологии беременности. Большой интерес также представляют расширение списка известных на сегодняшний день генов наследственной тромбофилии и оценка их вклада в генетическую архитектуру ПЭ для различных этнических групп.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №18-44-700007).

## Литература

1. Анализ роли наследственной тромбофилии в развитии осложненного течения беременности / Е.А. Трифонова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – №10. – С. 337-344.

Analysis of the role of hereditary thrombophilia in developing severe gestation course / E.A. Trifonova [et al.] // *Fundamental research*. – 2012. – Vol. 10. – P.337-344.

2. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии / Н.В. Башмакова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 17(5). – С. 7–12.

Angiogenic growth factors and the pathogenesis of preeclampsia / N.V. Bashmakova [et al.] // *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. – 2017. – Vol. 17(5). – P. 7–12.

3. Атабаева Х.Л. Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у беременных с преэклампсией на фоне выявленной тромбофилии / Х.Л. Атабаева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – № 10(4). – С. 30-38.

Atabaeva H.L. Principles of pregravid preparation and management of pregnant women with preeclampsia in the background of thrombophilia / H.L. Atabaeva // *Obstetrics, gynecology and reproduction*. – 2016. – Vol. 10(4). – P. 30-38.

4. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранов. – СПб., 2009. – 528 с.

Baranov V.S. Genetic passport - the basis of individual and predictive medicine / V.S. Baranov. – SPb, 2009. – P. 528.

5. Макаров О.В. Клинические аспекты преэклампсии / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Л.С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 11(4). – С. 29-35.

Makarov O.V. Clinical aspects of preeclampsia / O.V. Makarov, E.V. Volkova, L.S. Dzhokhadze // *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. – 2011. – Vol. 11(4). – P. 29-35.

6. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации «Аудит критических акушерских состояний в Российской Федерации в 2016» / О.С. Филиппов [и др.]. – М., 2017. – 44 с.

Methodical letter of the Ministry of Health of the Russian Federation «Audit of critical obstetric conditions in the Russian Federation in 2016» / O.S. Filippov [et al.]. – M., 2017. – P. 73.

7. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом / Е.Б. Передеряева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 9(3). – С.54-65.

The pathogenetic mechanisms of development of preeclampsia in women with metabolic syndrome / E.B. Perederyaeva [et al.] // *Obstetrics, gynecology and reproduction*. – 2015. – Vol. 9(3). – P.54-65. (In Russ.).

8. Роль полиморфизмов генов *eNOS*, *ACE* и *MTHFR* в развитии гестоза в якутской популяции / К.К. Павлова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2010. – № 3(31). – С. 28-31.

The role of *eNOS*, *ACE* and *MTHFR* genes polymorphisms in the development of gestosis in the Yakut population / K.K. Pavlova [et al.] // *Yakut Medical Journal*. – 2010. – Vol. 3(31). – P. 28-31.

9. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов / Е.А. Трифонова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 8-14.

Factors of hereditary predisposition for preeclampsia: generalization of data of meta-analyses / E.A. Trifonova [et al.] // *Molecular medicine*. – 2016. – Vol. 14(1). – P. 8-14.

10. Таюрская А.С. Частота преэклампсии и ранние специфические метаболические маркеры дизадаптации организма беременных при преэклампсии в условиях Крайнего Севера / А.С. Таюрская // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. – 2013. – № 94. – С. 71-73.

Tayurskaya A.S. Preeclampsia frequency and early specific metabolic markers of dysadaptation in preeclampsia in pregnant women at Far North / A.S. Tayurskaya // *VSNTS SO RAMN Bulletin*. – 2013. – Vol. 94. – P. 71-73.

11. Федеральные клинические рекомендации. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом пери-

оде. Преэклампсия. Эклампсия. Российское общество акушеров-гинекологов / Л.В. Адамян [и др.]. – М., 2013. – 73 с.

Federal clinical guidelines. Hypertensive disorders in pregnancy, in childbirth, and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists / L.V. Adamyan [et al.]. – M., 2013. – P. 73.

12. Association Between Gene Polymorphisms on Chromosome 1 and Susceptibility to Pre-Eclampsia: An Updated Meta-Analysis / G. Zhang [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2016. – Vol. 22. – P. 2202-2214.

13. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphisms and preeclampsia / D. Fabbro [et al.] // *Gynecol Obstet Invest*. – 2003. – Vol. 56(1). – P. 17-22.

14. Association between the SERPINE1 (PAI-1) 4G/5G insertion/deletion promoter polymorphism (rs1799889) and preeclampsia: a systematic review and metaanalysis / L. Zhao [et al.] // *Mol Hum Reprod*. – 2013. – Vol. 19(3). – P. 136-143.

15. Association between thrombophilia gene polymorphisms and preeclampsia: a meta-analysis / X. Wang [et al.] // *PLoS. One*. – 2014. – Vol. 9(6). – e100789. DOI: 10.1371/journal.pone.0100789.

16. Association of gene polymorphisms of FV, FII, MTHFR, SERPINE1, CTLA4, IL10, and TNF- $\alpha$  with pre-eclampsia in Chinese women / L. Zhou [et al.] // *Inflamm Res*. – 2016. – Vol. 65(9). – P. 717-724. DOI: 10.1007/s00011-016-0953-y.

17. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis / X. Wu [et al.] // *J Assist Reprod Genet*. – 2015. – Vol. 32(5). – P. 797-805. DOI: 10.1007/s10815-014-0408-8.

18. Genetic thrombophilia and markers of endothelial activation in patients with preeclampsia / J.C. Rojas [et al.] // *Ginecol Obstet Mex*. – 2010. – Vol. 78(8). – P. 401-409.

19. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review / E. Abalos [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2013. – Vol. 170(1). – P. 1-7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2013.05.005 pmid:23746796.

20. Kamal, M. Do serum angiotensin-1, angiotensin-II, and their receptor Tie-2 and 4G/5G variant of PAI-1 gene have a role in the pathogenesis of preeclampsia? / M. Kamal, W. El-Khayat // *J Investig Med*. – 2011. – Vol. 59(7). – P. 1147-1150. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31822c5bdf.

21. Maternal Ethnicity and Preeclampsia in New York City, 1995-2003 / J. Gong [et al.] // *Paediatr Perinat Epidemiol*. – 2012. – Vol. 26(1). – P. 45-52. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2011.01222.x.

22. Morgan, J.A. Association of plasminogen activator inhibitor-type 1 (-675 4G/5G) polymorphism with pre-eclampsia: systematic review / J.A. Morgan, S. Bombell, W. McGuire // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(2). e56907. DOI: 10.1371/journal.pone.0056907.

23. Patterns of pregnancy-related hypertension in black and white women / A.S. Bryant [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2005. – Vol. 24(3). – P. 281-290.

24. Polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T and A1298C) in the placenta of pregnancies complicated with preeclampsia / P. Chedraui, [et al.] // *Gynecol Endocrinol*. – 2015. – Vol. 31(7). – P. 569-572. DOI: 10.3109/09513590.2015.1031104.

25. Preeclampsia and its interaction with common variants in thrombophilia genes / M.P. De Maat [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2004. – Vol. 2(9). – P. 1588-1593.

26. Preeclampsia in North Indian women: the contribution of genetic polymorphisms / S. Aggarwal [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2011. –

Vol. 37(10). – P. 1335-1341. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01523.x.

27. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications / G.J. Burton [et al.] // *BMJ*. – 2019. – Vol. 366(12381). – P. 1-15. DOI:10.1136/bmj.12381.

28. Pregnancy, parturition and preeclampsia in women of African ancestry / A. Nakimuli [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol. 210(6).

– P. 510-520.e1. DOI:10.1016/j.ajog.2013.10.879 pmid:24184340.

29. Racial disparity in hypertensive disorders of pregnancy in New York State: a 10-year longitudinal population-based study / M. Tanaka [et al.] // *Am J Public Health*. – 2007. – Vol. 97(1). – P. 163-170.

30. The G20210A prothrombin-gene mutation and the plasminogen activator inhibitor (PAI-1)

5G/5G genotype are associated with early onset of severe preeclampsia / A. Gerhardt [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2005. – Vol. 3(4). – P. 686-691.

31. The significance of genetic polymorphisms of factor V Leiden and prothrombin in the preeclamptic Polish women / A. Seremak-Mrozikiewicz [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. – 2010. – Vol. 30(1). – P. 97-104. DOI: 10.1007/s11239-009-0432-1.

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.04

УДК 14.03.03,14.01.02

Ю.А. Соловьева, Х.А. Куртанов, Н.И. Павлова,  
Н.А. Соловьева, Н.В. Борисова, С.С. Слепцова,  
А.Т. Дьяконова, Т.Н. Александрова, Н.П. Филиппова

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *NOS3* В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Проведено изучение полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* у здоровых лиц в якутской популяции. В результате генотипирования установлено преобладание среди якутской популяции аллеля G. Анализ частоты встречаемости генотипов полиморфного варианта rs1799983 гена *NOS3* выявил, что среди всех обследованных лиц преобладали носители гомозиготного генотипа GG (83,56%). Таким образом, изучение полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* в различных этнических группах может иметь перспективу в развитии персонализированной медицины для прогнозирования фиброзных изменений в печени.

**Ключевые слова:** ген синтазы оксида азота 3, оксид азота, полиморфизм, *NOS3*, *G894T*, эндотелиальная дисфункция, фиброз печени, якутская популяция.

The study of polymorphism rs1799983 of the *NOS3* gene in healthy individuals in the Yakut population was carried out. Genotyping revealed the predominance of the G allele among the Yakut population. Analysis of the frequency of occurrence of the genotypes of the polymorphic variant rs1799983 of the *NOS3* gene revealed that carriers of the homozygous GG genotype prevailed among all examined individuals (83.56%). Thus, the study of polymorphism rs1799983 of the *NOS3* gene in various ethnic groups may have the prospect of developing personalized medicine to predict fibrotic changes in the liver.

**Keywords:** nitric oxide synthase 3 gene, nitric oxide, polymorphism, *NOS3*, *G894T*, endothelial dysfunction, liver fibrosis, Yakut population.

**Введение.** Фиброз печени (ФП) является ключевым звеном патогенеза заболеваний печени, в частности, степень ФП четко связана с прогрессированием клинических проявлений таких социально-значимых заболеваний, как хронические вирусные гепатиты (ХВГ) [12]. Несмотря на целый комплекс проводимых как профилактических, так и терапевтических мер в борьбе с вирусными гепатитами, число лиц с ХВГ неуклонно растет. Так, с 2013 по 2016 г. в Республике Саха

(Якутия) частота госпитализаций лиц с ХВГ выросла на 130 %, с циррозом печени - на 141 %. Отмечается предрасположенность лиц коренной национальности к прогрессирующему течению ХВГ с частым формированием цирроза и рака печени, в основном в исходе HDV-инфекции – 52,2 % [2].

Поэтому остро стоит вопрос поиска новых неинвазивных методов диагностики и прогнозирования фиброзных изменений ткани печени. Известно, что патогенез ФП тесно связан с оксидативным стрессом, вследствие которого отмечается повышение выработки свободных радикалов, одним из которых выступает оксид азота (NO). NO является активным свободным радикалом, который действует как ключевой медиатор вазодилатации и способствует воспалительному процессу в ткани печени, пораженной вирусом гепатита [8, 12].

Ряд исследований подтверждают роль NO в развитии воспалительных и фиброзных изменений в паренхиме печени [10-11]. Однако остается неясной роль гена синтазы оксида азота *NOS3* (*eNOS*, *nitric oxide synthase 3*) в формировании ФП. Синтаза оксида азота индуцирует превращение L-аргинина в эндогенный монооксид азота. На дан-

ный момент изучены полиморфизмы в 11 локусах, описано 8 полиморфизмов *NOS3*, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, одним из которых является однонуклеотидный полиморфизм rs1799983 (*Glu298Asp*, *E298D*, *G894T*), действие аллеля риска T можно связать с дисфункцией эндотелия [3, 13].

Полиморфизм rs1799983 гена *NOS3* изучен в многих популяциях человека, но в якутской популяции данный полиморфизм не был достаточно изучен.

**Целью** нашего исследования явилось изучение полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* у здоровых лиц в якутской популяции.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальная часть работ была проведена в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Для исследования использованы образцы ДНК из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП. Всего было исследовано 146 образцов ДНК здоровых добровольцев якутов по этнической принадлежности (включены якуты в третьем поколении). Из них 31 образец ДНК принадлежал индивидам мужского пола и 115 образцов – инди-

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **СОЛОВЬЕВА Юлия Алексеевна** – ст. преподаватель, аспирант, md.por@mail.ru, **БОРИСОВА Наталья Владимировна** – д.м.н., проф., borinat@yandex.ru, **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., зав. кафедрой, sssleptsova@yandex.ru; ЯНЦ КМП: **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с. –руковод. отдела, hariton\_kurtanov@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.– руковод. лаб., solnishko\_84@inbox.ru, **СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна** – к.м.н., с.н.с., sonata608@yandex.ru, **ДЪЯКОНОВА Александра Тимофеевна** – м.н.с., dyakonovaa@bk.ru, **АЛЕКСАНДРОВА Туяара Никоновна** – м.н.с., alexandrova\_tuyara@mail.ru, **ФИЛИППОВА Наталья Павловна** – к.б.н., с.н.с., inniah1970@list.ru.

Таблица 1

## Протокол амплификации

SNP	Праймер	Условия проведения ПЦР	Длина амплификата
rs1799983	F: TCACGGAGACCCAGCCAATGAG R: TCCATCCACCCAGTCAATCCC	1. 95°C – 5 мин 2. (95°C – 35 с; 64°C – 35 с; 72°C – 35 с) * 35 циклов 3. 72°C – 5 мин	292 п.н.

видам женского пола. Средний возраст участников исследования составил  $30,51 \pm 10,92$ . Критериями исключения из исследования были: возраст до 18 лет, хронические сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем. Все исследованные лица заполняли анкету с информированным согласием на проведение генетического исследования, одобренную локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП.

рестрикционных фрагментов (рестрикетов) путем гель-электрофореза на 2%-ном агарозном геле с этидия бромидом (3,8-диамино-5-этил-6-фенилфенантридиум бромид, Ethidium bromide) при 120 В в стандартном трис-ацетатном буфере в течение 1 ч. Визуализировали результаты с использованием гель-документирующей системы в UV-лучах (Vilber Lourmat, Франция) (рис. 1).

Обработку данных исследования проводили статистическими програм-

сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. Результаты считались значимыми, при значении  $p$  меньше, чем 0,05 ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** В результате генотипирования полиморфизма rs1799983 гена NOS3 среди якутской популяции установлено преобладание аллеля G (91,44%), что соответствует ранее опубликованным результатам исследования, проведенного Е.Н. Местниковой и соавторами (2018) [1], согласно которым популяция якутов также характеризовалась преобладанием аллеля G. Анализ частоты встречаемости генотипов полиморфного варианта rs1799983 гена NOS3 выявил, что среди всех обследованных лиц преобладали носители гомозиготного генотипа GG (83,56%), гетерозиготный генотип GT составил 15,75%, тогда как гомозиготный генотип по аллелю T встречался только в 0,69% случаев (табл. 3).

Анализ распределения генотипов в зависимости от половой принадлежности не выявил достоверных различий ( $\chi^2=1,131$ ,  $p=0,288$ ). Установлено, что как среди женщин, так и в группе мужчин преобладали носители гомозиготного генотипа GG (83,87, 83,48% соответственно). Генотип GT был обнаружен у 16,13% мужчин и 15,65% женщин. Частота встречаемости аллеля T составила в группе мужчин 8,07%, в группе женщин 8,7%, также без статистически значимых различий (табл. 4).

По данным открытых источников проекта «1000 геномов» [15], высокая частота встречаемости аллеля T наблюдалась в европейской популяции (коренные жители Северной Европы

## Протокол рестрикции

SNP	Рестриктаза	Условия проведения	Длины рестрикционных фрагментов
rs1799983	<i>MboI</i>	37 °C в течение 15 мин	292 п.н. - GG 197 и 95 п.н. - TT 292, 197 и 95 п.н. - GT

ДНК выделяли стандартным методом из замороженной цельной крови. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) определяли с помощью полимеразной цепной реакции (амплификации специфических участков гена) с последующим ПДРФ анализом.

В табл. 1 представлены протокол проведения амплификации, использованные последовательности олигонуклеотидных праймеров, температура ПЦР и длина амплификата. Для ПЦР использовали 1 мкл ДНК, по 1 мкл прямого и обратного праймеров rs1799983F и rs1799983R (Lumiprobe, Германия), 12,5 мкл Taq 2X Master Mix (New England Biolabs Inc., США) и 9,5 мкл деионизированной воды [9].

Условия рестрикции, используемая рестриктаза и длины рестрикционных фрагментов представлены в табл. 2. Для рестрикции использовали 5 мкл амплификата, 1 мкл рестрикционного буфера, 0,2 мкл эндонуклеазы рестрикции *MboI* (New England Biolabs Inc., США) и 8,8 мкл деионизированной воды.

Получившиеся генотипы определяли при помощи анализа длин

мами «Office Microsoft Excel 2010» и «IBM SPSS Statistics 23». Частоту аллелей и генотипов полиморфизма rs1799983 гена NOS3 проверяли на соответствие равновесию Харди - Вайнберга. Частоту аллелей и генотипов между группами мужчин и женщин

Таблица 2

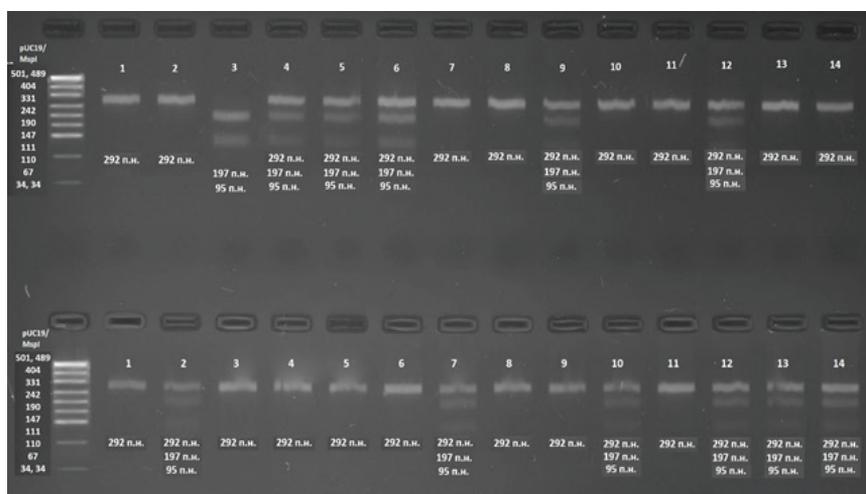


Рис. 1. Электрофореграмма результатов ПЦР-ПДРФ анализа M - маркер PUC19/+Msp I. Ряд 1: 1, 2, 7, 8, 10, 11, 13, 14 – генотип GG, 4, 5, 6, 9, 12 – генотип GT, 3 – генотип TT. Ряд 2: 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11 – генотип GG, 2, 7, 10, 12, 13, 14 – генотип GT. п.н. – пар нуклеотидов

Таблица 3

**Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1799983 гена NOS3 среди якутской популяции**

Группа	Распр	Генотип, n (%)			Аллель, n (%)		$\chi^2$	p
		GG	GT	TT	G	T		
n=146	H	122 (83,56)	23 (15,75)	1 (0,69)	267 (91,44)	25 (8,56)	0,06	0,94
	O	122,07 (83,61)	22,86 (15,66)	1,07 (0,73)				

Примечание. H – наблюдаемое распределение, O – ожидаемое распределение.

Таблица 4

**Распространенность генотипов и аллелей в группах мужчин и женщин**

Группа исследуемых	Генотип, n (%)			Аллель, n (%)		$\chi^2$	p
	GG	GT	TT	G	T		
Мужчины (n=31)	26 (83,87)	5 (16,13)	0	57 (91,93)	5 (8,07)	1,131	0,288
Женщины (n=115)	96 (83,48)	18 (15,65)	1 (0,87)	210 (91,3)	20 (8,7)		

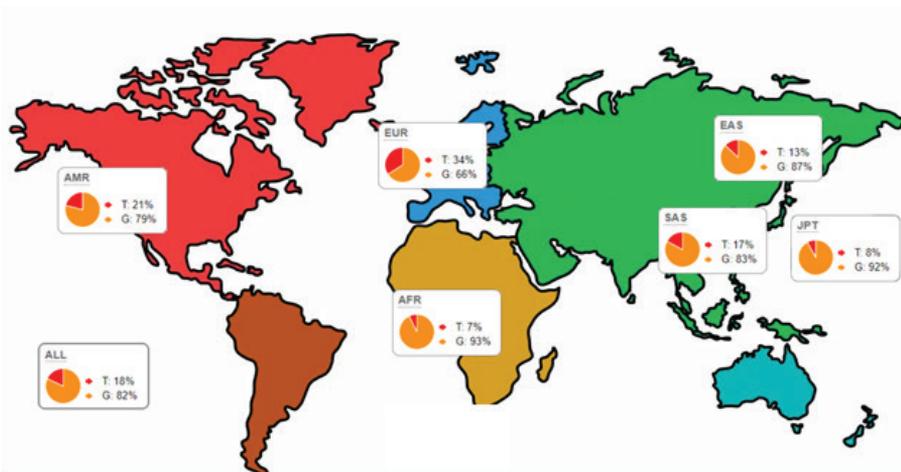


Рис. 2. Частота встречаемости аллелей, по данным «1000 геномов»

– 36%, финны – 23, британцы – 34, испанцы 38, тосканцы – 40%), а также у колумбийцев – 27%, мексиканцев – 20, пуэрториканцев – 28%. Реже всего аллель Т встречается в популяции африканцев (кенийцы – 4%, жители Сьерра-Леоне – 5, Йоруба, Нигерия – 6%). Среди азиатских популяций аллель Т чаще встречается среди вьетнамцев – 16%, китайцев – 15, реже – у японцев (8%) (рис. 2).

При сравнении с популяциями мира, по данным «1000 геномов», аллель Т среди якутов встречается реже, чем среди населения Северной Америки, Южной Америки, Европы, Индии, Океании и Китая. Значения распространенности данного аллеля сопоставимы с Японией, где аллель Т встречается у 8% населения [15].

При сравнении результатов настоящего исследования аллель Т полиморфизма rs1799983 гена NOS3 в якутской популяции встречался реже, чем в предыдущих популяционных ис-

следованиях. Так, в исследовании Вае и соавторов (2010) частота встречаемости аллеля Т в популяции коренных жителей Кореи составила 18,6% [7]. В японской популяции аллель Т встречался в 15,6%, как показывает исследование Tamemoto и соавторов (2008) [14]. Нуо и соавторы в 2015 г. исследовали 420 молодых здоровых китайцев и обнаружили аллель Т у 28,09% исследованных [5]. Схожие результаты получили индонезийские генетики Thaha и соавторы, аллель Т был обнаружен у 28,84% [6], тогда как у азиатского населения Индии – у 32,89% [4] (табл. 5).

Таким образом, изучение полиморфизма rs1799983 гена NOS3 в различных этнических группах может иметь перспективу в развитии персонализированной медицины для прогнозирования патологических состояний, связанных с эндотелиальной дисфункцией: фиброза печени, сердечно-сосудистых заболеваний, акушерско-гинекологической патологии, нарушений функции различных органов и систем.

**Заключение.** По результатам настоящего исследования установлено, что популяция здоровых якутов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), характеризуется значительным преобладанием носителей аллеля G (91,44%) и генотипа GG (83,56%) полиморфного варианта rs1799983 гена NOS3.

**Благодарности.**

Исследование было проведено в рамках НИР «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия) с использованием УНУ «Геном Якутии»» (рег.№USU\_507512).

Исследование было проведено при поддержке Фонда содействия инновациям (Договор №13755ГУ/2018 от 02.04.2019 (код 0045258), заявка №53541, конкурс УМНИК-18 (а), Республика Саха (Якутия) – 2018).

Таблица 5

**Распространенность аллеля G полиморфного варианта rs1799983 гена NOS3 в азиатских популяциях мира**

Популяция	Генотип			p	Ссылка
	GG	GT	TT		
Якуты (n=146)	122	23	1	-	-
Корея (n=161)	131	30	0	0,192	[7]
Япония (n=211)	181	27	3	0,101	[14]
Китай (n=420)	315	92	13	0,047	[5]
Индонезия (n=104)	76	26	2	0,845	[6]
Индия (n=152)	114	46	2	0,263	[4]

## Литература

1. Взаимосвязь полиморфизма генов *ACE* и *NOS3* с уровнем артериального давления у спортсменов Республики Саха (Якутия) / Е.Н. Местникова [и др.] // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. – 2018; – 18(2). – С. 244-251.

The relationship of *ACE* and *NOS3* gene polymorphism with the level of blood pressure in athletes of the Republic of Sakha (Yakutia) / E.N. Mestnikova [et al.] // Pedagogiko-psihologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoy kultury i sporta. – 2018. – №18(2). – P. 244-251.

2. Причины прогрессирования хронических вирусных гепатитов в Якутии / А.Р. Софронова [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2016. – №3 (4). – С. 92-95.

Causes of the progression of chronic viral hepatitis in Yakutia / A.R. Sofronova [et al.] // Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. Seriya: Medicinskie nauki. 2016; 3 (4): 92-95 (In Russ.).

3. Caracul L [et al.] Acute-on-chronic liver disease enhances phenylephrine-induced endothelial nitric oxide release in rat mesenteric resis-

tance arteries through enhanced PKA, PI3K/AKT and cGMP signalling pathways. *Scientific Reports*. 2017; 9(1): 69-93. DOI: 10.1038/s41598-019-43513-y

4. Narnie P [et al.] Association Analysis of Polymorphisms in Genes Related to Oxidative Stress in South Indian Type 2 Diabetic Patients with Retinopathy. *Ophthalmic Genetics*. 2016; 37(1): 1–8. DOI: 10.3109/13816810.2014.895015

5. Huo P [et al.] Association between genetic polymorphisms of *ACE* & *eNOS* and diabetic nephropathy. *Molecular Biology Reports*. 2015; 42(1): 27–33. DOI: 10.1007/s11033-014-3736-y

6. Thaha M [et al.] Association of endothelial nitric oxide synthase *Glu298Asp* polymorphism with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2008; 70: 144–154. DOI: 10.5414/CNP70144

7. Bae J [et al.] Association of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms with coronary artery disease in Korean individuals with or without diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2010; 1(4): 719–724. DOI: 10.3892/etm.00000111

8. Dong J, Ping Y, Wang Y, Zhang Y. The roles of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in diabetes mellitus and its associated vascular complications: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018; 62(2): 412–422. DOI: 10.1007/s12020-018-1683-4

9. Heidari MM, Khatami M, Tahamtan Y. Molecular Analysis of rs2070744 and rs1799983

Polymorphisms of *NOS3* Gene in Iranian Patients With Multiple Sclerosis. *Basic Clin Neurosci*. 2017; 8(4): 279–284. DOI: 10.18869/bnirp.bcn.8.4.279

10. Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2015; 21(4): 319–325 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.4.319

11. Zhang X [et al.] Nitric oxide inhibits autophagy and promotes apoptosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Science*. 2019; 110(3): 1054–1063. DOI: 10.1111/cas.13945

12. Li H [et al.] Regulation of endothelial-type NO synthase expression in pathophysiology and in response to drugs. *Nitric Oxide*. 2002; (7): 149–164

13. Jin L [et al.] Role and regulation of autophagy and apoptosis by nitric oxide in hepatic stellate cells during acute liver failure. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017; 37(11): 1651–1659. DOI: 10.1111/liv.13476

14. Tamemoto H, Ishikawa S-E, Kawakami M. Association of the *Glu298Asp* polymorphism of the *eNOS* Gene with ischemic heart disease in Japanese diabetic subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008; 80(2): 275–279. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.12.019

15. Сайт «1000 геномов» [Электронный ресурс]: <http://www.internationalgenome.org/>

DOI 10.25789/UMJ.2019.68.05

УДК 615.033.1

Н.М. Краснова, А.И. Фёдоров, О.А. Суворова,  
А.Ф. Кравченко, Н.Е. Евдокимова, Е.Н. Ефремова,  
Я.В. Чертовских, Е.А. Алексеева, З.А. Рудых,  
О.Л. Васильева, Д.А. Сычев

## МЕЖЭТНИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *NAT2* У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

**КРАСНОВА** Наталья Михайловна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, krasnova14@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4811-7801>; **ФЁДОРОВ** Афанасий Иванович – к.б.н., с.н.с. НИЦ, доцент МИ СВФУ; **СУВОРОВА** Ольга Александровна – студентка ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; **КРАВЧЕНКО** Александр Федорович – д.м.н., директор НПЦ «Фтизиатрия», <http://orcid.org/0000-0002-9210-3407>; **ЕВДОКИМОВА** Надежда Евстафьевна – врач фтизиатр НПЦ «Фтизиатрия»; **ЕФРЕМОВА** Ефросинья Николаевна – врач фтизиатр НПЦ «Фтизиатрия»; **ЧЕРТОВСКИХ** Яна Валерьевна – гл. внештат. клинический фармаколог МЗ РС(Я), зав. Центром персонализированной медицины «Республиканской больницы №3»; **АЛЕКСЕЕВА** Елизавета Александровна – биолог Центра персонализированной медицины РБ №3; **РУДЫХ** Зоя Александровна – врач Центра персонализированной медицины РБ №3; **ВАСИЛЬЕВА** Ольга Лукинична – врач клинический фармаколог Центра персонализированной медицины РБ №3; **СЫЧЕВ** Дмитрий Алексеевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, проф. РАН, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>.

Изучены межэтнические различия частоты аллелей и распределения генотипов полиморфных вариантов гена *NAT2* (*NAT2*\*5, *NAT2*\*6, *NAT2*\*7) среди этнических групп якутов и русских с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. В результате исследования впервые была установлена частота аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена *NAT2* (*NAT2*\*5, \*6, \*7) среди этнических групп якутов и русских, постоянно проживающих на территории РС(Я). Определена распространённость полиморфизмов *NAT2*\*5, \*6, \*7 среди якутов и русских. Выявлены межэтнические различия частоты аллелей и распределения генотипов полиморфных вариантов rs1801280 (341T>C), rs1799930 (590G>A) и rs1799931 (857G>A) гена *NAT2*.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена *NAT2*, туберкулез, нежелательные побочные реакции.

Ethnic differences in allele frequencies and genotype distribution for polymorphic variants of *NAT2* gene (*NAT2*\*5, *NAT2*\*6, *NAT2*\*7) were studied among ethnic Yakuts and Russians with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. This is the first study to establish allele and genotype frequencies for polymorphic variants of *NAT2* gene (*NAT2*\*5, \*6, \*7) among ethnic Yakuts and Russians, who permanently reside in the Sakha Republic (Yakutia). Prevalence of *NAT2*\*5, \*6, \*7 polymorphisms among Yakuts and Russians was determined, and ethnic differences were shown in allele frequencies and genotype distribution of *NAT2* polymorphic variants: rs1801280 (341T>C), rs1799930 (590G>A), and rs1799931 (857G>A).

**Keywords:** *NAT2* gene polymorphism, tuberculosis, adverse drug effects.

В России индикаторы эффективности лечения туберкулеза (ТБ) остаются на низком уровне. По данным офици-

альной статистики, эффективный курс химиотерапии всех случаев лечения впервые выявленного ТБ органов ды-

хания по I–III режимам химиотерапии (независимо от результатов бактериоскопии при регистрации) отмечался в 2016 г. у 74,3% пациентов, с положительным результатом микроскопии мокроты – у 64,3% [4]. С клинической точки зрения, низкая эффективность лечения впервые выявленного ТБ обусловлена несоблюдением сроков химиотерапии, перерывами в лечении, временной отменой того или иного противотуберкулезного препарата вследствие развития нежелательных побочных реакций (НПР) (до 61% случаев [3] при химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза). Возникновение НПР связано с изменениями кинетики препаратов и может быть обусловлено временными (ингибирование ферментов биотрансформации в результате лекарственных взаимодействий препаратов, особенности питания) и постоянными причинами (пол, сопутствующие заболевания, генетическая мутация генов ферментов метаболизма препаратов) [15, 24].

Генетический полиморфизм устанавлен и хорошо изучен для N-ацетилтрансферазы (NAT) 2. NAT2 – фермент II фазы биотрансформации, отвечает за ацетилирование более 70% ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов [21]. Однонуклеотидные замены в структурной области гена NAT2 обуславливают генетические изменения активности фермента [1, 12] с пониженной или, напротив, с повышенной скоростью метаболизма ксенобиотиков [2]. Наибольшее клиническое значение для проведения эффективного и безопасного лечения ТБ имеют полиморфизмы NAT2: \*4, \*5, \*6, \*7, \*12, \*13, \*14. Пациенты с аллелями медленного ацетилирования NAT2\*5, \*6, \*7, \*14 имеют риск поражения печени [7, 23]. Аллели NAT2 медленного метаболизма обуславливают повреждение клеточных структур гепатоцитов из-за значимого уменьшения количества N-ацетилтрансферазы в печени, снижения скорости метаболизма и задержки элиминации противотуберкулезных препаратов из организма. Распределение полиморфных аллелей NAT2 широко варьируется между популяциями и этническими группами [19]. В настоящее время в научной литературе недостаточно сведений о распространенности генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 (NAT2\*5, \*6, \*7) среди пациентов якутской и русской национальностей с впервые выявленным ТБ органов дыхания, постоянно про-

живающих на территории Республики Саха (Якутия).

**Цель исследования:** изучить межэтнические различия частот аллелей и распределения генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 (NAT2\*5, NAT2\*6, NAT2\*7) среди этнических групп якутов и русских с впервые выявленным ТБ органов дыхания.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 197 пациентов с диагнозом впервые выявленный ТБ органов дыхания. Среди обследованных пациентов, постоянно проживающих на территории Якутии, 132 (67%) относились к якутам (77 женщин, 55 мужчин), 65 (33%) – к русским (35 женщин, 30 мужчин). Этническая принадлежность определялась способом самоидентификации, который сопоставим с микросателлитным анализом [10]. Средний возраст пациентов составил 43,3 года со стандартным отклонением в 14,4 лет. От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведено секвенирование участка гена NAT2 методом Сэнгера с дидезоксирибонуклеозидтрифосфатами (ddNTP) в несколько этапов: 1) изучаемый фрагмент молекулы ДНК гибридизовался с праймером; 2) затем происходил ферментативный синтез молекулы; 3) на следующей стадии материал подвергался электрофорезу; 4) полученные результаты анализировались на радиоавтографе. Хроматограммы секвенирования были оценены визуально, проанализированы с применением программного обеспечения Finch TV 1.4 и сравнены с референсной последовательностью NAT2 для определения индивидуальных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP)

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM\\_000015.2](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_000015.2). Для секвенирования выбрано 3 полиморфных варианта: rs1801280 (341T>C), rs1799930 (590G>A) и rs1799931 (857G>A).

Соответствие распределения частот изученных генотипов закону равновесия Харди-Вайнберга проводили с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. За пороговый уровень статистической значимости приняли значение 0,05. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 версии (лицензия Северо-Восточного федерального университета) с использованием классического критерия Пирсона и его модификации с поправкой на правдоподобие в случаях, когда в 15% и более ячеек таблиц сопряженности ожидаемые частоты принимали значение менее 5.

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования были обнаружены все искомые полиморфные варианты гена NAT2. Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера rs1801280 (T341C) гена NAT2, полиморфного маркера rs1799931 (G857A) гена NAT2 среди якутов и русских соответствовало распределению Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Частоты аллелей и генотипов полиморфизмов NAT2\*5, NAT2\*7 в группе якутов статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от данных группы русских (таблица).

При анализе частоты распределения аллеля T полиморфизма NAT2\*5(T341C) установлено, что исследуемый аллель значимо чаще встречается среди якутов (0,82), чем у русских (0,58). Наибольшая частота мутантного аллеля C установлена у русских – 0,42, у якутов значительно реже – 0,18 ( $p < 0,05$ ). Для населения

#### Анализ распределения генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 у якутов и русских с туберкулезом органов дыхания

Генотип	Якуты, n (%)	Русские, n (%)	$\chi^2$	p
NAT2*5 (T341C)				
T/T	91 (68,9)	20(30,8)	26,54	0,000*
T/C	35 (26,5)	36(55,4)		
C/C	6(4,5)	9(13,8)		
NAT2*6 (G590A)				
G/G	78(59,1)	29(44,6)	5,57	0,062
G/A	49(37,1)	29(44,6)		
A/A	5(3,8)	7(10,8)		
NAT2*7 (G857A)				
G/G	94(71,2)	56(86,2)	7,06	0,029*
G/A	35(26,5)	9(13,8)		
A/A	3(2,3)	0		

Примечание.  $\chi^2$  – значение хи-квадрата Пирсона, \* статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

Европы частота распространённости аллеля С составляет 0,45, у жителей Южной Азии – 0,35, Восточной Азии – 0,04 [20]. Следует отметить, что частота встречаемости аллеля С NAT2\*5 (Т341С) у якутов значительно выше, чем у жителей Восточной Азии. У 68,9% лиц якутской национальности распространён генотип Т/Т NAT2\*5 (Т341С). При этом русские пациенты в 2 раза чаще являются носителями генотипа Т/С и в 3 раза чаще – С/С, что в процентном отношении составило 55,4 и 13,8% соответственно ( $p < 0,05$ ) (таблица).

Установлены значимые межэтнические различия частоты полиморфизма NAT2\*5 (Т341С) у якутов и русских – 31,1 и 69,2% соответственно ( $p < 0,05$ ). Полиморфизм NAT2\*5 наиболее распространён среди европейцев (от 35 до 55%) [5, 11, 13] и представителей Западной Азии (до 40%) [13], по данным Gra O. et al. (2010), частота встречаемости NAT2\*5 среди русских варьирует от 38 до 45% [16].

Частота носительства аллеля G NAT2\*7 у якутов составила 0,84, у русских – 0,93. Мутантный аллель А у якутов встречался с частотой 0,16, а у русских – 0,07 ( $p < 0,05$ ). В мире частота аллеля А NAT2\*7 у европейцев составляет 0,02, у жителей Восточной Азии – 0,18, у населения Южной Азии – 0,07 [20]. Наши данные указывают на наибольшую частоту распространённости аллеля А NAT2\*7 среди русских Якутии, чем у жителей Европы (в 3,5 раза). Лица якутской национальности в 1,9 раза чаще являлись носителями генотипа G/A NAT2\*7 (G857A) по сравнению с русскими – 26,5 и 13,8% соответственно ( $p < 0,05$ ). Среди русских не выявлены носители генотипа А/А, тогда как 2,3% якутов являются носителями данного генотипа (таблица). Имеются немногочисленные противоречивые литературные данные о наличии связи развития гепатотоксичности с генотипами NAT2\*7. Авторы указывают на повышенный риск развития гепатотоксичности у носителей генотипа G/A при лечении противотуберкулёзными препаратами первого ряда по сравнению с таковым у носителей G/G [14, 18], в других исследованиях подобные ассоциации не обнаружены [6, 9].

Полиморфный вариант NAT2\*7 (G857A) чаще встречался среди якутов (28,8 %) по сравнению с русскими пациентами (13,8%) ( $p < 0,05$ ). Частота встречаемости данного полиморфизма среди якутов согласуется с литературными данными и соответствует его частоте встречаемости в азиатской

популяции Центральной, Восточной и Юго-Восточной Азии, где этот показатель достигает 20% в среднем. У русского населения Якутии распространённость данного полиморфизма NAT2\*7 значительно выше по сравнению с европейцами и составляет 5% [5, 11, 13].

По частоте встречаемости генотипов полиморфного маркера rs1799930 (G590A) гена NAT2 среди якутов и русских не было обнаружено статистически значимых межэтнических различий, что согласуется с литературными данными. Частота носительства аллеля G и аллеля А NAT2\*6 (G590A) среди якутов составила 0,78 и 0,22, у русских – 0,67 и 0,33 соответственно. В литературе описана частота носительства аллеля G и аллеля А NAT2\*6 у жителей Восточной Азии – 0,74 и 0,26; у населения Европы – 0,72 и 0,28 соответственно [20]. Якуты имели наименьшую частоту носительства аллеля А исследуемого полиморфного варианта по сравнению с русскими, а также представителями Восточной Азии и Европы.

Генотип G/G NAT2\*6 у якутов встречался с преобладающей частотой в 59,1%, в то время как у русских с одинаковой частотой в 29,0% встречались генотипы G/G и G/A. Генотип А/А характерен для пациентов русской национальности и встречается в 2,8 раза чаще, чем у якутов (таблица). В литературе аллель А NAT2\*6 (G590A) связывают с повышенным риском развития НПР [9]. Среди жителей Турции, Китая и Туниса с установленным диагнозом ТБ и генотипом А/А по полиморфному маркеру rs1799930 (G590A) гена NAT2 установлен самый высокий риск гепатотоксичности при лечении противотуберкулёзными препаратами по сравнению с пациентами с аналогичным диагнозом, но носителями генотипов G/G и G/A [8, 18, 22]. При лечении ТБ у жителей Кореи с генотипом АА или GA было установлено снижение ацетилирования препаратов по сравнению с пациентами с установленным генотипом GG [9].

Полиморфизм NAT2\*6 распространён примерно с одинаковой частотой во всём мире (10%-35%) [5, 11]. В нашем исследовании полиморфизм NAT2\*6 среди якутов и русских с ТБ органов дыхания встречался чаще, по сравнению с литературными данными: у русских – 55,4%, у якутов – 40,9%, и заметных межэтнических различий не обнаружено.

**Заключение.** Впервые были установлены частоты аллелей и геноти-

пов полиморфных вариантов гена NAT2 (NAT2\*5, \*6, \*7) среди этнических якутов и русских с впервые выявленным ТБ органов дыхания, постоянно проживающих на территории Республики Саха (Якутия). Определена распространённость полиморфизмов NAT2\*5, \*6, \*7 среди якутов и русских. Выявлены межэтнические различия частоты аллелей и распределения генотипов полиморфных вариантов rs1801280 (341Т>С), rs1799930 (590G>А) и rs1799931 (857G>А) гена NAT2.

## Литература

1. Вариабельность фенотипа N-ацетилтрансферазы у жителей г. Гомеля и Гомельской области / Т.В. Сатырова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 1 (23). – С. 73–77.  
Variability of N-acetyltransferase phenotype in the citizens of Gomel and Gomel region / T.V. Satyrov, E.I. Mihailova, A.N. Osipenko [et al.] // Problems of health and ecology. – 2010. – №1 (23). – P.73-77.
2. Казаков Р.Е. Фармакогенетика и клинические исследования: точки соприкосновения / Р.Е. Казаков, Н.Г. Бердникова, Д.А. Сычёв // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – № 1. – С. 18–23.  
Kazakov R.E. Pharmacogenetics and clinical studies: common ground / R.E. Kazakov, N.G. Berdnikova, D.A. Sychev // Pharmacogenetics & pharmacogenomics. – 2016. – № 1. – P. 18–23.
3. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулёзные препараты основного ряда / Н.А. Степанова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 42–45. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-42-45.  
Unfavorable side effects to first line anti-tuberculosis drugs / N.A. Stepanova [et al.] // Tuberculosis and Lung Diseases. – 2016. – V. 94. – № 5. – P. 42–45.
4. Показатели по туберкулезу в Российской Федерации 2008-2017 гг.: сайт Федерального государственного бюджетного учреждения Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения МЗиСР РФ. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <http://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> (дата обращения 08.06.2019г.).  
Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation. Indicators for tuberculosis in Russian Federation 2008-2017. URL: [https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018\\_god\\_tuberkulez\\_epidsituaciya.pdf](https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf). (accessed 8 June 2019).
5. Arylamine N-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genetic Diversity and Traditional Substructure: A Worldwide Population Survey / A. Sabbagh [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol.4, № 6. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0018507> (accessed 20 June 2019). doi.org/10.1371/journal.pone.0018507.
6. Association and clinical utility of NAT2 in the prediction of isoniazid-induced liver injury in Singaporean patients / S.L. Chan [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5642896/pdf/pone.0186200.pdf> (accessed 20 June 2019). doi: 10.1371/journal.pone.0186200.

7. Correlation of N-Acetyltransferase 2 Genotype with Isoniazid Acetylation in Polish Tuberculosis Patients / J. Jagodziński [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24383060> (accessed 6 June 2019) doi: 10.1155/2013/853602.
8. Determining the relation between N-acetyltransferase-2 acetylator phenotype and antituberculosis drug induced hepatitis by molecular biologic tests / V. BozokCetintaş [et al.] // *Tuberk-Toraks.* – 2008. – Vol. 56, № 1. – P. 81–86.
9. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and anti-TB drug-induced hepatitis / SH. Kim [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2009. – Vol. 10, № 11. – P. 1767–1779. doi: 10.2217/pgs.09.100.
10. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies / H. Tang [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2005. – Vol. 76, № 2. – P. 268–275.
11. Hein D. W. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism: effects of carcinogen and haplotype on urinary bladder cancer risk / D. W. Hein // *Oncogene.* – 2006. – Vol. 25, № 11. – P. 1649–1658.
12. Jarrar YB. Sequence analysis of the N-acetyltransferase 2 gene (NAT2) among Jordanian volunteers / YB Jarrar, AA Balasmeh, W Jarrar // *Libyan J Med.* – 2018 – Vol. 13, № 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5717714/>–1408381 (accessed 1 June 2019). doi: 10.1080/19932820.2017.1408381.
13. Kurose K. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics / pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development / K. Kurose, E. Sugiyama, Y. Saito // *Drug Metab Pharmacokinet.* – 2012. – Vol. 27, №1. – P. 9–54.
14. Low N-acetyltransferase 2 activity in isoniazid-associated acute hepatitis requiring liver transplantation / JP. Cramer [et al.] // *Transpl Int.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 231–233. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00921.x.
15. Ma Q. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine / Q Ma, A.Y. Lu // *Pharmacol Rev.* – 2011. – Vol. 63, № 2. – P. 437–459. doi: 10.1124/pr.110.003533
16. Microarray-based detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA-1, and ABO allele frequencies in native Russians / O. Gra [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 329–342. doi: 10.1089/gtmb.2009.0158.
17. NAT2 and CYP2E1 polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese patients / HR. An [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2012. – Vol. 39, № 6. – P. 535–543. doi: 10.1111/j.1440-1681.2012.05713.x.
18. NAT2 Gene Polymorphisms in Turkish Patients with Psoriasis Vulgaris / R. Dursun [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=NAT2+Gene+Polymorphisms+in+Turkish+Patients+with+Psoriasis+Vulgaris> (accessed 15 June 2019) doi: 10.1155/2018/3258708.
19. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine / Whirl-Carrillo [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* – 2012. – Vol. 92, № 4. – P. 414–417. doi: 10.1038/clpt.2012.96
20. PharmGKB Summary: Isoniazid Pathway, Pharmacokinetics / Daniel J. Klein [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2016. – Vol. 26, № 9. – P. 436–444. doi: 10.1097/FPC.0000000000000232
21. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Tunisian patients with tuberculosis / L Ben Mahmoud [et al.] // *Pathol Biol (Paris).* – 2012. – Vol. 60, № 5. – P. 324–330. doi: 10.1016/j.patbio.2011.07.001.
22. The Pharmacogenetics of NAT2 Enzyme Maturation in Perinatally HIV Exposed Infants Receiving Isoniazid / R. Zhu [et al.] // *J Clin Pharmacol.* – 2009. – Vol. 6, №11. – P. 1249–1254.
23. Tuberculosis Pharmacogenetics: State of The Art (March 20th 2013) / Raquel Lima de Figueiredo Teixeira [et al.] // *Tuberculosis - Current Issues in Diagnosis and Management* Available from: <https://www.intechopen.com/books/tuberculosis-current-issues-in-diagnosis-and-management/tuberculosis-pharmacogenetics-state-of-the-art> (accessed 5 June 2019). doi: 10.5772/54984.

И.В. Аверьянова, С.И. Вдовенко, А.В. Харин

## ПЕРЕСТРОЙКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ГАЗООБМЕНА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИИ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ НАГРУЗОЧНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.06

УДК 612.13-15;22-23

Изучены особенности срочных адаптационных перестроек ряда функциональных систем организма в ответ на проведение велоэргометрического теста, а также выявлены маркерные критерии оценки уровня нагрузочной толерантности. На основании изучения показателя вариабельности сердечного ритма, непрямого калориметрии, капиллярного кровотока и с помощью модифицированного теста PWC<sub>170</sub> было проведено сравнительное исследование юношей – студентов 17-19 лет из числа европеоидов – уроженцев Севера в 1-м и 2-м поколениях. Результаты исследования позволили установить, что наиболее важными и информативными показателями в покое, отражающими степень толерантности к нагрузке, являются частота сердечных сокращений, концентрация углекислого газа в выдыхаемом воздухе, коэффициент использования кислорода и скорость капиллярного кровотока. Во время выполнения нагрузочной пробы такими критериями выступают частота сердечных сокращений, MxDMn в соотношении с ЧСС, отражающий степень снижения парасимпатической активации, а также уровень потребления кислорода.

**Ключевые слова:** юноши, вариабельность сердечного ритма, газообмен, микроциркуляция, нагрузочный тест.

The specific features of urgent adaptations of a number of functional systems of the body in response to a cycle-ergometric test were under study, and marker criteria for assessing the level of exercise tolerance were identified. Based on the study of heart rate variability, indirect calorimetry, capillary blood flow and a modified PWC<sub>170</sub> test, a comparative study was carried out on young men aged 17-19 who were students from among Caucasians born in the North in the 1st and 2nd generations. The results of the study made it possible to establish that the most important and informative indices reflecting the degree of tolerance to the load are the heart rate, the concentration of carbon dioxide in the exhaled air, the oxygen utilization factor, and the rate of capillary blood flow. During the performance of the stress test, such criteria are heart rate, MxDMn in relation to heart rate, reflecting the degree of decrease in parasympathetic activation, as well as the level of oxygen consumption, whose values in individuals with normal load resistance continue to increase until the end of the test.

**Keywords:** young men, heart rate variability, gas exchange, microcirculation, exercise test.

НИЦ «Арктика» ДВО РАН, г. Магадан: **АВЕРЬЯНОВА Инесса Владиславовна** – к.б.н., с.н.с., <http://orcid.org/0000-0002-4511-6782>, [Inessa1382@mail.ru](mailto:Inessa1382@mail.ru), **ВДОВЕНКО Сергей Игоревич** – н.с., <http://orcid.org/0000-0003-4761-5144>, [Vdovenko.sergei@yandex.ru](mailto:Vdovenko.sergei@yandex.ru), **ХАРИН Антон Владимирович** – м.н.с., <http://orcid.org/0000-0002-8983-2553>, [Anton-harin@yandex.ru](mailto:Anton-harin@yandex.ru).

Исследование физической работоспособности является важным элементом количественной оценки уровня здоровья, а оценка степени нагрузочной толерантности может служить прогностическим и объективным

критерием функционального состояния и количественным показателем индивидуального здоровья человека [6]. Сниженный уровень двигательной активности сопровождается уменьшением общей работоспособности организма и увеличением «физической стоимости нагрузки», что сопряжено с большим напряжением функционирующих систем, вовлеченных в ответ на данную нагрузку [10]. Вегетативная нервная система (ВНС) играет важную роль в модуляции сердечно-сосудистой системы в различных ситуациях [16], в том числе и при выполнении физических нагрузок [17]. Для поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза во время физической нагрузки необходимо подключение механизмов, основанных на быстром действии вегетативной нервной системы [17]. Характеристики variability сердечного ритма (BCP) – это доступные и быстрые в применении показатели, отражающие изменения в сердечно-сосудистом гомеостазе, а также являющиеся косвенными индикаторами активности блуждающего нерва сердца. При этом они позволяют определить относительный вклад парасимпатического и симпатического звеньев в регуляции ритма сердца при нагрузочном тестировании, являясь доступной мерой оценки функции ВНС в целом [8, 15].

Сердечно-сосудистые реакции, в ответ на физическую нагрузку характеризуются непосредственным выраженным снижением активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы в начале выполнения теста, при этом наблюдается увеличение ЧСС за счет активации симпатической деятельности. Сразу после окончания физической нагрузки происходит снижение ЧСС за счет вагусной реактивации [19].

Достоверно судить об особенностях изменения обменных процессов во время выполнения нагрузочных тестов предпочтительно с помощью непрямой калориметрии, которая заключается в том, что при сгорании продуктов выделяется тепловая энергия, величину которой можно установить по результатам измерения потребления организмом кислорода и выделения углекислого газа [22].

Функциональное состояние капиллярного русла и лабильность динамических характеристик микроциркуляции создают условия для адаптации кровотока ко внешним нагрузкам [20]. Недавними исследованиями было показано, что значения капиллярного

кровотока могут значимо отличаться среди сопоставимых групп лиц, ведущих сходный образ жизнедеятельности [4].

**Целью** данной работы явилось изучение срочных адаптационных перестроек показателей кардиоритма, газообмена, характеристик капиллярного кровотока в ответ на проведение велоэргометрического теста, а также выявление маркерных критериев оценки уровня нагрузочной толерантности.

**Материалы и методы исследования.** Для поставленной цели было обследовано 63 юношей – студентов в возрасте от 17 до 19 лет из числа европеоидов, уроженцев региона в 1-м-2-м поколении, являющихся студентами Северо-Восточного государственного университета (г. Магадан). Обследование было проведено на занятиях физической культуры до нагрузки, что подразумевает наличие медицинского допуска, отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения и жалоб на состояние здоровья, что и являлось непосредственным критерием включения в исследования.

Испытуемым был предъявлен модифицированный тест PWC<sub>170</sub> со стандартной нагрузкой, при котором на велоэргометре устанавливалась нагрузка 900 кгм/мин (150 Вт) со скоростью педалирования 60 об./мин и продолжительностью 6 мин. Ранее нами было показано [5], что степень нагрузочной толерантности можно определить на 3-й мин велоэргометрической нагрузки, исходя из чего время педалирования было уменьшено до 3 мин. Дифференциацию обследуемых по уровню устойчивости к физической нагрузке проводили на основе частоты сердечных сокращений на 3-й мин проведения пробы. В случае увеличения данного показателя выше 139 уд./мин на пике нагрузки испытуемый был отнесен к 1-й группе со сниженной толерантностью к нагрузке, тогда как при ЧСС ниже 139 уд./мин обследуемый был отнесен ко 2-й группе, характеризующейся нормальной устойчивостью к нагрузке. Длина и масса тела у представителей 1-й группы составили 66,8±1,0 кг, 178,4±0,08 см, 2-й группы – 72,1±1,1 кг и 180,1±0,9 см соответственно.

Запись variability сердечного ритма проводилась как в состоянии покоя, так и во время велоэргометрической нагрузки с помощью прибора «Варикард» и программного обеспечения VARICARD-KARDi и с учетом методических рекомендаций группы российских экспертов [1]. В дальней-

шем анализировались следующие показатели BCP: разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов (MxDm<sub>n</sub>, мс); квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов (RMSSD, мс); число пар кардиоинтервалов с разницей более 50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов (pNN50, мс); стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов (SDNN, мс); индекс напряжения регуляторных систем (SI, усл. ед.); суммарная мощность спектра сердечного ритма (TP, мс<sup>2</sup>), мощность спектра высокочастотного компонента variability сердечного ритма в диапазоне 0,4–0,15 Гц (дыхательные волны) (HF, мс<sup>2</sup>); мощность спектра низкочастотного компонента variability сердечного ритма в диапазоне 0,15–0,04 Гц (LF, мс<sup>2</sup>); мощность спектра очень низкочастотного компонента variability ритма сердца в диапазоне 0,04–0,015 Гц (VLF, мс<sup>2</sup>). Общая суммарная мощность спектра кардиоритма (TP) в процессе респирации рассчитывалась без учета ультранизкочастотной составляющей (ULF) исходя из требований корректности применения анализа коротких временных рядов с использованием метода преобразования Фурье. Помимо этого, определялось отношение низко- и высокочастотного компонентов variability сердечного ритма (LF/HF, усл. ед.). Для анализа спектральных характеристик BCP при выполнении велоэргометрической нагрузки использовался 3-минутный отрезок нагрузочной кардиоинтервалограммы, что позволяло иметь в анализируемом участке более 250 кардиоинтервалов, что является необходимым критерием анализа кардиоритма [1].

Уровень энергетического обмена, а также показатели системы внешнего дыхания изучали с помощью метаболога Medgraphics VO2000 (США). Определялись энергозатраты в состоянии покоя в минуту (Kcal/min, ккал), энергозатраты в состоянии покоя в сутки (REE day, ккал), дыхательный коэффициент, ДК (RQ, усл. ед.), частота дыхания, ЧД (RR, цикл/мин), дыхательный объем, ДО (V<sub>i</sub> ВTPS, мл), минутный объем дыхания, МОД (VE ВTPS, л), выделение углекислого газа (VCO<sub>2</sub>, мл/мин), потребление кислорода (VO<sub>2</sub>, мл/мин), концентрация углекислого газа и кислорода в выдыхаемом воздухе (FET CO<sub>2</sub>, FET O<sub>2</sub>, %), доля углеводов и жиров в энергосубстрате (CHO/REE, Fat/REE, %), потребление кислорода на килограмм веса,

ПК (Ох. Cons/kg, мл/кг) и коэффициент использования кислорода, КИО<sub>2</sub> (Ох. Util. Fact., мл/л).

Регистрация скорости капиллярного кровотока оценивалась по перемещению эритроцитов в капилляре в зоне кожного валика ногтевого ложа при помощи компьютерного капилляроскопа «Капиллярскан-1» (Россия, ООО «Новые энергетические технологии»). Программное обеспечение прибора позволяло проводить оценку усреднённой скорости движения эритроцитов по конкретно исследованным капиллярам, а также длины и диаметра отделов капилляра. Температура в зоне исследования микроциркуляции измерялась с помощью приёмника инфракрасного излучения, встроенного в капилляроскоп.

Обследования юношей проводились в помещении с температурой 19-21 °С, преимущественно в первой половине дня. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации (2008). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом медико-биологических исследований при СВНЦ ДВО РАН (этический протокол № 004/013, от 10.12.2013). Все обследуемые были проинформированы о характере, цели исследования и дали письменное согласие на участие в нем.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ «Statistica 7.0» Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро-Уилка. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (С25 и С75), а параметрических – среднего значения (M) и ошибки средней арифметической (m). При независимых выборках уровень значимости различий для выборок с распределением, не отличающимся от нормального, определялся с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок и в случае выборок с распределе-

нием, отличающимся от нормального, использовался критерий Манна-Уитни. При зависимых выборках статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента с параметрическим распределением и непараметрического критерия Вилкоксона для связанных выборок с распределением, отличающимся от нормального. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05; 0,01; 0,001.

**Результаты и обсуждение.** В табл. 1 представлены основные показатели частотных характеристик variability сердечного ритма на каждом этапе велоэргометрической нагрузки у представителей двух групп. Анализ поминутного прироста динамики ЧСС выявил ряд различий в зависимости от типа устойчивости к нагрузке. Так, юноши 1-й группы характеризовались статистически значимо более высокими показателями ЧСС на каждом этапе нагрузки относительно обследуемых 2-й группы, а также более высокой частотой увеличения ЧСС, достигающей к 3-й мин нагрузки 150 уд./мин, тогда как в группе с нормальной толерантностью к нагрузке данная величина составляла 129 уд./мин. Очевидно, что независимо от типа

устойчивости к нагрузке происходили качественно одинаковые сдвиги в динамике RMSDD, показатели которых с 3-й мин не имели различий в динамике между изучаемыми группами. Но при этом показатель RMSDD имел статистически значимо более низкие величины в группе с низкой толерантностью на 3-й мин нагрузки.

Более высокую информативность степени оценки нагрузочной толерантности можно отнести к показателям MxDMn и SDNN, в динамике которых отмечались различия у представителей двух групп. Так, у лиц с нормальной устойчивостью отмечалось отсутствие динамики в ответ на нагрузку уже на 2-й мин, так как в группе с низкой устойчивостью снижение данных показателей было зафиксировано до конца нагрузки. Необходимо отметить значимо более высокие показатели SI с 3-й мин нагрузки у представителей 1-й группы. Анализ спектральных характеристик ВСР (табл. 2) выявил снижение всех показателей в ответ на велоэргометрический тест, при этом более выраженная динамика была отмечена в группе со сниженной толерантностью к нагрузке. В табл. 3 представлены расчетные коэффициенты, отражающие степень влияния на обеспечение ЧСС

Таблица 1

**Частотные характеристики variability сердечного ритма у юношей с различным уровнем толерантности к нагрузке в процессе выполнения велоэргометрической пробы**

Изучаемый показатель	Этап велоэргометрической нагрузки				Уровень значимости различий между группами		
	фон	1-я мин	2-я мин	3-я мин	фон-1-я мин	1-я-2-я мин	2-я-3-я мин
Группа с низкой толерантностью к нагрузке (1)							
HR, уд./мин	*70,9 (63,7;79,5)	*117,9 (112,4;123,4)	*140,1 (131,8;144,8)	*150,1 (143,2;152,9)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
MxDMn, мс	366,1 (277,9;417,3)	207 (174;268)	66 (59;78)	*41 (33;61)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
RMSDD, мс	39,9 (33,6;53)	11,2 (8,9;17,5)	5,9 (4,6;7,4)	*5,7 (3,9;8)	p<0,001	p<0,001	p=0,16
SDNN, мс	72 (49,6;83)	45,3 (40,4;57,4)	15,3 (12,5;17,6)	*8,4 (6,2;12,3)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
SI, усл. ед.	51,1 (30,8;82,6)	302,3 (208,6;435,3)	2364,9 (1615;3106,8)	*4757,9 (2447,4;10416)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Группа с нормальной толерантностью к нагрузке (2)							
HR, уд./мин	63,1 (58,6;67,7)	106,9 (104,6;112,3)	124,5 (121;129,3)	129,7 (126,5;137,6)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
MxDMn, мс	424,4 (312,7;535)	245 (199,8;333,3)	72,6 (48,8;98,8)	52,5 (45,8;76)	p<0,001	p<0,001	p=0,15
RMSDD, мс	52,2 (41,5;64,2)	13,6 (10,3;16,7)	7,1 (4,8;14,1)	7,3 (5,8;15,7)	p<0,001	p<0,05	p=0,20
SDNN, мс	73,9 (53,2;100)	53,9 (45,8;69,2)	15,6 (10,4;19,7)	10,8 (8,8;12,5)	p<0,001	p<0,001	p=0,09
SI, усл. ед.	34,5 (22,3;71,6)	206,8 (150,5;331,1)	2003,1 (993,4;4324,5)	3901,1 (1794,7;5439,3)	p<0,001	p<0,001	p<0,05

Примечание. Здесь и далее знаком \* обозначены статистически значимые различия между группами с различной устойчивостью к физической нагрузке,

Таблица 2

**Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у юношей с различной толерантностью к нагрузке в процессе выполнения велоэргометрического теста**

Исследуемый показатель	Этап велоэргометрической нагрузки		Уровень значимости различий
	фон	1-я-3-я мин нагрузки	
Группа со сниженной толерантностью к нагрузке (1)			
TP, мс <sup>2</sup>	3242,4 (1889,8;5472,2)	*222,6 (141;389)	p<0,001
HF, мс <sup>2</sup>	629 (361,1;1771,4)	*32,8 (20,6;70,2)	p<0,001
LF, мс <sup>2</sup>	1157,1 (898,9;1963,2)	*101,2 (50,6;180)	p<0,001
VLF, мс <sup>2</sup>	516,1 (361,3;768,8)	*71,1 (46,7;128,1)	p<0,001
LF/HF, усл. ед.	1,7 (1,1;3,4)	2,2 (2,1;3,7)	p<0,001
Группа с нормальной толерантностью к нагрузке (2)			
TP, мс <sup>2</sup>	3506,6 (2107,1;6361,4)	442 (292,5;565,5)	p<0,001
HF, мс <sup>2</sup>	932,4 (582,2;1421,8)	57 (42,4;103,3)	p<0,001
LF, мс <sup>2</sup>	1138,735 (715,992;1971,212)	218,6 (120,6;255,1)	p<0,001
VLF, мс <sup>2</sup>	710,2 (301,0;1129,6)	132 (94,6;152,2)	p<0,001
LF/HF, усл. ед.	1,3 (1,0;2,3)	2,1 (1,8;3,8)	p<0,001

Таблица 3

**Коэффициенты, отражающие степень вклада парасимпатического и симпатического звеньев в обеспечение ЧСС на каждом этапе нагрузки у групп с различной степенью нагрузочной толерантности**

Исследуемый коэффициент	Этап велоэргометрической нагрузки			
	фон	1-я мин	2-я мин	3-я мин
ЧСС/MxDMn	0,19	0,61	2,12	3,61
	0,14	0,43	1,71	2,52
ЧСС/ SI * 1000	1387	390	59	32
	1828	516	62	33

Примечание. В числителе показатели группы с низкой устойчивостью к нагрузке, в знаменателе – с нормальной устойчивостью.

симпатического и парасимпатического звеньев ВНС. Полученные результаты указывают на различную динамику оценочных коэффициентов у представителей двух групп, в большей степени выраженную в группе с низкой устойчивостью к нагрузке.

В табл. 4 представлены показатели газообмена и внешнего дыхания на фоне и в процессе выполнения велоэргометрической пробы. При межгрупповом сравнении лиц с различной устойчивостью к нагрузке было выявлено, что различия наблюдались на фоне и на 3-й мин выполнения пробы у юношей с различным уровнем толерантности к нагрузке, в отличие от 2-й мин, где значимые отличия отмечены не были. В состоянии покоя показатели концентрации кислорода в выдыхаемом воздухе были выше у лиц с низкой, а углекислого газа – у лиц с нормальной толерантностью к нагрузке. При этом у лиц из 2-й группы был значимо выше коэффициент использования кислорода. К 3-й мин

нагрузки количество отличающихся значений возрастало в 2 раза, затрагивая соотношение жиров и углеводов в энергосубстрате, а также потребление кислорода. На начальном этапе выполнения велоэргометрической нагрузки по большинству показателей у юношей обеих групп начинают фиксироваться статистически значимые различия. Отметим, что это затрагивает оба временных отрезка: «фон – 2-я мин» и «2-я мин – 3-я мин», при этом наблюдается увеличение показателей у юношей двух групп.

В табл. 5 представлены показатели микроциркуляции крови в состоянии покоя и на фоне велоэргометрической пробы у юношей с различным уровнем толерантности к нагрузке. В состоянии покоя обе группы практически не различались по показателям микроциркуляции, значимые различия отмечены только по скорости кровотока в артериальной части капилляра на фоне. В ответ на велоэргометрическую пробу при сравнении обеих групп испытыве-

мых было выявлено увеличение диаметра венозного и переходного отдела капилляра, произошёл также рост температуры исследуемого участка кожи.

Известно, что физические нагрузки, особенно аэробной направленности, влияют на баланс вегетативной нервной системы путем повышения парасимпатического тонуса и уменьшения симпатической активности [21] и улучшают максимальное потребление кислорода (МПК). Таким образом, полученные нами данные, наряду с результатами других авторов [11], дают нам основание сделать заключение, что значения ЧСС фонового, нагрузочного периодов могут являться критерием оценки уровня физической работоспособности, числовые величины которого, как известно, обусловлены в большей мере активностью парасимпатического звена ВНС [21]. Физическая нагрузка интенсивностью более 100 Вт в настоящее время рассматривается как достаточно высокая нагрузка, приводящая к физиологическому стрессу и полной депрессии парасимпатической модуляции (в результате чего происходит существенная активация симпатического звена ВНС). Анализ поминутного прироста ЧСС (табл. 1) в ответ на велоэргометрический тест показал более выраженное её увеличение в группе с низкой устойчивостью к нагрузке, где значения достигали 150 уд./мин к 3-й мин нагрузки, тогда как в группе с нормальной нагрузочной толерантностью значения ЧСС составляли лишь 129 уд./мин. Быстрый прирост ЧСС в начале нагрузки является результатом резкого парасимпатического снижения, тогда как симпатическая активация вызывает сравнительно медленное увеличение ЧСС в работе субмаксимальной мощности [9].

Поминутный анализ изменений статистических показателей вариабельности сердечного ритма (табл. 2) выявил ряд различий в их динамике в зависимости от группы обследуемых. При этом наиболее высокой степенью информативности относительно парасимпатического звена регуляции характеризовались показатели MxDMn, SDNN, значительное снижение которых в ответ на нагрузку отражало степень уменьшения парасимпатической активности. Необходимо отметить, что в выборке с нормальной нагрузочной толерантностью уже со 2-й мин снижение относительно предыдущего минутного отрезка велоэргометрии не наблюдалось, а обследуемые этой группы характеризовались более высокими числовыми величинами MxDMn,

Таблица 4

Показатели непрямой калориметрии и внешнего дыхания у юношей с различным уровнем толерантности к нагрузке в процессе выполнения велоэргометрической пробы

Изучаемый показатель	Этап велоэргометрической нагрузки			Уровень значимости различий	
	фон	2-й мин	3-й мин	фон-2 мин	2-3 мин
Группа с низкой толерантностью к нагрузке (1)					
REE day, ккал	1975±117,5	12818±166,8	13754±259,6	1,3×10 <sup>-43</sup>	0,01
RQ, усл. ед.	0,85±0,03	0,93±0,02	1,08±0,02	0,05	3,7×10 <sup>-05</sup>
RR, цикл/мин	13,9±0,86	23±1,11	24,2±1,26	5,9×10 <sup>-8</sup>	0,23
Vt ВTPS, мл	641±40	1961±96	2222±144,8	8,7×10 <sup>-17</sup>	0,07
VE ВTPS, л/мин	8,6±0,48	41,9±1,17	50,1±1,09	1×10 <sup>-29</sup>	5,1×10 <sup>-06</sup>
V CO <sub>2</sub> , мл/мин	240,6±17,5	1660±41,2	1996±43,3	2,3×10 <sup>-33</sup>	1×10 <sup>-06</sup>
V O <sub>2</sub> , мл/мин	280,4±16,2	1791±23,1	*1858±38,4	9,1×10 <sup>-44</sup>	0,07
FET CO <sub>2</sub> , %	*3,5±0,1	5±0,09	5±0,1	2,6×10 <sup>-14</sup>	0,35
FET O <sub>2</sub> , %	*16,8±0,15	15,5±0,11	*16±0,11	7,7×10 <sup>-09</sup>	6,9×10 <sup>-04</sup>
CHO/REE, %	50,5±8,7	69,9±5,73	*96,2±2,21	0,05	9,2×10 <sup>-05</sup>
Fat/REE, %	48,9±8,7	37,8±6,21	*3,8±2,21	0,15	4,8×10 <sup>-06</sup>
Ох. Cons/kg, мл/кг	4,1 ±0,25	26,6±1,08	27,5±1,23	6×10 <sup>-25</sup>	0,29
Ох. Util. Fact., мл/л	*33±1,37	43,2±1,06	*37,3±0,98	4,2×10 <sup>-07</sup>	1,5×10 <sup>-04</sup>
Группа с нормальной толерантностью к нагрузке (2)					
REE day, ккал	2092±67,6	13069±285,5	14362±270,8	1,3×10 <sup>-36</sup>	1,9×10 <sup>-03</sup>
RQ, усл. ед.	0,84±0,02	0,89±0,02	1,03±0,02	0,05	4,6×10 <sup>-06</sup>
RR, цикл/мин	13,6±0,71	21,6±0,95	23,4±1,34	2×10 <sup>-08</sup>	0,13
Vt ВTPS, мл	668±30,8	2144±113,4	2286±123,9	1,3×10 <sup>-16</sup>	0,2
VE ВTPS, л/мин	8,2±0,37	40,9±1,14	49±1,24	1,8×10 <sup>-30</sup>	1,6×10 <sup>-05</sup>
V CO <sub>2</sub> , мл/мин	249,6±9,42	1635±40,6	1984±41,5	2,7×10 <sup>-34</sup>	2,6×10 <sup>-07</sup>
V O <sub>2</sub> , мл/мин	298,5±9,52	1843±41,85	1968±41,4	7,3×10 <sup>-36</sup>	0,05
FET CO <sub>2</sub> , %	3,9±0,09	5±0,11	5,2±0,1	1,5×10 <sup>-10</sup>	0,17
FET O <sub>2</sub> , %	16,3±0,12	15,2±0,12	15,6±0,13	2,1×10 <sup>-07</sup>	0,01
CHO/REE, %	46,8±4,8	61,6±4,5	89,9±2,51	0,05	1,5×10 <sup>-06</sup>
Fat/REE, %	53,5±4,9	41,8±4,2	10,3±2,49	0,05	5,1×10 <sup>-08</sup>
Ох. Cons/kg, мл/кг	4±0,1	24,8±0,72	26,4±0,67	1,7×10 <sup>-31</sup>	0,05
Ох. Util. Fact., мл/л	37,3±1,1	45,6±1,09	40,7±1,1	2,4×10 <sup>-06</sup>	2,9×10 <sup>-03</sup>

Таблица 5

Показатели микроциркуляции крови у юношей с различной толерантностью к нагрузке до и после выполнения велоэргометрического теста

Изучаемый показатель	Фон	Нагрузка, 3 мин	Уровень значимости различий
Группа с низкой толерантностью к нагрузке (1)			фон-нагрузка
Диаметр артериального отдела, мкм	9,3±0,3	*8,7±0,3	0,10
Диаметр венозного отдела, мкм	13,9±0,4	*15,8±0,3	1,4*10 <sup>-3</sup>
Диаметр переходного отдела, мкм	18,1±0,5	20,7±1,1	0,05
Длина капилляра, мкм	337,2±17,8	325,0±18,4	0,32
Скорость в артериальном отделе, мкм/с	*239,0±15,8	*260,8±18,8	0,19
Скорость в венозном отделе, мкм/с	170,3±14,1	*179,7±13,3	0,32
Скорость в переходном отделе, мкм/с	189,3±13,0	186,8±16,1	0,45
Частота сладжей, ед.	2,7±0,2	2,3±0,2	0,10
Температура, °С	30,1±0,6	*31,7±0,2	0,01
Группа с нормальной толерантностью к нагрузке (2)			фон-нагрузка
Диаметр артериального отдела, мкм	9,0±0,4	9,8±0,3	0,08
Диаметр венозного отдела, мкм	12,6±0,5	14,8±0,2	2,7*10 <sup>-4</sup>
Диаметр переходного отдела, мкм	17,7±0,7	21,9±0,7	2,4*10 <sup>-4</sup>
Длина капилляра, мкм	326,2±14,3	349,2±11,7	0,11
Скорость в артериальном отделе, мкм/с	374,4±30,0	317,6±11,2	0,05
Скорость в венозном отделе, мкм/с	217,8±19,7	241,1±13,4	0,39
Скорость в переходном отделе, мкм/с	222,2±23,1	169,5±9,1	0,05
Частота сладжей, ед.	3,0±0,2	2,2±0,3	0,01
Температура, °С	31,2±0,6	34,1±0,1	6,9*10 <sup>-5</sup>

SDNN на пике нагрузки. В группе со сниженной устойчивостью к физической нагрузке показатель SI, отражающий степень оценки симпатических влияний на вегетативную модуляцию сердца, имел статистически более высокие значения у лиц 1-й группы на 3-й мин нагрузки.

Для оценки вклада симпатического и парасимпатического обеспечения ЧСС нами были произведены расчеты соотношения показателей кардиоритма и ЧСС в состоянии покоя и на каждой минуте нагрузки и проанализирована их динамика в зависимости от степени устойчивости к физической нагрузке. Учитывая высокую степень информативности для оценки парасимпатического звена, был выбран показатель MxDMn, а для выявления вклада симпатического – SI (табл. 3). Соотношение ЧСС/MxDMn имело более выраженное увеличение в группе с низкой устойчивостью к нагрузке за счет высоких показателей ЧСС на фоне низких величин MxDMn. Положительная динамика данного коэффициента свидетельствует о снижении вклада парасимпатической модуляции в обеспечение уровня частоты сердечных сокращений на каждом этапе нагрузки, что в большей степени характерно для юношей 1-й группы. Данный факт может свидетельствовать о постоянном снижении ингибирующего воздействия парасимпатического звена на ЧСС, что и ведет к столь высоким величинам при выходе на пик нагрузки у лиц этой группы. Коэффициент, отражающий степень активации симпатического звена (ЧСС/SI\*1000), не имел различий в динамике и числовых величинах у представителей двух групп, что свидетельствует об отсутствии различий в степени активации симпатического звена в обеспечении нагрузочной ЧСС. Исходя из проанализированных динамик коэффициентов, можно сделать заключение, что уже на 3-й мин нагрузки возможно провести оценку степени устойчивости к нагрузке, при этом расчетные коэффициенты, отражающие степень снижения парасимпатического звена ВНС, будут являться маркерами вегетативного обеспечения уровня нагрузочной ЧСС.

Анализ спектральных характеристик кардиоритма (табл. 2) в ответ на нагрузочный тест также выявил наличие выраженной динамики всех изучаемых показателей, но имеющей определенные особенности в зависимости от степени устойчивости к нагрузке. Отметим, что на фоне отсутствия статистически значимых фоновых меж-

групповых различий между этими показателями на пике выполнения нагрузки отмечались отличия за счет более выраженного снижения в 1-й группе. Значительное снижение на нагрузочной кардиоритмограмме LF, HF и VLF волн, сопровождающееся уменьшением длительности кардиоинтервалов, свидетельствует о последовательном увеличении симпатических и уменьшении парасимпатических влияний, достигающих своих полюсов при максимальной ЧСС [6]. Однако в группе с низкой степенью устойчивости к нагрузке сдвиги в область уменьшения активности парасимпатического звена имели большую выраженность, чем у юношей с нормальным уровнем толерантности к велоэргометрической пробе. Баланс симпато-вагусных влияний на сердечный ритм (LF/HF) на пике нагрузки резко смещался в сторону преобладания активности симпатического звена с одинаковой степенью выраженности у представителей двух групп, что также подтверждается сходной динамикой расчетного коэффициента ЧСС/СИ \* 1000 (табл. 3).

Результаты обследования показывают, что из 13 показателей, характеризующих состояние газообмена и внешнего дыхания, фоновые различия у юношей двух групп наблюдались лишь по 3 значениям, характеризующим метаболические процессы в организме (табл. 4). Так, величина содержания углекислоты в выдыхаемом воздухе (FET CO<sub>2</sub>) и коэффициент использования кислорода (Ox. Util. fact) были выше у юношей, устойчивых к нагрузке. При этом уровень кислорода в выдыхаемом воздухе (FET O<sub>2</sub>) статистически значимо был выше у лиц, не устойчивых к нагрузке, достигая 16,8%. Полученные результаты указывают на более интенсивное протекание энергетических процессов у юношей из 2-й группы. На пике нагрузки у них значительно увеличивались показатели потребления кислорода (VO<sub>2</sub>), выведения углекислого газа (VCO<sub>2</sub>), а также потребления кислорода, соотношенного с массой тела (Ox. Cons/kg), что говорит о более интенсивном протекании процессов энергообмена в организме, значения которого (REE) существенно превышали нормативные величины [14]. Также следует отметить, что у данных лиц наблюдалось большее значение жировой составляющей в качестве энергосубстрата – 10%, в то время как у лиц из другой группы почти вся энергия в организме вырабатывалась за счет метаболизма углеводов. Известно, что через несколько

минут после начала циклической нагрузки анаэробные процессы обеспечения работы начинают уступать место гораздо более эффективному аэробному этапу выработки энергии – окислительному фосфорилированию. Усиление липолиза дает возможность оптимизировать энергоснабжение мышечной ткани, позволяя более чем на порядок увеличить количество синтезируемых АТФ. Ранее проведенные исследования показали, что у лиц с высоким уровнем работоспособности во время физической работы происходит ускоренный переход углеводного метаболизма в жировой [2].

В этой связи обращает на себя внимание то, что у юношей с низкой толерантностью к нагрузке наблюдалось более высокое значение дыхательного коэффициента (RQ), который также отражает утилизацию того или иного энергосубстрата. Повышение данного показателя выше единицы, происходящее за счет роста соотношения VCO<sub>2</sub> к VO<sub>2</sub>, сигнализирует об усилении анаэробного характера метаболических процессов, при котором единственным способом регенерации АТФ является энергетически невыгодный процесс гликолиза [7].

Одним из основных компенсаторных механизмов, направленных на поддержание уровня кислорода в крови, а также удовлетворение кислородного запроса организма при мышечной деятельности, является активация функции дыхания [3]. В ранее проведенных исследованиях других авторов было показано, что при проведении велоэргометрии показатели МОД юношей увеличивались в большей степени за счет возрастания ДО, а не ЧД, по сравнению с лицами младших возрастных категорий, что объясняется завершением морфофункционального формирования системы внешнего дыхания [3]. В наших исследованиях во время нагрузочного теста ЧД повышалась менее чем на 70% по сравнению с фоновыми показателями, в то время как ДО увеличивался почти в 3,5 раза. При сравнении 2-й и 3-й мин нагрузки подобная картина только усиливалась, а рост ЧД практически прекращался.

Также видно, что во время проведения пробы у лиц с нормальной толерантностью к нагрузке так же, как и на фоне, был значимо выше КИО<sub>2</sub>. Учитывая практически одинаковое вентиляторное обеспечение организма (МОД) у лиц обеих групп, это может свидетельствовать об усилении диффузии кислорода между

альвеолярным воздухом и кровью и улучшении функции транспортировки кислорода в организме юношей из 2-й группы.

Поскольку важной функцией кровообращения во время мышечной деятельности является терморегуляция, то, вероятно, что повышение температуры в неработающих частях тела связано с интенсификацией теплоотдачи во время физических нагрузок. Эти данные подтверждаются в исследованиях других авторов [12, 13].

Анализ записи движения эритроцитов показал, что статистически значимое изменение скорости кровотока произошло только в группе с нормальным уровнем устойчивости. По-видимому, наблюдаемое на пике пробы снижение скорости кровотока в коже дистальных фаланг пальцев обусловлено оттоком крови к активно работающим мышцам. Данное перераспределение кровотока необходимо для восполнения метаболических потребностей организма [18]. Сравнимые группы отличались также более выраженной степенью расширения просвета капилляров среди юношей с нормальным уровнем устойчивости. По-видимому, наблюдаемые изменения связаны с увеличением массопереноса эритроцитов в капиллярном русле. Отсутствие динамики кровотока в группе с низкой толерантностью к физической нагрузке свидетельствует о ригидности сосудистого русла, что может являться фактором снижения устойчивости к физическим нагрузкам.

**Заключение.** Учитывая то, что определенной задачей нашего исследования являлись выбор и обоснование наиболее информативных показателей, отражающих степень толерантности к нагрузке, мы можем сказать следующее: наиболее важным показателем, отражающим степень устойчивости к велоэргометрическому тесту, является ЧСС как в состоянии покоя, так и в процессе выполнения велоэргометрии.

Анализ показателей ВСР позволил нам сделать заключение, что показатели кардиоритма в состоянии покоя, за исключением величины ЧСС, не могут являться критериями оценки степени устойчивости к физической нагрузке, тогда как паттерн перестроек характеристик variability сердечного ритма в процессе выполнения пробы уже на 2-й мин нагрузки может дать оценку степени устойчивости к нагрузке. При этом самым информативным критерием будет являться показатель

МхDMn в соотношении с ЧСС, отражающий степень снижения парасимпатической активации в ответ на нагрузку субмаксимальной мощности. Выраженная динамика вышеописанных характеристик у обследуемых двух групп отражает снижение активности парасимпатического звена в регуляции сердечного ритма, что более выражено в группе лиц с низкой устойчивостью к нагрузке.

При рассмотрении показателей газообмена можно сделать заключение, что маркерными показателями могут выступать значения концентрации углекислоты в выдыхаемом воздухе и КИО<sub>2</sub> в состоянии покоя, которые выше у лиц с нормальной толерантностью к нагрузке.

Во время выполнения пробы таким критерием может служить потребление кислорода, значения которого у лиц с нормальной устойчивостью продолжают увеличиваться, а у лиц с низкой толерантностью выходят на "плато" и не изменяются к 3-й мин нагрузки.

Отмеченные изменения показателей микроциркуляции указывают на различную степень реактивности сосудистого русла в зависимости от уровня толерантности к физической нагрузке. Показано, что скорость капиллярного кровотока может рассматриваться как один из показателей, характеризующих функциональное состояние организма в целом и определяющих уровень работоспособности.

Таким образом, степень снижения активности парасимпатического звена в ответ на функциональную пробу, величина фоновых и нагрузочных ЧСС, концентрация углекислого газа в выдыхаемом воздухе и КИО<sub>2</sub> в состоянии покоя, динамика потребления кислорода, а также скорость капиллярного кровотока могут рассматриваться как прогностические критерии для оценки уровня физической работоспособности.

## Литература

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65-83.
2. Heart rate variability analysis when using different electrocardiographic systems (guidelines) / R.M. Baevskij, G.G. Ivanov, L.V. Chirejkin [et al] // *Arrhythmology herald.* – 2001. – №24. – pp. 65-83.
3. Арсеньев Е.Н. Работоспособность и здоровье человека на Севере / Е.Н. Арсеньев. – Мурманск, 1993. – 97 с.
4. Arsenyev E.N. Human work capacity and health in the North / E.N. Arsenyev. - Murmansk, 1993. - 87 p.
5. Ванюшин Ю.С. Типологические особенности кровообращения юношей при адаптации к физической нагрузке / Ю.С. Ванюшин, Д.Е. Елистратов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 131-138. DOI: 10.23648/UMB.2017.25.5254
6. Vanjushin Ju.S. Blood circulation typological peculiarities in young men at adaptation to physical exercise / Ju.S. Vanjushin, D.E. Elistratov // *Ulyanovsk Medico-biological Journal.* -2017. -V.1.-P.131-138. DOI: 10.23648/UMB.2017.25.5254
7. Максимов А.Л. Информативность пробы с респирацией для оценки устойчивости организма юношей к сочетанному действию гипоксии и гиперкапнии / А.Л. Максимов, И.В. Аверьянова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – № 103(9). – С. 1058-1068.
8. Maksimov A.L. The informative nature of the sample with respiration for assessing the resistance of young men to the combined effect of hypoxia and hypercapnia / A.L. Maksimov, I.V. Averyanova // *Russian Journal of Physiology.* -2001. -V.103, №9. -P.1058-1068.
9. Перестройки кардиогемодинамики и микроциркуляции крови при локальной холодовой пробе у юношей уроженцев Севера / А.Л. Максимов, И.В. Аверьянова, А.В. Харин // Физиология человека. – 2017. – № 3. – С. 142-153. <https://doi.org/10.7868/S0131164617030122>
10. Blood cardiohemodynamics, cardiointervalography and microcirculation restructuring in a local cold test in the North-born young men / A.L. Maksimov, I.V. Averyanova, A.V. Kharin // *Human Physiology.* -2017. -V.3.-P.142-153. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0131164617030122>
11. Похачевский А.Л. Значения изменчивости кардиоинтервалов при нагрузочном тестировании / А.Л. Похачевский, М.М. Лапкин // Физиология человека. – 2017. – № 43(1). – С. 81-88.
12. Pohachevskij A.L. The meaning of cardio intervals variability at exercise testing / A.L. Pohachevskij, M.M. Lapkin // *Human Physiology.* -2017. -V.43, №1.-P.81-88. DOI: <https://doi.org/10.7868/s0131164616060151>
13. Проявление гипометаболического эффекта в реакциях системы дыхания у спортсменов на физическую нагрузку при адаптации в среднегорье / В.И. Портниченко, В.Н. Ильин, М.М. Филлипов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 117-124. <https://doi.org/10.23648/UMB.2017.26.6226>
14. Manifestation of hypometabolic effect in athletes' respiratory system reactions for physical exercise during adaptation in the middle mountains / V.I. Portnichenko, V.N. Ilyin, M.M. Philippov // *Ulyanovsk Medico-biological Journal.* -2017. -V.2.-P.117-124. <https://doi.org/10.23648/UMB.2017.26.6226>
15. Autonomic adaptations to intensive and overload training periods: a laboratory study / V. Pichot, T. Busso, F. Roche [et al.] // *Med Sci Sports Exerc.* -2002. -V.34 (10). -P.1660-1666. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005768-200210000-00019>
16. Differential control of heart rate and sympathetic nerve activity during dynamic exercise: insight from intraneural recordings in humans / R.G. Victor, D.R. Seals, A.L. Mark // *J Clin Invest.* -1987. -V.79 (2). -P.508-16. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci112841>
17. Effects of a prolonged submersion on bone strength and metabolism in young healthy submariners / T. Luria, Y. Matsliah, Y. Adir [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* -2010. -V.86(1). -P.8-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-009-9308-9>
18. Kim M.K. Exercise training-induced changes in heart rate recovery in obese men with metabolic syndrome / M.K. Kim, K. Tanaka, M.J. Kim [et al.] // *Metab Syndr Relat Disord.* -2009. -V.7. -P.469-476. DOI: <https://doi.org/10.1089/met.2008.0086>
19. Gleeson M. Temperature regulation during exercise / M. Gleeson // *Int. J. Sports Med.* -1998. -V.19. -P.96-99. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2007-971967>
20. Gonz'alez-Alonso J. Human thermoregulation and the cardiovascular system / J. Gonz'alez-Alonso // *J. Exp. Physiol.* -2012. -V.97 (3). -P.340-346. DOI: <https://doi.org/10.1113/exp-physiol.2011.058701>
21. Harris J.A. "A Biometric Study of Human Basal Metabolism" / J.A. Harris, F.G. Benedict // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* -1918. -V.4 (12). -P.370-373. DOI: 10.1073/PNAS.4.12.370
22. Heart rate variability, blood pressure variability, and baroreflex sensitivity in overtrained athletes / M. Baumert, L. Brechtel, J. Lock [et al.] // *Clin J Sport Med.* -2006. -V.16(5). -P.412-417. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.jsm.0000244610.34594.07>
23. Malpas S.C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease / S.C. Malpas // *Physiol Rev.* -2010. -V.90. -P.513-557. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2009>
24. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update / J.W. Williamson, P.J. Fadel, & J.H. Mitchell // *Exp Physiol.* -2006. -V.91. -P.51-58. DOI: <https://doi.org/10.1113/exp-physiol.2005.032037>
25. Peripheral circulation / M.H. Laughlin, M.J. Davis, N.H. Secher [et al.] // *J. Compr. Physiol.* -2012. -V.2 (1). -P.321-447. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c100048>
26. Sato I. Autonomic nervous control of the heart in exercising man / I. Sato, Y. K. Hasegawa // *Pflügers Arch.* -1980. -V.384. -P.1-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00589508>
27. The cardiovascular challenge of exercising in the heat / J. Gonzalez-Alonso, C.G. Crandall, J.M. Johnson // *J. Physiol.* -2008. -V.586 (1). -P.45-53. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.142158>
28. The utility of heart rate recovery to predict right ventricular systolic dysfunction in patients with obesity / K. Tigen, T. Karaahmet, E. Gürel [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.* -2009. -V.9. -P.473-479.
29. Walsh T.S. Recent advances in gas exchange measurement in intensive care patients / T.S. Walsh // *Br J Anaesth.* -2003. -V.91. -P.120-131. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aeg128>

И.А. Гольдина, Е.В. Маркова

## ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННОГО РЕТРОВИРУСА HERV-ЕЛ 4-1 НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.07

УДК 616.832-004.21

Проведено сравнительное исследование функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови больных рассеянным склерозом (РС), ассоциированным с активацией эндогенного ретровируса человека HERV-ЕЛ 4-1, а также иммуномодулирующих свойств синтетического 17-аминокислотного олигопептида, гомологичного консервативному региону его гидрофобного трансмембранного протеина p15E.

Установлено, что больные рассеянным склерозом с активированным ретровирусом HERV-ЕЛ 4-1 характеризовались более высокой функциональной активностью иммунокомпетентных клеток крови по сравнению со здоровыми донорами, а также больными РС, в мононуклеарных клетках крови которых экспрессии данного ретровируса обнаружено не было. Синтетический 17-аминокислотный олигопептид, гомологичный консервативному региону гидрофобного трансмембранного протеина p15E ретровируса HERV-ЕЛ 4-1, повышает функциональную активность мононуклеарных клеток крови больных РС, а также клеток центральных и периферических органов иммунной системы и мононуклеарных клеток крови экспериментальных животных *in vivo*; его действие генетически не рестриковано.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, непрерывно-прогредиентное течение, эндогенный ретровирус человека HERV-ЕЛ 4-1, ретровирусный олигопептид, тимоциты, спленциты, мононуклеарные клетки крови, функциональная активность, генетическая рестрикция.

A comparative study of the blood immune cells functional activity in multiple sclerosis (MS) patients associated with the human endogenous retrovirus HERV - E Л 4-1 activation, as well as the immunomodulating properties of the homologous to a conservative region of hydrophobic transmembrane protein p15E 17 - amino acid synthetic oligopeptide was held.

We found that multiple sclerosis patients with activated retrovirus HERV - E Л 4-1 are characterized by a higher blood immune cells functional activity, compared with healthy donors, as well as in MS patients, in whose blood mononuclear cells the expression of this retrovirus was not detected. Synthetic 17 - amino acid oligopeptide, homologous to the conservative region of the hydrophobic transmembrane protein p15E of the HERV retrovirus - E Л 4-1, increases the functional activity of blood mononuclear cells of MS patients, as well as the immune system central and peripheral organs cells and blood mononuclear cells of experimental animals *in vivo*. This oligopeptide's effect was not genetically restricted.

**Keywords:** multiple sclerosis, progredient course, human endogenous retrovirus HERV - E Л 4-1, retroviral oligopeptide, thymocytes, splenocytes, blood mononuclear cells, functional activity, genetic restriction.

**Введение.** Рассеянный склероз (РС) - это социально значимое полиэтиологическое аутоиммунное заболевание нервной системы с иммуноопосредованным поражением серого и белого веществ мозга в результате формирования очагов воспаления с фиброзированием и глиозом субарахноидальных и интракорткальных регионов и вторичной нейродегенерацией [5,7]. Клинически РС характеризуется прогрессирующей неврологической дисфункцией, когнитивной недостаточностью и аффективными расстройствами [16]. Для заболеваемости РС свойственно уникальное географическое распределение, отражающее значимость в этиологии генетической предрасположенности, нарушений эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов, а

также экстрагенетических факторов, в частности, латитюдного градиента, с преобладанием распространенности заболевания в регионах вблизи Северного и Южного полюсов [1,9,14].

Среди триггеров аутоиммунного воспаления в нервной системе при РС рассматриваются эндогенные ретровирусы (ЭР) как одни из наиболее значимых, способных индуцировать поликлональную активацию Т-лимфоцитов [8]. Данные ретровирусы представляют собой интегрированную в виде ретровируса форму экзогенных и являются разновидностью мобильных элементов генома - РНК ретротранспозонов, последовательностей ДНК, составляющих до 8% генома человека, распределенных более чем в 700 000 дискретных локусах [6]. Согласно современной классификации, ЭР объединены в 3 класса, представлены 50 семействами из 3173 последовательностей, имеющих единую геномную организацию: состоят из 4 ретровирусных генов, ограниченных 2 длинными концевыми повторами, регулируемыми их экспрессию [15]. Чаще всего активность ретроэлементов в геноме человека репрессирована как генетическими, так и

эпигенетическими механизмами [12]. Однако в процессе эволюции, в результате мутаций и рекомбинаций, некоторые из них приобрели патогенные свойства и способность реплицироваться, формировать структуру вириона и продуцировать вирусные белки [11]. Некоторые из ЭР ассоциированы с развитием аутоиммунитета [1,10], так как способны продуцировать белки с иммуномодулирующими свойствами и выступать в качестве суперантигенов - формировать антигенные эпитопы по механизму молекулярной мимикрии, распознаваемые клетками иммунной системы [4,10,13]. Воспаление и активация иммунной системы являются одними из факторов, модулирующих транскрипцию ЭР, так как в их промоторных регионах присутствуют сайты связывания с факторами транскрипции, вовлеченными в формирование ответа на окислительный стресс, который ингибирует активность деацетилаз, стимулируя ацетилирование гистонов и активацию экспрессии ЭР [8]. РНК ЭР может распознаваться Toll-like рецепторами как патоген-ассоциированная, что индуцирует продукцию интерферона I типа, вовлеченного в

**ГОЛЬДИНА Ирина Александровна** – н.с. НИИ клинической и фундаментальной иммунологии, г. Новосибирск, <https://orcid.org/0000-0002-8246-9552>, [igoldina@mail.ru](mailto:igoldina@mail.ru);  
**МАРКОВА Евгения Валерьевна** – д.м.н., руковод. лаб., гл.н.с. НИИ клинической и фундаментальной иммунологии, проф. НГПУ, [evgenya\\_markova@mail.ru](mailto:evgenya_markova@mail.ru).

формирование патологического процесса при аутоиммунных заболеваниях [17]. Учитывая полученные нами ранее данные об ассоциации ретровируса I класса субгруппы HERV –E  $\lambda$  4-1 (ЭР  $\lambda$  4-1) с течением РС, а также его способность к репликации и продукции протеинов [10,18], целью данной работы было сравнительное исследование функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови больных рассеянным склерозом, ассоциированным с активацией ЭР  $\lambda$  4-1, а также иммуномодулирующих свойств синтетического 17-аминокислотного олигопептида, гомологичного консервативному региону его гидрофобного трансмембранного *env* протеина p15E.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 32 больных с установленным диагнозом РС, непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания и 16 условно здоровых доноров. Протокол исследования был разработан в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами надлежащей клинической практики», утверждёнными Приказом МЗ РФ № 200н от 01.04.2016 г. Экспрессию ЭР  $\lambda$  4-1 определяли методом обратнo-транскриптазной ПЦР, в соответствии с методикой, описанной нами ранее [2]. Пролиферативную активность мононуклеарных клеток крови (МНК) больных оценивали стандартным методом, по включению  $N^3$  тимидина в 72-часовую культуру клеток, как было описано нами в работе [3]. 17-аминокислотный ретровирусный или контрольный (с обратной последовательностью аминокислот) олигопептиды вносили в культуру клеток через 24 ч после начала культивирования с субоптимальными концентрациями митогенов, также в субоптимальной концентрации (50 мкг/мл), определенной в серии предварительных экспериментов [4].

Исследование функциональной активности клеток иммунной системы *in vivo* проводили у здоровых половозрелых мышей-самцов (СВАхС57В1/6) F1 12-недельного возраста, массой тела 18-20 г, полученных из Экспериментально-биологической клиники лабораторных животных НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН г. Томск. Эксперименты с животными проводились в соответствии с приказом МЗ и СР РФ №708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики»

и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) исследованию новых фармакологических веществ» (Москва, 2005 г.). Все манипуляции соответствовали правилам, принятым «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах или в иных научных целях» (Страсбург, 1986 г.). Олигопептиды вводили внутривенно в дозе 300 мкг/мышь, трехкратно, с интервалом 48 ч. Через сутки после третьего введения олигопептидов определяли пролиферативную активность МНК, тимуса и селезенки, как описано выше.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов описательной статистики, сравнительного анализа, при помощи непараметрического Н-критерия Краскела-Уоллиса и U-критерия Манна-Уитни, с использованием коммерческого пакета программ "Statistica 10.0" (StatSoft, USA). Результаты представляли в виде медианы и интервала между 1-м и 4-м квартилями (Me (25%; 75%). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Для оценки влияния ЭР  $\lambda$  4-1 на функциональную активность иммунокомпетентных клеток крови больных РС в серии предварительных экспериментов было исследовано наличие его активации в МНК больных на основании оценки экспрессии его гена *env*, ответственного за синтез оболочки вируса

и выход его из клетки. Для дальнейшего исследования были отобраны по 16 образцов МНК с наличием или отсутствием в них активации данного ретровируса. Результаты оценки пролиферативной активности МНК больных РС с наличием или отсутствием экспрессии в них ЭР  $\lambda$  4-1, а также при воздействии ретровирусного олигопептида *in vitro* представлены в табл. 1.

Мы обнаружили, что у больных, в МНК которых не экспрессировался ген *env*ЭР  $\lambda$  4-1, уровень спонтанной пролиферации лимфоцитов, а также ответ на стимуляцию В- и Т-клеточными митогенами не отличался от соответствующих показателей условно здоровых доноров. В то же время у больных, в МНК которых экспрессировался ген *env*ЭР  $\lambda$  4-1, отмечался исходно более высокий уровень спонтанной митотической активности МНК, но более низкий ответ на стимуляцию В- и Т-клеточными митогенами, по сравнению с соответствующими параметрами у здоровых и больных РС с отсутствием экспрессии гена *env*ЭР  $\lambda$  4-1. Контрольный олигопептид не изменял пролиферативную активность культур клеток. У здоровых и больных с отсутствием экспрессии гена *env* ЭР  $\lambda$  4-1 действие ретровирусного олигопептида заключалось в повышении уровня спонтанной и ConA-стимулированной пролиферации; воздействие ретровирусного олигопептида у больных РС с активированным ЭР  $\lambda$  4-1 приводило к

Таблица 1

**Влияние ретровирусного олигопептида на пролиферативную активность мононуклеарных клеток крови больных рассеянным склерозом (Me (25%; 75%))**

Группы, воздействие	0,9% NaCl	Контрольный олигопептид	Ретровирусный олигопептид
Доноры интактные	1425 (871; 2110)	1625 (920; 2120)	2787 (2355; 3441)*
Доноры, ConA	20722 (19111; 23914)	20485 (16240; 23560)	32227 (29998; 33683)*
Доноры, PWM	7973 (6460; 9105)	8259 (7542; 9980)	10124 (8347; 12647)
Больные РС, ЭР(-)	1847 (1121; 2324)	1971 (967; 2490)	3567 (2945; 3876)*
Больные РС, ЭР(-), ConA	18396 (15811; 23501)	19920(17831; 22911)	30772 (28859; 33267)*
Больные РС, ЭР(-), PWM	8218 (5638; 9456)	9631 (7623; 10118)	9265 (7719; 9967)
Больные РС, ЭР(+)	2421 (2125; 3230)#	2704 (2520; 3307)	4395 (3998; 4775)*,#
Больные РС, ЭР(+), ConA	15873(13923; 20657)#	16004 (15645; 21007)	26034 (19892; 29076)*,#
Больные РС, ЭР(+), PWM	5197 (4887; 6345)#	7857 (6378; 8935)	7527 (6365; 7841)#

Примечание. ЭР(-) - отсутствие экспрессии ЭР  $\lambda$  4-1; ЭР(+)- наличие экспрессии ЭР  $\lambda$  4-1; ConA – конканавалин А; PWM - митоген лаконоса; n=16 в каждой группе; \* -  $p < 0,05$  (H – критерий Краскела-Уоллиса) между соответствующими показателями при воздействии контрольного и ретровирусного олигопептидов; # -  $p < 0,05$  (H – критерий Краскела-Уоллиса) между соответствующими показателями в группах доноров и больных РС.

еще большему повышению спонтанной пролиферации и оказывало костимулирующий эффект на митотическую активность культур клеток, обогащенных Т-лимфоцитами в результате митогенной стимуляции, что, вероятно, является одним из аспектов патогенеза данного заболевания.

С целью исследования иммуномодулирующих свойств ретровирусного олигопептида на уровне целостного организма, а также наличия генетической рестрикции его действия мы оценивали функциональную активность иммунокомпетентных клеток периферической крови, а также центральных и периферических органов иммунной системы у экспериментальных животных при введении олигопептида *in vivo*. Было установлено, что уровень спонтанной и ConA-стимулированной пролиферации тимоцитов, спленоцитов и МНК под действием ретровирусного олигопептида превышал таковой в контрольных группах животных, что свидетельствует о стимуляции данным олигопептидом митотической активности Т-лимфоцитов различной степени зрелости и отсутствии генетической рестрикции его действия (табл. 2).

При этом исследуемый олигопептид не оказывал влияния на пролиферацию культур клеток, обогащенных В-лимфоцитами, в результате стиму-

ляции их пролиферативной активности митогеном лаконоса.

**Заключение.** Таким образом, больные РС с активированным ЭР  $\lambda$  4-1 характеризуются более высокой функциональной активностью иммунокомпетентных клеток крови по сравнению со здоровыми и больными, в МНК которых экспрессии гена *env* ЭР  $\lambda$  4-1 обнаружено не было. Синтетический 17-аминокислотный олигопептид, гомологичный консервативному региону гидрофобного трансмембранного протеина p15E эндогенного ретровируса человека  $\lambda$  4-1, ассоциированного с течением рассеянного склероза, повышает функциональную активность МНК больных *in vitro*, а также пролиферацию иммунокомпетентных клеток крови, центральных и периферических органов иммунной системы у экспериментальных животных *in vivo*. Следовательно, ЭР  $\lambda$  4-1 обладает сиквенс-специфичными, генетически не рестриктированными иммуномодулирующими свойствами, определяющими роль данного эндогенного ретровируса в патогенезе рассеянного склероза.

## Литература

1. Гольдина И.А. Нейроиммунные механизмы рассеянного склероза / И.А. Гольдина, Е.В. Маркова. - Красноярск: Научно-инновацион-

ный центр, 2018. - 150 с. Doi:10.12731|978-5-906314-89-5.

Goldina I.A. Neuroimmune mechanisms of multiple sclerosis / I.A. Goldina, E.V. Markova // Krasnoyarsk: Scientific- innovation center, 2018. - 150p.

2. Гольдина И.А. УФО-индуцированная экспрессия эндогенного ретровируса человека HERV-E  $\lambda$  4-1 в мононуклеарных клетках крови / И.А. Гольдина, К.В. Гайдур, В.А. Козлов // Бюллетень сибирской медицины. - 2018. - Т.17, №1. - С.36-44. Doi:10.20538/1682-0363-2018-1-36-44.

Goldina I.A. UVI-induced expression of human endogenous retrovirus HERV-E  $\lambda$  4-1 in blood mononuclear cells / I.A. Goldina, K.V. Gaidul, V.A. Kozlov // Bulletin of Siberian medicine. - 2018. - V.17. - №1. - P.36-44.

3. Жизнеспособность и функциональная активность лимфоцитов периферической крови человека под действием производного инолиптиоалканкарбонной кислоты / И.В. Сафронова, И.А. Гольдина, К.В. Гайдур [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2009. - №2(26). - С. 164-166.

Viability and functional activity of human peripheral blood lymphocytes under the influence of indolitiolcancarbone acid derivative / I.V. Safronova, I.A. Goldina, K.V. Gaidul [et al.] // Yakut medical journal. - 2009. - №. 2(26). - P.164-166.

4. Исследование пролиферативной активности мононуклеарных клеток крови больных рассеянным склерозом при воздействии пептида региона ENVELOPE эндогенного ретровируса человека HERV-E  $\lambda$ 4-1 / А.А. Смагин, И.А. Гольдина, К.В. Гайдур [и др.] // Медицинская иммунология. - 2014. - Т.16, №.3. - С. 247-256.

Investigation of blood mononuclear cells proliferative activity of multiple sclerosis patients under the influence of human endogenous retrovirus HERV-E  $\lambda$ 4-1 region ENVELOPE peptide / A.A. Smagin, I.A. Goldina, K.V. Gaidul [et al.] // Medical Immunology. - 2014. - V.16. - №.3. - P. 247-256.

5. Central role of Th2/Tc2 lymphocytes in pattern II multiple sclerosis lesions / R. Planas, I. Metz, Y. Ortiz [et al.] // Ann. Clin. Transl. Neurol. - 2015. - V.2. - P.875-893. Doi:10.1002/acn3.218.

6. Classification and characterization of human endogenous retroviruses; mosaic forms are common / L. Vargiu, P. Rodriguez-Tomé, G.O. Sperber [et al.] // Retrovirology. - 2016. - V.13. - P.7. Doi:10.1186/s12977-015-0232-y.

7. Comparing epidemiology and baseline characteristic of multiple sclerosis and neuromyelitis optica: A case-control study / S. Eskandarieh, S. Nedjat, I. Abdollahpour [et al.] // Mult. Scler. Relat. Disord. - 2017. - V.12. - P.39-43. Doi:10.1016/j.msard.2017.01.004.

8. Do Human Endogenous Retroviruses Contribute to Multiple Sclerosis, and if So, How? / G. Morris, M. Maes, M. Murdjeva [et al.] // Mol. Neurobiol. - 2019. - V.56(4). - P.2590-2605. Doi:10.1007/s12035-018-1255-x.

9. Goldina I.A. Epigenetic mechanisms of multiple sclerosis / I.A. Goldina, K.V. Gaidul, V.A. Kozlov // Open Access Journal of Translational Medicine and Research. - 2018. - V.2, №.2. - P. 56-61.

10. Goldina I.A. Pattern of relationship of the level of mRNA of human endogenous retrovirus of class I  $\lambda$ 4-1 envelope gene and proliferative activity of blood mononuclear cells / I.A. Goldina, I.V. Safronova, B.G. Goldin [et al.] // International Immunology. - 2010. - V. 22, - №.S1. - P. i71.

11. Grandi N. HERV envelope proteins: physiological role and pathogenic potential in cancer and autoimmunity / N. Grandi, E. Tramon-

Таблица 2

### Влияние ретровирусного олигопептида на пролиферативную активность мононуклеарных клеток крови, клеток центральных и периферических органов иммунной системы у мышей (СВАхС57BL/6)F1 (Me (25%; 75%))

Группы, воздействие	Спонтанная пролиферация (имп/мин)	ConA – стимулированная пролиферация (имп/мин)	PWM- стимулированная пролиферация (имп/мин)
Тимоциты			
0,9% NaCl	852 (556; 1271)	24647 (19881; 28993)	945(718; 1044)
Контрольный олигопептид	1043 (678; 1364)	25564 (20765; 29144)	1180(754; 1250)
Ретровирусный олигопептид	1975 (1302;2483)*	33105 (27675; 36165)*	1263(843; 1911)
Спленоциты			
0,9% NaCl	2899 (2282; 3154)	45981(30845; 53850)	31928(22184; 36543)
Контрольный олигопептид	2995 (2751; 3598)	42428 (32967; 51278)	29771(20567; 33852)
Ретровирусный олигопептид	4066 (3256;4328)*	74246 (68977;77034)*	32470(19160; 35767)
Мононуклеарные клетки крови			
0,9% NaCl	3547 (2159; 3465)	50661(33283; 53887)	29548(18276; 34547)
Контрольный олигопептид	3633 (2918; 3912)	42014 (32545; 51338)	27453(20657; 34278)
Ретровирусный олигопептид	49554 (3176;5134)*	61324 (58116;73491)*	26541(19947; 34595)

Примечание. n = 9; ConA – конканавалин А; PWM - митоген лаконоса; \* - p < 0,05 (U – критерий Манна – Уитни).

tano // *Front. Microbiol.* – 2018. – V.9. – P.462. Doi:10.3389/fmicb.2018.00462.

12. Hurst T.P. Epigenetic control of human endogenous retrovirus expression: focus on regulation of long-terminal repeats (LTRs) / T.P. Hurst, G. Magiorkinis // *Viruses.* – 2017. – V.9. – P.1–13. Doi:10.3390/v9060130.

13. Ramasamy R. Potential molecular mimicry between the human endogenous retrovirus W family envelope proteins and myelin proteins in multiple sclerosis / R. Ramasamy, B. Joseph, T. Whittall // *Immunol. Lett.* – 2017. – V.183. – P.79–85. Doi:10.1016/j.imlet.2017.02.003.

14. Scottish MS Register Study Collaborators. Latitudinal variation in MS incidence in Scotland / J.J. McDonald, B. Weller, M. O'Neil // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2019. – V.32. – P.116–122. Doi:10.1016/j.msard.2019.04.032.

15. Systematic identification and characterization of regulatory elements derived from human endogenous retroviruses / J. Ito, R. Sugimoto, H. Nakaoka [et al.] // *PLoS Genet.* – 2017. – V.13(7). – P.e1006883. Doi:10.1371/journal.pgen.1006883.

16. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic

review / R.A. Marrie, S. Reingold, J. Cohen [et al.] // *Mult. Scler.* – 2015. – V.21(3). – P.305–317. Doi:10.1177/1352458514564487.

17. Volkman H.E. The enemy within: endogenous retroelements and autoimmune disease / H.E. Volkman, D.B. Stetson // *Nat. Immunol.* – 2014. – V.15(5). – P.415–22. Doi:10.1038/ni.2872.

18. Yi J.M. Molecular phylogenetic analysis of the human endogenous retrovirus E (*HERV-E*) family in human tissues and human cancers / J.M. Yi, H.S. Kim // *Genes Genet.* – 2007. – V. 82(1). – P.89–98.

Л.В. Антонова, А.В. Миронов, В.Н. Сильников,  
Т.В. Глушкова, Е.О. Кривкина, Т.Н. Акентьева, М.Ю. Ханова,  
В.В. Севостьянова, Ю.А. Кудрявцева, Л.С. Барбараш

## БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ СОСУДИСТЫЕ ЗАПЛАТЫ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ И ГЕМОСОВМЕСТИМЫХ СВОЙСТВ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.08

УДК 616-77:577.11:57.085.23

Авторами изготовлены сосудистые заплатки из смеси поликапролактона и полигидроксибутирата/валерата методом электроспиннинга, модифицированные пептидами RGDK, AhRGD и c[RGDFK] с использованием 1,6-гексаметилендиамина или 4,7,10-триоха-1,13-тридеканедиамин. Изучены физико-механические и гемосовместимые свойства разработанных конструкций. В качестве групп сравнения выступили a.mammaria человека и ксеноперикардальный лоскут «КемПериплас-Нео», широко используемый в клинике при каротидной эндартерэктомии. Выявлено, что полимерные заплатки PHBV/PCL с и без RGD вызывали достоверно меньшую степень гемолиза эритроцитов и агрегации тромбоцитов, чем ксеноперикардальный лоскут «КемПериплас-Нео», что может свидетельствовать о высокой биосовместимости полимеров и модифицирующих агентов, использованных для изготовления сосудистых заплат.

**Ключевые слова:** тканевая инженерия, биodeградируемые полимеры, сосудистые заплатки, модифицирование поверхности, RGD-пептиды.

We manufactured electrospun 1.5 mm vascular patches using polycaprolactone and polyhydroxybutyrate/valerate, which were modified by different linear or cyclic RGD peptides (RGDK, AhRGD and c[RGDFK]) and 1,6-hexamethylenediamine or 4,7,10-trioxa-1,13-tridecanediamine. The physicochemical and hemocompatible properties of the developed structures were studied. Human a.mammaria and xenopericardial flap "Kem-Periplas-Neo", widely used in the clinic for carotid endarterectomy, were used as comparison groups. It was revealed that PHBV / PCL polymer patches with and without RGD caused significantly less erythrocyte hemolysis and platelet aggregation than the xenopericardial flap "Kem-Periplas-Neo", which may indicate a high biocompatibility of polymers and modifying agents used to make vascular patches.

**Keywords:** tissue engineering, biodegradable polymers, vascular patches, surface modification, RGD-peptides.

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово: **АНТОНОВА Лариса Валерьевна** – д.м.н., зав. лаб., ORCID 0000-0002-8874-0788 650056, antonova.la@mail.ru, **МИРОНОВ Андрей Владимирович** – м.н.с., ORCID 0000-0002-8846-5077, a.mir.80@mail.ru, **ГЛУШКОВА Татьяна Владимировна** – к.б.н., н.с., ORCID 0000-0003-4890-0393, bio.tvg@mail.ru, **КРИВКИНА Евгения Олеговна** – м.н.с., ORCID 0000-0002-2500-2147, leonora92@mail.ru, **АКЕНТЬЕВА Татьяна Николаевна** – м.н.с., ORCID 0000-0002-0033-9376, t.akentyeva@mail.ru, **ХАНОВА Марьям Юриевна** – м.н.с., ORCID 0000-0002-8826-9244, khanovam@gmail.com, **СЕВОСТЬЯНОВА Виктория Владимировна** – к.м.н., н.с., ORCID 0000-0003-0195-8803, sevostv@gmail.ru, **КУДРЯВЦЕВА Юлия Александровна** – д.б.н., зав. отделом, ORCID 0000-0002-6134-7468, jacke1970@mail.ru, **БАРБАРАШ Леонид Семенович** – д.м.н., проф., акад. РАН, гл.н.с., ORCID 0000-0002-2814-4300, reserption@kemcardio.ru; **СИЛЬНИКОВ Владимир Николаевич** – д.х.н., зав. лаб. Ин-та хим. биологии и фундам. медицины, г. Новосибирск, ORCID 0000-0002-7100-8953, v.silnikov@mail.ru.

**Введение.** Высокая распространенность атеросклероза внутренних сонных артерий и совершенствование диагностики данного заболевания приводит к ежегодному повышению числа операций каротидной эндартерэктомии с целью восстановления проходимости сонной артерии [10]. На сегодняшний день существует три подхода к лечению стеноза сонной артерии: консервативное, каротидная эндартерэктомия (КЭА) и стентирование [13]. Несмотря на развитие малоинвазивных методов, КЭА по-прежнему остается наиболее используемым способом лечения пациентов со стенозом сонной артерии.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований по эффективности использования заплат PTFE, Dacron и бычьего перикарда показали широкий спектр осложнений в отдаленном периоде с одинаковой частотой [3]. Следовательно, используе-

мые на сегодняшний день заплатки не могут в полной степени удовлетворить потребности сосудистой хирургии, что делает необходимой разработку новых материалов и подходов к созданию эффективных сосудистых заплат.

Активное развитие регенеративной медицины в последние годы способствовало применению подходов тканевой инженерии в разработках различных органов и тканей, в том числе элементов сердечно-сосудистой системы [15]. Основной упор при этом делается на разработку биорезорбируемых конструкций, способных влиять на регенеративный потенциал организма и восстанавливать нативную новообразованную ткань сосудистой стенки. С этой целью применяют синтетические биodeградируемые полимеры: полимолочную кислоту (polylactic acid, PLA), полигликолевую кислоту (polyglycolic acid, PGA), поликапролактон (polycaprolactone, PCL) [2, 11].

Для увеличения биосовместимости изделия зачастую синтетические полимеры используют в комбинации с природными. Так, в ряде работ описаны подходы к созданию тканеинженерной сосудистой заплаты из PGA, покрытой поли-4-гидроксибутиратом (poly-4-hydroxybutyrate, P-4-HB). Исследование *in vivo* P-4-HB матриц, заселенных аутологичными мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками и эндотелиальными прогениторными клетками костного мозга, с имплантацией в качестве заплаты в легочную артерию овец показало, что через 6 недель ее структура была схожа с нативной артериальной тканью [12].

Хотя заселение матрикса клетками увеличивает скорость его ремоделирования *in situ*, такой подход является слишком трудоемким и дорогостоящим. В результате этого стало актуальным создание биодеградируемого материала, который будет способен к заселению клетками *in situ*. При этом необходима быстрая формирование из аутологичных клеток эндотелиального монослоя на внутренней поверхности заплат потребовала поиска способов стимуляции этого процесса. Известны как физические, так и химические методы модифицирования поверхности тканеинженерных матриц, оказывающие проангиогенный эффект или способствующие привлечению и сидингу эндотелиальных клеток из кровотока и окружающих тканей [1, 5, 8]. Таким образом, актуальной является разработка новых биосовместимых заплат, обладающих функциональной активностью, обеспечивающей регенерацию сосудистой стенки в зоне имплантации.

**Цель** – разработать биодеградируемые сосудистые заплаты, модифицированные функционально активными пептидами, и провести сравнительное изучение их физико-механических свойств и гемосовместимости относительно используемых в клинике заплат из ксеноперикарда.

**Материалы и методы исследования.** Полимерные матрицы изготавливали методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC CO, Япония) из смеси 5 % полигидроксибутирата/валерата (PHBV, Sigma-Aldrich, США) и 10 % поликапролактона (PCL, Sigma-Aldrich, США) в трихлорметане при следующих условиях: напряжение – 20 kV, скорость подачи раствора 0,5 мл/ч, скорость вращения коллектора 200 об./мин, расстояние до коллектора 15 см. В качестве коллектора исполь-

зовали металлический штифт диаметром 8,0 мм. Перед снятием со штифта матрикс разрезали вдоль и снимали отслаивающимися движениями.

Первичную модификацию поверхности заплат аминами (1,6-гексаметилендиамин (Amin1, Sigma-Aldrich, США) или 4,7,10-триоха-1,13-тридекадиамин (Amin2, Sigma-Aldrich, США)) осуществляли по методике, описанной авторами ранее [6].

Для модифицирования полимерных заплат PHBV/PCL использовали следующие конфигурации RGD-пептидов производства компании NanoTex-C (Россия): RGDK (Pep1) – линейный пептид (аланин-глицин-аспарагиновая кислота-лизин); AhRGD (Pep2) – линейный пептид (аминокапроновая кислота-аланин-глицин-аспарагиновая кислота); c[RGDFK] (Pep3) – циклический пептид (аланин-глицин-аспарагиновая кислота-фенилаланин-лизин). Модификацию и оценку степени пришивки полимера к поверхности осуществляли аналогично [6].

Исследование проведено в условиях одноосного растяжения образцов (ГОСТ 270-75) на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell, Германия). Предел прочности материала оценивали по максимальному напряжению при растяжении (МПа) и абсолютному значению максимальной силы, приложенной к образцу до начала разрушения ( $F_{\max}$ , Н). Упруго-деформативные свойства оценивали по относительному удлинению образца (%) и модулю Юнга (МПа), который определяли в диапазонах физиологического давления (80 – 120 мм рт.ст.).

В качестве контроля использовали ксеноперикардиальный лоскут «КемПериплас-Нео» (ЗАО «НеоКор», Россия), который в настоящее время активно применяют в клинической практике при проведении КЭА в качестве сосудистой заплаты. Для групп сравнения использовали немодифицированные образцы PHBV/PCL, а также сегменты внутренней грудной артерии человека (a.mammaria), полученные при проведении операции аортокоронарного шунтирования у пациентов, подписавших Договор информированного согласия на забор материала. Вырубку образцов a.mammaria осуществляли в продольном направлении сосудистого сегмента.

Для оценки степени гемолиза эритроцитов использовали свежую цитратную кровь. В качестве положительного и отрицательного контролей применяли физиологический раствор и дистиллированную воду соответ-

ственно. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре GENESYS 6 (Thermo SCIENTIFIC, США) при длине волны 545 нм. Степень гемолиза (H) в % определяли по формуле [9].

Для исследования использовали обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП). Бедная тромбоцитами плазма выступала в качестве калибровочного раствора. В качестве положительного контроля использовали интактную OTP. Время контакта исследуемых образцов с OTP составило 3 мин [4, 7, 14]. Измерения осуществляли в спонтанном режиме без индукторов агрегации. Для восстановления ионов  $Ca^{2+}$  в цитратной крови использовали раствор  $CaCl_2$  с молекулярной массой 0,025 М, после чего производили измерения на анализаторе агрегации тромбоцитов «АРАСТ 4004» (LABiТес, Германия).

Степень адгезии и трансформации тромбоцитов после контакта с полимерными заплатами, а также структуру поверхности данных заплат до контакта с тромбоцитами оценивали с помощью сканирующего электронного микроскопа S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума. В качестве группы сравнения использовали лоскут «КемПериплас-Нео». Пробо-подготовку проводили в соответствии с методикой, описанной авторами ранее [6]. Адгезивную способность поверхности материалов оценивали по индексу деформации тромбоцитов, рассчитанному по формуле [7, 14]: индекс деформации = Количество типа I x 1 + количество типа II x 2 + количество типа III x 3 + количество типа IV x 4 + количество типа V x 5 / общее количество тромбоцитов.

Типы тромбоцитов определяли исходя из характеристик, описанных в табл. 1.

Характер распределения в выборках оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медианы (M) и 25 и 75 процентилей. Статистическую значимость различий между независимыми группами оценивали с помощью теста Kruskal-Wallis (ANOVA), достоверными считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Тест Сакагучи подтвердил наличие аргинина на поверхности образцов полимерных заплат после модификации. После ковалентной пришивки RGD-пептида светло-желтая окраска не исчезала после промывки образцов полимерных заплат PHBV/PCL+RGD. Светло-жел-

Таблица 1

## Степени деформации тромбоцитов

Тип	Форма тромбоцита
I	Дискообразной формы, без деформации
II	Увеличен в размере с зачатками псевдоподий в виде выпячиваний
III	Значительно увеличен в размере, неправильной формы, с ярко-выраженными псевдоподиями. Наблюдаются скопления тромбоцитов
IV	Распластывание тромбоцита, цитоплазма распространяется между псевдоподиями
V	Тромбоцит в виде пятна с гранулами, за счет распространения цитоплазмы псевдоподии не могут быть идентифицированы

тое окрашивание немодифицированных аналогов PHBV/PCL, не содержащих на своей поверхности RGD, исчезло при промывках. Таким образом, подтверждена эффективность модифицирования RGD-пептидами поверхности полимерных заплат PHBV/PCL.

Методом сканирующей электронной микроскопии доказано отсутствие эндотелиальной выстилки на серозной поверхности лоскута «КемПериплас-Нео». При этом показана сохранность нативной архитектоники, заключенная в рельефности, которая определена извитостью коллагеновых волокон, плотность расположения которых обуславливает отсутствие пор (рис. 1).

рована различными аминами (Amin1 или Amin2) и RGD-содержащими пептидами (Pep1, Pep2 или Pep3), достоверных межгрупповых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Поэтому для дальнейшего сравнения физико-механических параметров модифицированных заплат с немодифицированными аналогами, лоскутом «КемПериплас-Нео» и нативными сосудами все образцы заплат, модифицированные RGD-пептидами, были объединены в одну группу – PHBCV/PCL+RGD.

Выявлено, что биологические образцы заплат значительно отличались от а.mammaria человека по пределу прочности (табл. 2). Так, по напряже-

сопоставимо с данными а.mammaria. Модуль Юнга полимерных заплат превышал данный показатель а.mammaria в 9 раз ( $p < 0,05$ ) (табл. 2, рис. 2).

Выявлено, что после модифицирования RGD предел прочности заплат PHBV/PCL, выраженный в напряжении, снизился в 3,25 раза, а в абсолютной силе, прикладываемой к образцу до начала его разрушения, при равнозначной толщине образца снизилась в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Достоверного изменения относительного удлинения и модуля Юнга не выявлено (табл. 2, рис. 2). Таким образом, модифицирование RGD снижает прочность изделия, не оказывая влияния на его упруго-деформативные свойства.

Степень гемолиза эритроцитов после контакта с модифицированными (Amin1 и Amin2) и немодифицированными полимерными заплатами на основе PHBV/PCL составила 0,36; 0,72 и 0% соответственно (табл. 3), что свидетельствует о высокой гемосовместимости используемого материала [4]. При этом контакт с поверхностью лоскутов «КемПериплас-Нео» увеличивал гемолиз эритроцитов до 2,12%, что считается допустимым [4]. Однако он был достоверно выше уровня гемолиза, полученного после контакта эритроцитов с модифицированными заплатами ( $p < 0,05$ ). Также достоверные различия наблюдали между полимерными заплатами, модифицированными Amin1 и без модификации. Между заплатами, модифицированными Amin2 и немодифицированными, статистически значимых отличий не выявлено ( $p = 0,14$ ). Сравнительный анализ между собой двух групп заплат PHBV/PCL, модифицированных Amin1 или Amin2, показал отсутствие статистически значимых отличий ( $p = 0,7$ ).

Анализ агрегационной активности тромбоцитов показал статистически значимое увеличение максимума агрегации тромбоцитов после контакта с поверхностью заплат PHBV/PCL, модифицированных Amin1 или Amin2, относительно интактной ОТП, уровень которой составил 15,02% (14,98; 17,72) ( $p < 0,05$ ). Сравнение немодифицированных заплат с контрольной ОТП не имело достоверных отличий ( $p = 1,0$ ) (табл. 3).

При контакте тромбоцитов с поверхностью лоскута «КемПериплас-Нео» было выявлено значительное повышение максимума агрегации до 46,66% (21,06; 48,21). При этом статистически значимое увеличение уровня агрегации тромбоцитов наблюдалось только относительно группы немо-

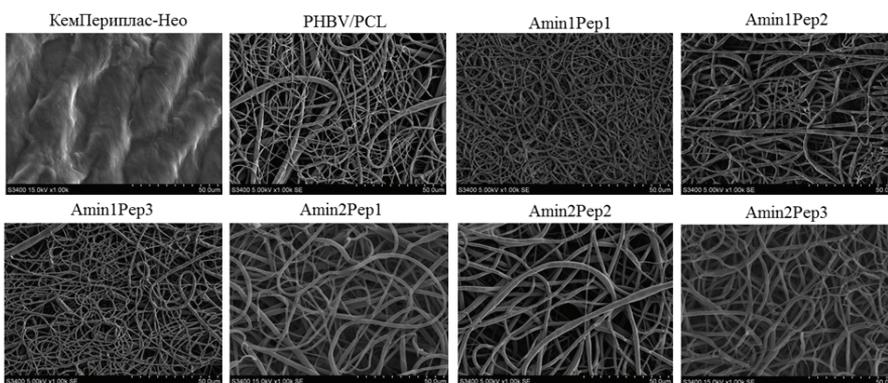


Рис. 1. Структура поверхности биodeградируемых заплат до и после модифицирования RGD-содержащими пептидами в сравнении с лоскутом КемПериплас-Нео, ув. x1000

Заплаты PHBV/PCL обладали высокопористой структурой, составленной хаотично расположенными полимерными волокнами диаметром от 350 нм до 4,0  $\mu\text{m}$ , которые при переплетении формировали незамкнутые поры размером от 5,1 до 27,6  $\mu\text{m}$  (рис. 1). Проведенное модифицирование RGD-пептидами не приводило к изменению архитектоники поверхности полимерных заплат относительно немодифицированных аналогов.

По физико-механическим свойствам биodeградируемых заплат, поверхность которых была модифици-

нию и силе, приложенной к образцу, лоскут «КемПериплас-Нео» в 4 и 16,7 раза соответственно превосходил данные значения а.mammaria человека ( $p < 0,05$ ). При этом данные показатели у модифицированных RGD и немодифицированных заплат PHBV/PCL достоверно не отличались от значений а.mammaria (табл. 2).

При этом такой важный показатель, как модуль Юнга, отражающий жесткость материала, у «КемПериплас-Нео» соответствовал значениям нативных сосудов. При этом соотношение напряжения к деформации

Таблица 2

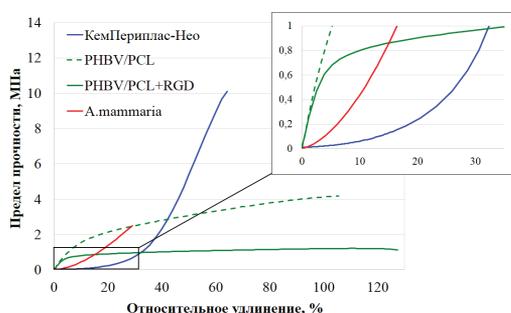
**Физико-механические свойства полимерных заплат PNBV/PCL до и после модифицирования RGD-пептидами в сравнении с лоскутом «КемПериплас-Нео» и a.mammaria (данные представлены как М (25-75%))**

	Напряжение, МПа	F <sub>max</sub> , Н	Относительное удлинение, %	Модуль Юнга, МПа	Толщина образца, мм
PNBV/PCL	3,9 (2,88-4,5)	3,0 (2,59-3,3)	102,7 (79,37-106,3)*	21,8 (19,2-25,2)*•	0,4 (0,35-0,5)*
PNBV/PCL+RGD	1,2 (1,12-1,3)#•	1,3 (1,2-1,4)#•	102,6 (80,38-144,1)*	21,8 (20,15-23,9)*•	0,5 (0,49-0,5)*
A.mammaria	2,48 (1,36-3,25)	0,92 (0,59-1,72)	29,72 (23,51-39,62)	2,42 (1,87-3,19)	0,27 (0,24-0,3)
«КемПериплас-Нео»	10,06 (9,12-21,38)*	15,4 (12,6-26,2)*	64,96 (61,08-72,6)*	1,11 (1,02-1,34)	0,69 (0,63-0,7)*

\* p<0,05 относительно значений a.mammaria

# p<0,05 относительно значений графтов без модификации

• p<0,05 относительно значений лоскута «КемПериплас-Нео».



**Рис. 2.** Механические свойства образцов, представленные соотношением напряжение-деформация

нетканых матриц после контакта с тромбоцитами выявлено, что на поверхности полимерных заплат PNBV/PCL после контакта с кровью наблюдали присутствие белков крови, что затрудняло оценку степени деформации тромбоцитов (рис. 3). Относительно немодифицированных аналогов достоверно больший индекс деформации отмечен для заплат Amin1Pep2 и

Таблица 3

**Степень гемолиза эритроцитов и максимум агрегации тромбоцитов крови человека после контакта с полимерными заплатами PNBV/PCL до и после модифицирования RGD и ксеноперикардальным лоскутом «КемПериплас-Нео»**

Вид образца	Степень гемолиза эритроцитов, %	Максимум агрегации тромбоцитов, %
	М (25-75%)	М (25-75%)
PNBV/PCL	0 (0-0)	17,06 (16,89-17,96) *
PNBV/PCL/Amin 1(RGD)	0,36 (0,36-0,36) *	23,74 (22,54-24,09)
PNBV/PCL/Amin 2(RGD)	0,72 (0-0,72) *	23,59 (21,44-24,35)
«КемПериплас-Нео»	2,12 (0,9 -3,95)	46,66 (21,06-48,21)

\* p<0,05 относительно значений для лоскута «КемПериплас-Нео».

дифицированных заплат PNBV/PCL (p<0,05). При сравнении полимерных заплат, модифицированных Amin1 и Amin2, и ксеноперикардального лоскута достоверной разницы не выявлено (p=0,5).

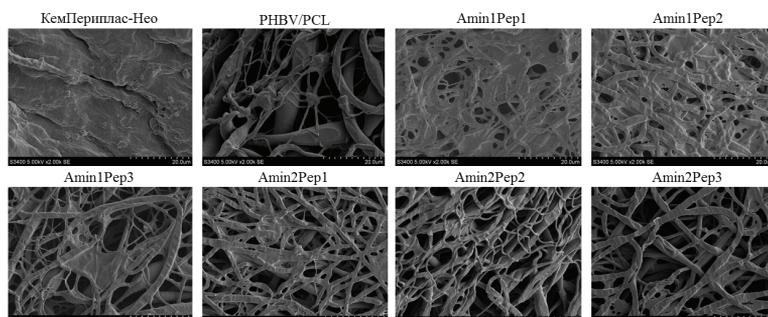
Таким образом, полимерные заплаты PNBV/PCL с и без RGD вызывали достоверно меньшую степень гемолиза эритроцитов и агрегации тромбоцитов, чем лоскут «КемПериплас-Нео».

При проведении сканирующей электронной микроскопии поверхности

Amin1Pep3 - в 1,2 и 1,4 раза больше соответственно (p<0,05). На поверхности данных заплат относительно остальных исследуемых образцов выявлено большее количество тромбоцитов, при этом отмечено присутствие тромбоцитов с преобладанием III - IV типа (рис. 3). Кроме того, данные разновидности полимерных заплат отличались более массивными скоплениями белков крови, адгезировавшими на их поверхности после контакта с кровью. Индекс деформации тромбоцитов, контактировавших с поверхностью лоскута «КемПериплас-Нео», достоверно не отличался от такового у немодифицированных заплат PNBV/PCL и заплат, поверхность которых была модифицирована RGD-пептидами с использованием Amin 2 и Amin1Pep1 (табл. 4).

**Заключение.** Биodeградируемые полимерные сосудистые заплаты обладают высокопористой структурой поверхности, что может явиться существенным плюсом при формировании на их основе новообразованной сосудистой ткани после имплантации в сосудистое русло. Модифицирование RGD-пептидами поверхности полимерных заплат PNBV/PCL снижает прочность изделия, не меняя упруго-деформативных свойств. При этом прочность и сила, приложенная к образцу до начала его разрушения, у модифицированных RGD и немодифицированных заплат PNBV/PCL достоверно не отличались от значений внутренней грудной артерии человека. При этом жесткость полимерных заплат превысила аналогичный показатель a.mammaria в 9 раз.

Полимерные заплаты PNBV/PCL с и без RGD вызывали достоверно меньшую степень гемолиза эритроцитов и агрегации тромбоцитов при контакте с кровью, чем ксеноперикардальный лоскут «КемПериплас-Нео», что свидетельствует о высокой биосовместимости полимерных заплат. Индекс деформации тромбоцитов достоверно повышался в случае использования



**Рис. 3.** Адгезия тромбоцитов на поверхности лоскута «КемПериплас-Нео» и биodeградируемых заплатах PNBV/PCL с и без RGD. Ув. x 2000

Таблица 4

**Индекс деформации тромбоцитов  
и процентное распределение типов тромбоцитов**

Образцы	Индекс деформации, М (25-75%)
PHBV/PCL	2,7 (1,0-3,0)
PHBV/PCL/Amin1Pep1	2,5 (2,0-3,0)
PHBV/PCL/Amin1Pep2	3,31 (3,0-3,7)*
PHBV/PCL/Amin1Pep3	3,7 (3,4-4,5)*
PHBV/PCL/Amin2Pep1	2,6 (1,0-3,7)
PHBV/PCL/Amin2Pep2	1,3 (0,0-2,2)
PHBV/PCL/Amin2Pep3	2,9 (2,5-4,0)
«КемПериплас-Нео»	2,33 (2,04; 3,13)

\*  $p < 0,05$  относительно значений немодифицированной заплаты PHBV/PCL.

при модифицировании полимерной поверхности 1,6-гексаметилендиамином. Таким образом, использование в качестве линкера 4,7,10-триоха-1,13-тридеканедиамин при модифицировании RGD-пептидами полимерных сосудистых заплат на основе PHBV/PCL повышает биосовместимость конечного изделия.

*Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».*

### Литература

1. Модификация матриц из поликапролактона сосудистым эндотелиальным фактором роста для потенциального применения в разработке тканеинженерных сосудистых

графтов / В.В. Севостьянова, А.С. Головкин, Л.В. Антонова [и др]. Гены и клетки. – 2015. – №1(10). – С. 91-97.

Modification of polycaprolactone scaffolds with vascular endothelial growth factors for potential application in development of tissue engineered vascular grafts / V.V. Sevostyanova, A.S. Golovkin, L.V. Antonova [et al.] // Genes & Cells. – 2015. - № 1(10). – P. 91-97.

2. Оценка биосовместимости биодеградируемого сосудистого графта малого диаметра из полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона: морфологическое исследование / Л.В. Антонова, Р.А. Мухамадияров, А.В. Миронов [и др.] // Гены и клетки. 2015;2(10):71-77.

A morphological investigation of the polyhydroxybutyrate/valerate and polycaprolactone biodegradable small-diameter vascular graft biocompatibility / L.V. Antonova, R.A. Mukhamadiyarov, A.V. Mironov [et al.] // Genes & Cells. – 2015. - №2 (10). – P.71-77.

3. A meta-analysis of randomized trials comparing bovine pericardium and other patch materials for carotid endarterectomy / P. Texakalidis, S. Giannopoulos, N. Charisis [et al.] // J Vasc Surg. – 2018. – 68(4). – P.1241-56. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.023

4. ASTM Hemolysis / B.S. Jolee Bartrom // NAMSA. – 2008. – P.1-12.

5. Atmospheric pressure plasma assisted immobilization of hyaluronic acid on tissue engineering PLA-based scaffolds and its effect on primary human macrophages / V.L. Kudryavtseva, K.S. Stankevich, A. Gudima [et al.] // Materi-

als and Design. – 2017. – 127. – P.261-71. DOI: 10.1016/j.matdes.2017.04.079

6. Biocompatibility of Small-Diameter Vascular Grafts in Different Modes of RGD Modification / L.V. Antonova, V.N. Silnikov, V.V. Sevostyanova [et al.] // Polymers. – 2019. – 11(1). – P.174. DOI: 10.3390/polym11010174

7. Biological evaluation of medical devices. Part 4: Selection of tests for interaction with blood / NSAI standards // EN ISO 10993-4:2017

8. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules / L.V. Antonova, V.V. Sevostyanova, A.V. Mironov [et al.] // Complex Issues of Cardiovascular Diseases. – 2018. – 7(2). – P.25-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36

9. In vitro biocompatibility evaluation of bioresorbable copolymers prepared from L-lactide, 1, 3-trimethylene carbonate, and glycolide for cardiovascular applications / X. Shen, F. Su, J. Dong [et al.] // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. – 2015. – 26(8). – P.497-514. DOI: 10.1080/09205063.2015.1030992

10. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the international carotid stenting study (ICSS) randomised trial / L.H. Bonati, J. Dobson, R.L. Featherstone [et al.] // Lancet. – 2015. – 385(9967). – P.529-38. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61184-3

11. Preliminary experience with tissue engineering of a venous vascular patch by using bone marrow-derived cells and a hybrid biodegradable polymer scaffold / S-W. Cho, O. Jeon, J.E. Lim [et al.] // J Vasc Surg. – 2006. – 44(6). – P.1329-40. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.07.032

12. Stem cell-derived, tissue-engineered pulmonary artery augmentation patches in vivo / B.A. Mettler, V.L. Sales, C.L. Stucken [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2008. – 86(1). P.132-41. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.074

13. Systematic review of guidelines for the management of asymptomatic and symptomatic carotid stenosis / A.L. Abbott, K.I. Paraskevas, S.K. Kakkos [et al.] // Stroke. – 2015. – 46(11). – P.3288-301. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.003390

14. Thromboelastometric and platelet responses to silk biomaterials / B. Kundu, C.J. Schlimp, S. Nürnberg [et al.] // Sci Rep. – 2014. – 4. – P.4945. DOI: 10.1038/srep04945

15. Tissue engineering at the blood-contacting surface: a review of challenges and strategies in vascular graft development / D. Radke, W. Jia, D. Sharma [et al.] // Adv Healthc Mater. – 2018. – 7(15). – P.e1701461. DOI: 10.1002/adhm.201701461.

А.В. Огородников, С.С. Харнас, Л.И. Ипполитов

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.09

УДК 616.441-089-06

Статья посвящена проблеме хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). В работе представлено сравнение результатов хирургического лечения, выполненного из стандартного доступа с обязательной ревизией 4 околощитовидных желез (ОЩЖ) и щадящего метода из малого доступа с удалением пораженной ОЩЖ. Полученные результаты показали перспективность щадящего подхода к лечению ПГПТ, обусловленного аденомой ОЩЖ.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз, паращитовидные железы, гиперплазия, аденома, малый доступ.

The article is devoted to the problem of surgical treatment of primary hyperparathyroidism (PHPT). The paper presents a comparison of the results of surgical treatment performed from a standard access with a mandatory revision of 4 parathyroid glands and a gentle method of small access with the removal of the affected parathyroid glands. The obtained results showed the promise of sparing approach to the treatment of PPT caused by adenoma of the parathyroid glands.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, parathyroidism, hyperplasia, adenoma, low access.

**Введение.** Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – первичная патология околощитовидных желез (ОЩЖ), характеризующаяся избыточной секрецией паратиреоидного гормона. Поскольку последний является регулятором минерального обмена, в патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы, что, в свою очередь, порождает многосимптомную клиническую картину и трудности в дифференциальной диагностике заболевания. Обладая скудной клинической симптоматикой на ранних стадиях и наличием асимптомных форм течения, ПГПТ в подавляющем большинстве случаев выявляется спорадически, доказывая важность минимальной эндокринологической настороженности в отношении неспецифических жалоб пациентов: быстрая утомляемость, слабость, депрессия и т.п. С развитием лабораторных методов исследований и внедрением в рутинную практику биохимических скрининг-тестов на уровень ионизированного кальция крови как основного маркера заболевания отмечается скачок роста первично выявленных случаев ПГПТ [1].

На сегодняшний день оперативное вмешательство с классическим традиционным доступом по Кохеру является "золотым стандартом" лечения больных с ПГПТ [2], который обеспечивает полноценную ревизию всех паращитовидных желез (ПЩЖ). Наряду с этим

появляются сообщения о возможности использования малого доступа при удалении аденомы паращитовидной железы без ревизии остальных [4,6]. Но среди современных авторов есть и противники, которые сообщают о большой частоте рецидивов.

**Цель исследования** – оценить эффективность хирургического лечения больных ПГПТ на основании анализа ближайших и отдаленных результатов паратиреоидэктомии из стандартного и малого доступов.

**Материалы и методы исследования.** С 2009 по 2017 г. в клинике факультетской хирургии №1 им. Н.Н. Бурденко на базе ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ находилось на лечении 418 больных ПГПТ. Критерием отбора в данной работе являлось обязательное гистологическое подтверждение аденомы паращитовидной железы. В настоящее исследование вошло 370 пациентов с аденомами околощитовидной железы. Больные с гиперплазией (n=37) и раком ОЩЖ (n=11) были исключены.

Исследование состояло из изучения историй болезни, данных анамнеза и первичного осмотра, данных лабораторно-инструментальных методов обследования, протоколов операций и результатов гистологического исследования, а также данных течения послеоперационного периода.

Для изучения отдаленных результатов хирургического лечения 370 пациентов с ПГПТ были разделены на 2 группы: 1-я (ГР1) – пациенты, получившие оперативное лечение до 2012 г., оперированные из доступа по Кохеру с обязательной ревизией всех 4 около-

щитовидных желез (n=176); 2-я (ГР2) – пациенты, получившие оперативное лечение с 2013 по 2017 г., которым операция выполнялась, как правило, из малого доступа и заключалась в удалении измененной околощитовидной железы (n=159).

В этот же период на лечении находились пациенты, которым выполнена операция из стандартного доступа из-за дискордантности результатов диагностических исследований (несовпадение заключений УЗИ и сцинтиграфии) (n=35). Данных пациентов мы также рассмотрели в рамках 2-й группы (ГР2), для того, чтобы группы были однородны и сравнимы между собой.

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза ПГПТ составил  $56,588 \pm 1,32$  года, распределение по возрасту: 20-40 лет – 5,7%, 41-60 лет – 48,4 и старше 60 лет – 45,9% (рис.1,а).

На основании представленных данных можно заключить, что ПГПТ поражает в основном женщин в возрасте 40-60 лет (рис. 1,б), а пик заболеваемости коррелирует с началом менопаузы ( $47 \pm 1,5$  года), таких пациенток в нашей работе подавляющее большинство – 47,7% (рис. 2).

**Клиническая диагностика.** ПГПТ, являясь хроническим эндокринным, метаболическим заболеванием, часто имеет длительный период скрытого течения. Клинические проявления были выявлены у 35% пациентов (n= 129), включенных в исследование, а у 65% (n=241) они отсутствовали, и ПГПТ был заподозрен на амбулаторном этапе как «случайная находка», при прохождении плановой диспансеризации, профилактического осмотра, или найдась под наблюдением врача-эндокри-

Первый Московский ГМУ им. И.М. Сеченова: **ОГОРОДНИКОВ Александр Владимирович** – аспирант, alexsandr\_ogorodnikov@mail.ru, **ХАРНАС Сергей Саулович** – д.м.н., проф., **ИППОЛИТОВ Леонид Игоревич** – к.м.н., доцент.

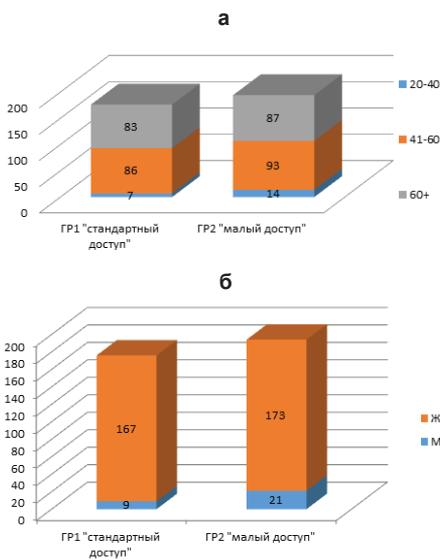


Рис. 1. Распределение пациентов с ПГПТ по возрасту (а) и полу (б)

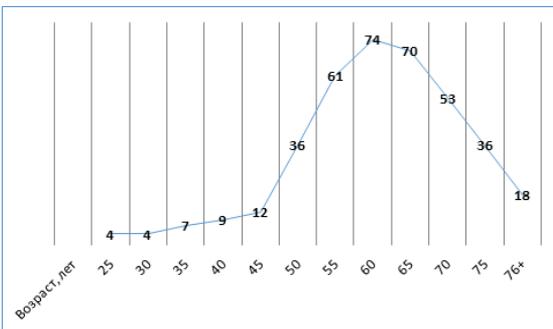


Рис. 2. Первично выявленный ПГПТ у женщин в зависимости от возраста

нолога по заболеванию щитовидной железы.

При анализе полученных данных выявлены следующие формы заболевания: почечная (висцеропатическая) (6%), костная (20), смешанная (9) и субклиническая (65%).

**Лабораторная диагностика.** Наиболее простым, доступным и эффективным методом диагностики ПГПТ остается определение общего и ионизированного кальция сыворотки крови.

Уровень общего и ионизированного кальция был повышен у всех пациентов до начала лечения (рис. 3).

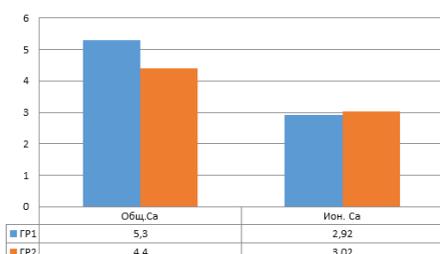


Рис. 3. Медиана распределения дооперационного уровня Са у пациентов с ПГПТ

### Инструментальная диагностика.

В качестве основного дооперационного метода диагностики всем пациентам в исследуемых группах проводилось УЗИ ЩЖ и ОЩЖ на стационарных и портативных ультразвуковых диагностических аппаратах с частотой излучаемого УЗ 3,5 МГц, благодаря чему также были выявлены сопутствующие заболевания ЩЖ, в результате чего объем операции был расширен до субтотальной резекции ЩЖ, гемитиреоидэктомии либо тиреоидэктомии с удалением пораженных ОЩЖ.

Также в целях топической диагностики 357 пациентам выполнена сцинтиграфия с технетрилом. В силу объективных обстоятельств 13 пациентам исследование не было проведено: у 8 пациентов это произошло по техническим причинам, 5 пациентов были прооперированы urgently, вследствие крайне высокого уровня Са и угрозой развития гиперкальциемического криза. На основании этих двух методов удалось выявить процент совпадений заключений на дооперационном этапе обследования пациентов при формировании предварительного диагноза.

Процент совпадений данных УЗИ и сцинтиграфии составил 84%, из которых: ГР1 – 152 пациента (86,3%), ГР2 – 159 (81,9); у 18,1% пациентов 2-й группы данные не совпадали (n=35), поэтому их оперировали из традиционного «большого» доступа по Кохеру.

Дискордантность данных в целом была выявлена у 59 пациентов (15,9%), участвовавших в исследовании, и была обусловлена:

- различной локализацией аденомы по данным УЗИ и сцинтиграфии – 31% (n=18);
- невозможностью визуализировать аденому по УЗИ – 69% (n=41).

Таким образом, 59 пациентам выполнена МСКТ шеи на 320-спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion One для уточнения локализации процесса.

Интраоперационное УЗИ выполнялось всем пациентам, оперированным с 2007 по 2012 г., а пациентам, оперированным с 2013 по 2017 г. – только при расхождении результатов УЗИ и сцинтиграфии на догоспитальном этапе. Полученные данные были сопоставлены с интраоперационной картиной у исследуемых групп пациентов (n=35). При хирургическом лечении

159 пациентов была использована методика малого доступа при полном совпадении данных, полученных на пред- и интраоперационном этапах, что свидетельствует о высокой важности клинических данных, собранных в догоспитальный период.

**Результаты лечения.** Продолжительность операции в среднем в 1-й группе составила 80±15 мин, во 2-й была ощутимо снижена до 40±10 мин. Развитие ранних послеоперационных осложнений составило: в 1-й группе 4 кровотечения и 3 переза ВГН, во 2-й - 3 кровотечения (рис. 4).

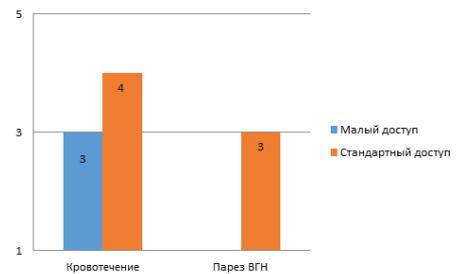


Рис. 4. Ранние послеоперационные осложнения

Послеоперационные результаты лечения были сопоставимы в обеих группах: у 83% (n=307) отмечалось резкое снижение Са до нормальных значений, а иногда существенно ниже нормы. У 11% (n=34) пациентов наблюдались клинические проявления гипокальциемии в виде появления нервно-мышечной раздражимости - судорог мышц спины и ног. На фоне проведенного консервативного лечения уровень Са нормализовался.

У 17 % пациентов (n=63) отмечалась персистирующая гиперкальциемия, преимущественно связанная с гиповитаминозом Д.

Проанализировав отдаленные результаты лечения удалось у 295 пациентов. Рецидивную гиперкальциемию мы наблюдали у 15 пациентов, причиной которой являлись:

- «неудачная» попытка обнаружения аденомы при первой операции – 4 случая (26,7%);
- наличие второй «молчащей» аденомы в железе, которая изначально не накапливала РФП и не могла быть визуализирована при сцинтиграфии – 6 случаев (40%);
- получение гистологического заключения, указывающего на удаление лимфоидной ткани – 5 случаев (33,3%).

Итого частота рецидивов в 1-й группе составила 8 случаев, во 2-й - 7, что статистически недостоверно, и это

дает основания для паратиреоидэктомии из малого доступа, обусловленной аденомой (рис. 5).

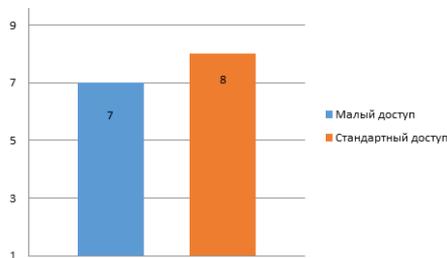


Рис. 5. Рецидивы ПГПТ после оперативного лечения

Гистологическое исследование удаленных ОЩЖ осуществлялось в патологоанатомическом отделении ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. У всех пациентов, участвующих в исследовании, гистологически подтвержденная аденома ПЩЖ.

**Обсуждение результатов.** По мнению многих авторов, обязательная ревизия всех 4 ОЩЖ – необходимая мера хирургического вмешательства, независимо от результатов дооперационной инструментальной диагностики, а традиционная паратиреоидэктомия через поперечный доступ по Кохеру – «золотой» стандарт хирургического лечения [2].

С другой стороны, Слепцов И.В. с соавт. считают, что двусторонняя ревизия шеи может быть показана только в следующих ситуациях: при discordантных или негативных результатах

УЗИ и сцинтиграфии, отсутствии возможности выявить аденому ОЩЖ при проведении вмешательства из малого доступа, при наличии в анамнезе операций на ЩЖ или ОЩЖ, у пациентов с персистирующим или рецидивным ПГПТ [4,6,7].

Результаты нашей работы отражают современные тенденции к органосохраняющим хирургическим вмешательствам и соответствуют результатам отечественных и зарубежных авторов [3,5]. Учитывая современные тенденции в хирургии и совершенствование методов топической диагностики, целесообразным представляется применение щадящих, менее травматичных технологий лечения ПГПТ – из малого доступа, но только при наличии гистологически подтвержденной аденомы и конкордантности диагностических исследований.

## Литература

1. Александров Ю. К. Верификация патологических изменений околощитовидных желез по результатам определения уровня паратиреоидного гормона в аспирационном материале / Ю.К. Александров, С.Н. Пампутис, Ю.Н. Патрунов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 5. – С. 40-44.
2. Aleksandrov Yu.K. Verification of pathological changes in the parathyroid glands based on the results of determining the level of parathyroid hormone in aspiration material / Yu.K. Aleksandrov, S.N. Pamputis, Yu.N. Patrunov // Surgery N.I. Pirogov Journal. - 2013. - № 5. - p. 40-44.
3. Голохвастов Н.Н. Первичный гиперпаратиреоз – патогенез, диагностика и хирургическое лечение: автореф. дис. .... Д-ра

мед. наук / Н.Н. Голохвастов. – СПб., 1995. Golokhvastov N.N. Primary hyperparathyroidism - pathogenesis, diagnosis and surgical treatment: author. dis. ... Dr. med sciences / N.N. Golokhvastov. – Spb., 1995.

3. Знаменский А.А. Мини-инвазивные технологии в хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза / А.А. Знаменский, Т.И. Шпажникова, Е.Д. Осминская, Е.А. Величко // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XX Российского симпозиума. – Казань, 2012. – С. 117-121.

Znamensky A.A. Mini-invasive technologies in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism / A.A. Znamensky, T.I. Shpazhnikova, E.D. Osminskaya, E.A. Velichko // Modern aspects of surgical endocrinology: Proceedings of the XX Russian Symposium. - Kazan, 2012. - p. 117-121.

4. Малоинвазивные операции в лечении первичного гиперпаратиреоза / И.В. Слепцов, Р.А. Черников, А.Н. Бубнов, И.К. Чинчук [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2012. – №4. – С. 36-38.

Minimally invasive surgeries in the treatment of primary hyperparathyroidism / I.V. Sleptsov, R.A. Chernikov, A.N. Bubnov, I.K. Chinchuk, [et al.] // Endocrine Surgery. – 2012. – № 4. – p. 36-38.

5. Хирургическое лечение и альтернативные (малоинвазивные) методы терапии первичного гиперпаратиреоза: пособие для врачей / А. П. Калинин, И. В. Котова, Т. А. Бритвин [и др.] – М., 2015. – С. 14.

Surgical treatment and alternative (minimally invasive) methods of treatment of primary hyperparathyroidism: a manual for doctors / A. P. Kalinin, I. V. Kotova, T. A. Britvin [et al.]. - M., 2015. - P. 14.

6. Norman J. Abandoning unilateral parathyroidectomy: why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations / J. Norman, J. Lopez, D. Politz // J. Am. Coll. Surg. – 2012. – Vol. 214. – P. 260-269.

7. Minimal invasive parathyroidectomy with local anesthesia for well-localized primary hyperparathyroidism: "Cerrahpasa experience" / S. Teksoz, Y. Bukey, M. Ozcan, A. E. Arikan [et al.] // Updates Surg. – 2013. – Vol. 65 (3). – P. 217-23.

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

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

# ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЯМИ МАРКЕРОВ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ, НАЛИЧИЕМ ОСТЕОПОРОЗА И РИСКОМ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.10

УДК 616.72-002-031.13

Изучена возможность прогнозирования переломов костей путем определения концентрации маркеров костного ремоделирования у больных ревматоидным артритом (РА).

Выявлено, что при РА, осложненном остеопорозом, а также при наличии патологических переломов костей у больных наблюдаются повышение концентрации С-телопептида коллагена I типа, P1NP в сыворотке крови, кальция/креатинина мочи, а также понижение 25-ОН витамина D в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, остеопороз, маркеры костного ремоделирования.

The article reports the study of possibility of predicting bone fractures by determining the concentration of bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis (RA).

It was revealed that at RA, complicated by osteoporosis, as well as in the presence of pathological bone fractures in patients, an increase in C-telopeptide type I collagen, serum P1NP, urine calcium / creatinine, and a decrease in serum 25-OH vitamin D are observed.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, osteoporosis, markers of bone remodeling.

**Введение.** Ревматоидный артрит (РА) - аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и широким спектром внесуставных проявлений. Распространенность данного заболевания в популяции достигает 1% [3, 6].

В течение последних лет активно изучается роль маркеров костного ремоделирования в патогенезе ревматических заболеваний (РЗ) [1, 8]. При РА особенно большой интерес вызывает изучение остеопороза (ОП) [2], который относится к вторичным метаболическим остеопатиям, обусловленным нарушением процессов костного ремоделирования, которое ведет к прогрессирующему снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ). До сих пор малоизученным остается вопрос о взаимосвязи между маркерами костного ремоделирования и риском развития переломов костей у больных РА [5, 7, 10].

В процессе ремоделирования остеообласти синтезируют и выделяют в циркулирующую кровь ряд соединений – маркеров костного формирования и костной резорбции [4, 9]. К первым относятся N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP), щелочная фосфатаза и др., изменение концентрации которых отражает скорость формирования кости. Ко вторым относятся С-телопептиды коллагена I типа, кислую фосфатазу и т.д. Можно предположить, что измерение всех вышеперечисленных показателей, показателей фосфорно-кальциевого обмена, а также сывороточной концентрации витамина D, участвующего в минерализации костной ткани и поддержании гомеостаза кальция, может использоваться для оценки активности остеобластов и остеокластов и сбалансированности процессов костного ремоделирования.

Исходя из вышеизложенного, изучение взаимосвязи между концентрациями маркеров костного ремоделирования и состоянием костной ткани является актуальной задачей современной ревматологии и может быть полезным для прогнозирования риска развития патологических переломов у больных РА.

**Цель работы:** изучить возможность прогнозирования переломов костей путем определения концентрации

маркеров костного ремоделирования у больных РА.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнялась на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского» («НИИ КиЭР имени А.Б. Зборовского»), г. Волгоград. Было проведено проспективное исследование, в котором под наблюдением находилось 88 больных РА женского пола в возрасте от 21 до 81 года в течение 3 лет. Все пациенты проживали на территории Волгоградской области.

Критерии включения:

1. Наличие у пациента достоверного диагноза РА в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010;

2. Добровольное письменное информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

В зависимости от возраста больные распределились следующим образом: от 21 до 30 лет - 4 (4,55%), от 31 до 40 лет - 8 (9,09%), от 41 до 50 лет - 19 (21,59%), от 51 до 60 лет - 32 (36,36%), от 61 до 70 лет - 17 (19,32%), от 71 до 80 лет - 7 (7,95%), 81 год - 1 (1,14%). При анализе возрастного состава было выявлено, что основная масса пациентов находится в возрасте от 41 до 55 лет.

Оценка активности патологического процесса определялась по расчету

НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского, г. Волгоград: **АХВЕРДЯН Юрий Рубенович** – к.м.н., с.н.с., doctor\_2001@mail.ru, **ЗАВОДОВСКИЙ Борис Валерьевич** – д.м.н., зам. директора по научным вопросам, rebma@rebma.ru, **ПОЛЯКОВА Юлия Васильевна** – к.м.н., н.с., **СИВОРДОВА Лариса Евгеньевна** – к.м.н., в.н.с., **ПАПИЧЕВ Евгений Васильевич** – м.н.с.

индекса DAS28 с использованием визуального онлайн-калькулятора. По степени активности РА пациенты распределились следующим образом: с активностью 0 ( $DAS28 < 2,6$ ) в исследовании было 19 чел. (21,59%), с низкой степенью активности I ( $2,6 < DAS28 < 3,2$ ) – 10 (11,36%), средней степенью активности II ( $DAS28 \geq 3,2 - 5,1$ ) – 52 (59,09%), высокой степенью активности III ( $DAS28 > 5,1$ ) – 7 чел. (7,96%).

В зависимости от наличия остеопоротических переломов, выявляющихся путем сбора анамнестических данных, пациенты были разделены на группы: 1-я – больные РА с остеопоротическими переломами ( $n=11$ ), 2-я – больные с РА без переломов в анамнезе ( $n=77$ ).

Также пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия диагноза ОП, который выставлялся путем измерения МПКТ при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии: 1-я – пациенты с РА, имеющие ОП ( $n=22$ ), 2-я – пациенты с РА, не имеющие ОП ( $n=66$ ).

У всех пациентов определяли уровни маркеров костного ремоделирования: С-концевого телопептида коллагена I типа, N-терминального про-

пептида проколлагена I типа, 25-ОН витамина D, щелочной фосфатазы, кальция крови, кальция/креатинина мочи с использованием коммерческих наборов.

Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA 10.0 для Windows». Достоверность различий между группами сравнивались методами вариационной статистики (ANOVA). Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** С целью выявления взаимосвязи между концентрациями маркеров костного ремоделирования у больных РА и наличием ОП были проведены расчеты среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ) маркеров костного ремоделирования в группе пациентов, страдающих ОП, и в группе пациентов, не имеющих ОП. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что у пациентов с РА, страдающих ОП, был выявлен достоверно более высокий уровень С-концевого телопептида I типа ( $p=0,009$ ), P1NP ( $p=0,001$ ) сыворотки крови, кальция/

креатинина мочи ( $p=0,02$ ), чем у больных без ОП. У пациентов с РА, страдающих ОП, был выявлен достоверно более низкий уровень 25-ОН витамина D, чем у больных без ОП. Достоверного изменения концентрации кальция крови, щелочной фосфатазы при сравнении этих двух групп не наблюдалось.

Также была изучена взаимосвязь между концентрациями маркеров костного ремоделирования и наличием патологических переломов костей у больных РА. Данные представлены в табл. 2.

При изучении зависимости между концентрациями исследуемых показателей и наличием низкоэнергетических переломов костей были выявлены достоверное повышение уровня С-концевого телопептида I типа ( $p=0,002$ ), P1NP ( $p=0,002$ ), кальция/креатинина мочи ( $p=0,02$ ), а также достоверное понижение 25-ОН витамина D ( $p=0,006$ ) у пациентов, имеющих переломы в анамнезе. При сравнении уровня щелочной фосфатазы, кальция крови в обеих группах не было обнаружено достоверного изменения концентрации данных лабораторных показателей.

#### Выводы.

При РА, осложненном ОП, и при наличии патологических переломов костей у пациентов наблюдается повышение концентрации С-телопептида коллагена I типа, P1NP в сыворотке крови, кальция/креатинина мочи, а также понижение 25-ОН витамина D в сыворотке крови.

#### Литература

1. Особенности остеопороза и факторы риска его развития у пациенток с ревматоидным артритом в возрастном аспекте / С.Е. Мясоедова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - №2. – С. 103.

Features of osteoporosis and risk factors for its development in female patients with rheumatoid arthritis in the age aspect / S.E. Myasoedova [et al.] // Modern problems of science and education. – 2016. - №2. - P. 103.

2. Остеопороз при ревматоидном артрите: факторы риска развития остеопороза. / М.М. Подворотова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. - №51. – С. 121.

Osteoporosis in rheumatoid arthritis: risk factors for osteoporosis development / M.M. Podvorotova [et al.] // Scientific and practical rheumatology. – 2013. - №51. - P. 121.

3. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования) / С.Е. Мясоедова [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. - №5. – С. 9-14.

Prevalence of rheumatoid arthritis in Russia (according to the epidemiological study) / S.E. Myasoedova [et al.] // Therapeutic archive. – 2010. - №5. - P. 9-14.

Таблица 1

Биохимические показатели костного ремоделирования в зависимости от наличия или отсутствия ОП

Лабораторный показатель	Наличие ОП, n=22	Отсутствие ОП, n=66	Достоверность F, p
С-концевой телопептид коллагена I типа, нг/мл	0,85±0,54	0,62±0,27	F=6,95, p=0,009
P1NP, нг/мл	88±84,35	49,8±24,29	F=11,02, p=0,001
25-ОН витамин D, нг/мл	41,47±13,7	52,9±17,77	F=7,58, p=0,007
Кальций/креатинин мочи, ммоль/ммоль креатинина	0,21±0,10	0,15±0,10	F=4,93, p=0,02
Кальций крови, ммоль/л	2,39±0,13	2,45±0,23	F=0,69, p=0,41
Щелочная фосфатаза, ед/л	85,39±77,58	67,48±27,51	F=1,19, p=0,28

Таблица 2

Биохимические показатели костного ремоделирования в зависимости от наличия или отсутствия патологических переломов

Лабораторный показатель	Переломы есть, n=11	Переломов нет, n=77	Достоверность
С-концевой телопептид коллагена I типа	0,99±0,52	0,63±0,32	F=9,64, p=0,002
P1NP	100,36±108,86	53,49±30,81	F=9,53, p=0,002
25-ОН витамин D	36,81±16,66	51,93±16,87	F=7,75, p=0,006
Кальций/креатинин мочи	0,23±0,12	0,15±0,10	F=5,16, p=0,02
Кальций крови	2,34±0,15	2,45±0,21	F=0,95, p=0,33
Щелочная фосфатаза	78,98±78,98	71,46±44,99	F=0,11, p=0,73

4. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis / L. Macovei [et al.] // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. – 2011. - №115. – P. 723-730.

5. Competing mortality and fracture risk assessment / W.D. Leslie [et al.] // Osteoporos Int. – 2013. №24. – P. 681–8.

6. Epidemiology and treatment of New-Onset and Established Rheumatoid Arthritis in an Insured US Population / M.M. Crane [et al.] // Ar-

thritis Care Res (Hoboken). – 2015. - №67. – P. 1646–55.

7. Manitoba Bone Density Program. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? / W.D. Leslie [et al.] // J Bone Miner Res. – 2012. - №27. –P. 1243–51.

8. Osteoporosis in rheumatoid arthritis / R.V. Murariu, L.A. Macovei, I.C. Brujbu // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. – 2013. - №117. – P. 394-403

9. Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with rheumatoid arthritis and their relation to bone mineral density and disease activity / S. Fadda [et al.] // Egypt Rheumatol. – 2015. – Vol. 37, №1. – P. 1-6

10. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis / A. Marques [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2015. - №74. – P. 1958–67.

П.М. Косенко, С.А. Вавринчук, А.И. Попов, Н.В. Ташкинов, Н.И. Бояринцев, Г.Д. Сунозова

## СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С РУБЦОВО-ЯЗВЕННЫМ СТЕНОЗОМ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.11

УДК 615.471.03:616.33-008.821.1-074]:519.24

Приведен оригинальный способ определения степени нарушения эвакуаторной функции желудка у больных с рубцово-язвенным стенозом двенадцатиперстной кишки. Способ включает в себя проведение суточного интрагастрального рН-мониторинга, с подсчетом количества дуоденогастральных рефлюксов и определение значений показателей: «отношение рН в теле желудка к рН в антральном отделе желудка», «разброс рН в кардиальном отделе желудка», и расчетом прогностических коэффициентов. Точность определения степени нарушения эвакуаторной функции желудка заявленным способом составила 92%.

**Ключевые слова:** рубцово-язвенный стеноз двенадцатиперстной кишки, эвакуаторная функция желудка, интрагастральный рН-мониторинг.

The paper presents an original method for determining the degree of impaired evacuation function of the stomach in patients with duodenal ulcer stenosis.

The method includes conducting daily intragastric pH monitoring, counting the number of duodenogastric refluxes and determining the values of the indicators: «the ratio of pH in the body of the stomach to the pH in the antrum of the stomach», «the variation of pH in the cardiac section of the stomach», and the calculation of prognostic factors. The accuracy of determining the degree of violation of the evacuation function of the stomach of the claimed method was 92%.

**Keywords:** duodenal ulcerative stenosis, evacuation function of the stomach, intragastric pH monitoring.

**Введение.** Интрагастральный рН-мониторинг является широко распространенным стандартным методом исследования кислотных и рефлюксных показателей желудка при кислотозависимых заболеваниях, одним из которых является язвенная болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) [1, 2, 5, 7].

Известно, что рубцово-язвенный стеноз (РЯС) ДПК является одним из наиболее частых осложнений ЯБ и возникает у 10,0–56,3 % больных [1, 3, 6, 8]. Основным его проявлением является нарушение эвакуаторной функции желудка (ЭФЖ), оценка степени

которой имеет решающее значение для определения показаний к оперативному лечению, характера и объема предоперационной подготовки [3, 6, 7].

Ранее уже был предложен способ определения нарушения ЭФЖ, по данным интрагастрального рН-мониторинга после различных операций по поводу ЯБ ДПК [2]. Однако непременным условием использования этого метода является восстановление его проходимости выходного отдела желудка.

Авторы проводили послеоперационную косвенную сравнительную оценку времени эвакуации из желудка по восстановлению исходных показателей интрагастрального рН при эвакуации в ДПК смешанной стандартной пищевой нагрузки. При этом степень её дооперационного нарушения заявленным способом они не оценивали.

Недостатками этого способа также являются необходимость использования смешанной стандартной пищевой нагрузки, обязательное нахождение пациента в вертикальном положении в течение 1,5 ч. При отсутствии восстановления исходного значения ин-

трагастрального рН возникает необходимость в проведении повторного исследования.

**Целью** нашего исследования была разработка способа оценки степени нарушения ЭФЖ, по данным стандартного суточного рН-мониторинга у больных с РЯС ДПК.

Технический результат заявляемого способа заключается в повышении точности и упрощении определения степени нарушения ЭФЖ у больных с РЯС ДПК.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 45 больных с РЯС ДПК. Мужчин было 36 и женщин - 9. Средний возраст пациентов составил 50,5±19,1 лет.

Всем больным проводились эндоскопическое исследование, интрагастральный рН-мониторинг (табл. 1) и рентгенологическое исследование ЭФЖ с определением степени её нарушения по классификации М.И. Кузина и соавт. (1985) [3].

Рентгенологически нарушение ЭФЖ I степени выявлена у 24 (53,3%) больных, II степени - у 13 (28,9%) и III степени - у 8 (17,8) больных.

Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Хабаровск: **КОСЕНКО Павел Михайлович** – к.м.н., доцент, kosenko@inbox.ru, **ВАВРИНЧУК Сергей Андреевич** – д.м.н., проф., **ТАШКИНОВ Николай Владимирович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, **СУНОЗОВА Галина Дмитриевна** – ассистент; **ПОПОВ Александр Игоревич** – к.т.н., зав. лаб., доцент Северного (Арктического) федерального ун-та им. М.В. Ломоносова, г. Архангельск.

Таблица 1

Показатели интрагастрального суточного рН-мониторинга у пациентов с РЯС ДПК

Показатель рН метрии		Здоровые лица (n=22)	Пациенты с РЯС ДПК				p1	p2
			Степень нарушения ЭФЖ					
			I ст. (n=24)	II ст. (n=13)	p1	III ст. (n=8)		
Индекс агрессии	антр. отдел	5,1±0,9	3,46±0,55*	2,32±0,75*	p<0,05	2,8±1,18*	p<0,05	p>0,05
	тело желудка	2,13±0,28	3,68±1,44*	3,2±0,81*	p>0,05	4,1±0,92*	p<0,05	p<0,05
	кард. отдел	4,38±0,51	3,54±1,5*	3,6±1,34*	p>0,05	4,0±1,64*	p<0,05	p>0,05
% времени с рН<2 в антральном отделе		17,16±2,13	38,7±11,7*	54,1±12,5*	p<0,05	66,7±31,2*	p<0,05	p<0,05
Количество ДГР		47,4±9,5	8,3±2,21*	3,6±2,1*	p<0,05	0	p>0,05	p>0,05
Количество ГЭР длительностью более 5 мин.		2,5±1,5	11,3±6,1*	16,1±2,7*	p<0,05	21,4±2,7*	p<0,05	p<0,05

Примечание. \* – статистически значимое (p<0,05) различие в сравнении со здоровыми лицами.  
p1 – статистически значимое (p<0,05) различие в сравнении с больными с нарушением ЭФЖ I ст.  
p2 – статистически значимое (p<0,05) различие в сравнении с больными с нарушением ЭФЖ II ст.

Для сравнения значений показателей суточного интрагастрального рН-мониторинга мы определяли среднюю арифметическую величину (M) и стандартное отклонение (s). Для оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Сравнение групп по количественным признакам проводили с использованием критерия Манна-Уитни [4].

Для создания на основе показателей суточного интрагастрального рН-мониторинга математических моделей моторно-эвакуаторных нарушений у больных с РЯС ДПК нами был использован метод дискриминантного анализа (ДА), который проводился путём пошагового включения признаков в модель с итоговой оценкой вклада каждого показателя в долю вероятности правильной классификации. ДА выполнялся методом пошагового включения показателей суточного интрагастрального рН-мониторинга в модель по критериям Tolgance и F-статистике [4]. Группирующим признаком являлась степень нарушения ЭФЖ.

**Результаты и обсуждение.** При сравнении показателей интрагастрального рН у пациентов с РЯС ДПК была выявлена взаимосвязь между степенью нарушения ЭФЖ и показателями интрагастрального рН (табл. 2).

Учитывая полученные данные, нами была создана математическая

модель прогнозирования степени нарушения ЭФЖ на основе данных интрагастрального рН у больных с РЯС ДПК с точностью распределения пациентов 92 и 100%, которая определялась количеством вошедших в модель показателей интрагастрального рН-мониторинга (табл. 3).

В клинической практике наиболее удобным является использование меньшего количества учитываемых показателей с точностью 92%. Для научных исследований рекомендуется использовать математическую модель с прогностической точностью 100% с увеличенным количеством учитываемых показателей интрагастрального рН-мониторинга (табл. 3).

В соответствии с предложенным нами способом для косвенного определения степени нарушения ЭФЖ по данным интрагастрального рН-мониторинга больным проводят стандартный суточный интрагастральный рН-мониторинг 3-канальным рН-метрическим зондом с расположением датчиков в кардиальном отделе, теле желудка и антральном отделе желудка.

Применение 3-канального рН-метрического зонда и расположение датчиков по отделам желудка обусловлено необходимостью одновременной регистрации значений рН всех отделов желудка и показателей дуоденогастрального рефлюкса (ДГР).

После завершения исследования для определения степени нарушения ЭФЖ с точностью 92% оценивают три показателя: количество ДГР, «отношение рН в теле желудка к рН в антральном отделе желудка» и «разброс рН в кардиальном отделе желудка».

Используя полученные числовые значения указанных показателей рН-мониторинга, рассчитывают прогностические коэффициенты  $d_1$ ,  $d_2$  и  $d_3$  по формулам:

$$d_1 = -24,1293 + 1,4127 \times A_1 + 4,0021 \times A_2 + 6,3209 \times A_3;$$

$$d_2 = -7,78924 + 0,51564 \times A_1 + 4,42335 \times A_2 + 4,25367 \times A_3;$$

$$d_3 = -11,0768 + 0,0464 \times A_1 + 7,8569 \times A_2 + 5,3359 \times A_3,$$

где: «-24,1293»; «-7,78924»; «-11,0768» - константы;

«1,4127», «4,0021», «6,3209» - значения коэффициентов дискриминантной функции для  $d_1$ ;

«0,51564», «4,42335», «4,25367» - значения коэффициентов дискриминантной функции для  $d_2$ ;

«0,0464», «7,8569», «5,3359» - значения коэффициентов дискриминантной функции для  $d_3$ ;

$A_1, A_2, A_3$  - числовые значения показателей интрагастрального рН-мониторинга:

$A_1$  - «количество дуоденогастральных рефлюксов»;

$A_2$  - «отношение рН в теле желудка к рН в антральном отделе желудка»;

$A_3$  - «разброс рН в кардиальном отделе желудка».

При величине  $d_1$  больше  $d_2$  и  $d_3$  устанавливают I степень, при  $d_2$  больше  $d_1$  и  $d_3$  - II степень и при  $d_3$  больше  $d_1$  и  $d_2$  устанавливают III степень нарушения ЭФЖ.

Использование предложенного способа, в сравнении с аналогом [2], значительно проще за счет отсутствия не-

Таблица 2

Коэффициенты корреляции (R) показателей интрагастрального рН и степени нарушения ЭФЖ у больных с РЯС ДПК

Показатель	ИА в антральном отделе (рН)	% времени с рН<2,0 в антр. отделе	ИА в кардиальном отделе (рН)	Число ДГР	Число ГЭР
Степень нарушения ЭФЖ	-0,76 (p<0,05)	0,83 (p<0,05)	0,42 (p<0,05)	-0,83 (p<0,05)	0,36 (p<0,05)

Таблица 3

Перечень дискриминирующих признаков и значения коэффициента «b» для определения степени нарушения ЭФЖ у больных с РЯС ДПК

Точность математической модели (%)	Дискриминирующие признаки	Значения коэффициента «b»		
		Степень нарушения ЭФЖ		
		I ст.	II ст.	III ст.
92	Количество ДГР	1,4127	0,51564	0,0464
	Отношение тело/антрум	4,0021	4,42335	7,8569
	Разброс pH в кардиальном отделе	6,3209	4,25367	5,3359
	Константа (a)	-24,1293	-7,78924	-11,0768
100	Макс pH в антральном отделе	-2,6941	9,6565	16,237
	ИА в антральном отделе	21,3092	-3,6820	-23,712
	% времени с pH<2 в антральном отделе	0,5422	1,1849	1,612
	Количество ДГР	-0,6771	1,6063	4,081
	Макс. pH в теле желудка	7,9097	-4,5311	-14,416
	ИА в теле	1,8949	-37,6802	-72,754
	Разброс pH в теле желудка	-27,9093	34,5131	86,754
	Отношение тело/антрум	12,5848	-26,0493	-58,277
	Мин. pH в кардиальном отделе	-19,4664	23,3211	58,401
	Отношение кардия/тело	7,5721	-3,3728	-11,221
	Константа (a)	-66,1773	-81,3965	-126,543

обходимости использования стандартной пищевой нагрузки и возможности произвольного поведения пациента. В том числе, возможно его использование у ослабленных, лежачих больных.

При увеличении количества дискриминирующих показателей, входящих в математическую модель, до 10 прогностическая точность предлагаемого способа определения степени нарушения ЭФЖ достигает 100%.

Для упрощения осуществления расчетов предложенным способом нами совместно с лабораторией информатизации прикладных исследований САФУ им. М.В. Ломоносова (зав. к.т.н., доцент А.И. Попов) была разработана компьютерная программа DiaSten-pH, которая представляет результаты автоматического расчёта в числовом и графическом виде (рисунок).

При осуществлении интрагастрального pH-мониторинга аппаратом «Гастроскан-ГЭМ» компьютерную про-

грамму DiaSten-pH можно считать дополнением к нему.

Программа DiaSten является легкой и кроссплатформенной. Тестирование её проводилось на операционных системах Windows 7 и Ubuntu 14.04. При разработке программы использовались только свободные инструменты.

**Выводы.** Установлена корреляционная связь между степенью нарушения ЭФЖ и значениями кислотных и рефлюксных показателей интрагастрального pH-мониторинга.

На основании дискриминантного анализа показателей интрагастрального pH-мониторинга созданы математические модели, позволяющие определять степень нарушения ЭФЖ с точностью 92 и 100%.

Использование компьютерной программы DiaSten-pH значительно упрощает определение степени нарушения ЭФЖ у больных с РЯС ДПК,

позволяет расширить диагностические возможности интрагастрального pH-мониторинга, осуществлять их дистанционную диагностику.

## Литература

1. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев [и др.] // РЖГГК. – 2016. – № 26(6). – С. 40-54.

Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of peptic ulcer / V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin, I.V. Maev [et al.] // RZHGGK. – 2016. – № 26(6). – Р. 40-54.

2. Кропачева Е.И. Комплексная оценка моторно-эвакуаторной функции желудка после функциональных операций при язвенной болезни 12-перстной кишки / Е.И. Кропачева, М.В. Воробьев, А.А. Рудик // Дальневосточный медицинский журнал. – 2002. – №2. – С. 59-64.

Kropacheva E.I. Comprehensive assessment of motor-evacuation function of the stomach after functional operations in duodenal ulcer / E.I. Kropacheva, M.V. Vorob'ev, A.A. Rudik // Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. – 2002. – №2. – P. 59-64.

3. Кузин Н.М. Хирургическое лечение больных с язвенными пилородуоденальными стенозами / Н.М. Кузин, М.Н. Окоемов, Ю.Б. Майорова. – М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2007. – 160 с.

Kuzin N.M. Surgical treatment of patients with ulcerative pyloroduodenal stenosis / N.M. Kuzin, M.N. Okoemov, Ju.B. Majorova. – M.: OAO "Izdatel'stvo "Medicina", 2007. – 160 p.

4. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2010.

Lang T.A. How to describe the statistics in medicine. An annotated guide for authors, editors and reviewers / T.A. Lang, M. Sesik: V.P. Leonova transl. M.: Prakticheskaya medicina, 2010.

5. Рапопорт С.И. pH-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / С.И. Рапопорт, А.А. Лакшин, Б.В. Ракитин, М.М. Трифонов. – М.: ИД Медпрактика-М, 2005, 208 с.

Rapoport S.I. pH-metry of the esophagus and stomach in diseases of the upper digestive tract / S.I. Rapoport, A.A. Lakshin, B.V. Rakitin, M.M. Trifonov. – M.: Medpraktik-M Publishing House, 2005. – 208 p.

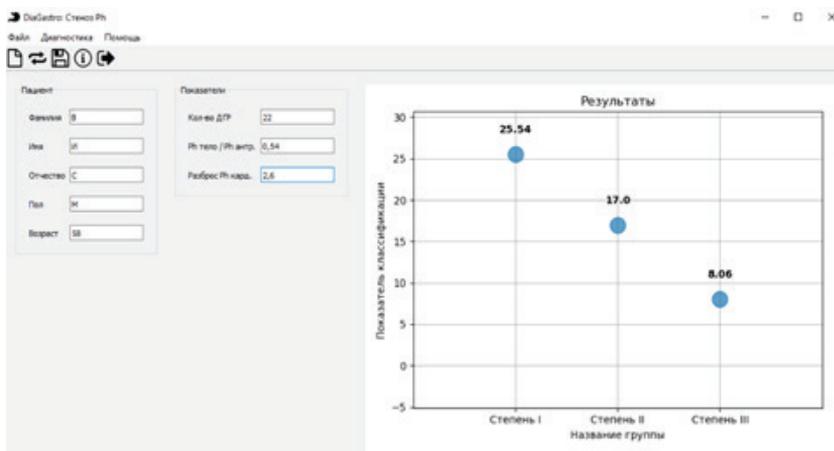
6. Рухляда Н.В. Диагностика и лечение язвенной болезни, осложнённой стенозом / Н.В. Рухляда, В.Е. Назаров, И.А. Ермолаев. – СПб.: ДЕАН, 2006. – 240 с.

Ruhljada N.V. Diagnosis and treatment of peptic ulcer complicated by stenosis / N.V. Ruhljada, V.E. Nazarov, I.A. Ermolaev. – SPb.: DEAN, 2006. – 240 p.

7. Черноусов А.Ф. Повторные антирефлюксные операции / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Ф.П. Ветшев // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – М., 2011. – № 3. – С. 4-5.

Chernousov A.F. Repeated antireflux operations / A.F. Chernousov, T.V. Horobryh, F.P. Vetshev // Vestnik hirurgicalheskoj gastroenterologii: – M., 2011. – № 3. – P. 4-5.

8. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015 / K. Satoh, J. Yoshino, T. Akamatsu [et al.] // J Gastroenterol (2016) 51: 177. doi:10.1007/s00535-016-1166-4.



Пример использования программы DiaSten-pH для определения степени нарушения ЭФЖ у больного с РЯС ДПК

Р.Н. Захарова, С.С. Шадрина, Т.М. Климова, Е.П. Аммосова,  
А.И. Федоров, М.Е. Балтахинова

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ СРЕДИ СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.12

УДК 616.72-002.775-036.2

Изучена эпидемиология остеоартрита коленных суставов (гонартроза) среди коренных жителей Якутии, проживающих в условиях сельской местности.

Средний возраст больных гонартрозом среди сельской популяции составил 56 лет. Установлено, что основным фактором риска гонартроза для сельского населения является механическая перегрузка сустава на холоде.

Высокая распространенность гонартроза среди коренных сельских жителей Якутии обусловлена особенностями жизнедеятельности населения в регионе с экстремальным климатом.

**Ключевые слова:** эпидемиология, гонартроз, якуты, сельское население, Республика Саха (Якутия).

The epidemiology of osteoarthritis of the knee joints (gonarthrosis) among the indigenous rural residents of Yakutia was studied.

The average age of gonarthrosis patients among the rural population was 56 years. It has been established that the main risk factor for gonarthrosis for the rural population is mechanical overload of the joint in the cold.

The high prevalence of gonarthrosis among the indigenous rural residents of Yakutia is due to the life features of the population in the region with an extreme climate.

**Keywords:** epidemiology, gonarthrosis, Yakuts, rural population, Sakha (Yakutia) Republic.

**Введение.** Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний, снижающих качество жизни пациентов. Заболевание занимает лидирующее место в структуре ревматических заболеваний (РЗ). Эти болезни часто приводят к инвалидизации, и их лечение является самым дорогостоящим в мире. Анализ статистических показателей по России за 2015-2016 гг. показал, что основную долю среди класса болезней костно-мышечной системы (БКМС) составляют дегенеративные заболевания суставов (заболеваемость ОА - 4 350 465 случаев в 2015 г. с некоторым снижением в 2016 г. до 4 285 464 случаев). Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 600 новых случаев ОА на 100 тыс. взрослого населения. Более полные сведения о распространенности хронических РЗ в популяции могут быть

получены в ходе крупномасштабных эпидемиологических исследований. Первые исследования эпидемиологии РЗ были проведены в начале 70-х и 80-х гг. и различались подходами к диагностике заболевания, в связи с чем показатель распространенности варьировал в широких пределах – от 4 до 64% [2, 7-9]. Эпидемиологические исследования с применением единых методик и критериев диагностики стали проводиться только в 90-х гг. Эти работы свидетельствуют о широкой распространенности ОА среди работников промышленных предприятий, сельского хозяйства и колеблются от 18 до 41% в зависимости от региона [2, 8, 9]. Последнее крупномасштабное исследование было инициировано Институтом ревматологии РАМН в середине 2000-х гг. в рамках Всемирной декады костей и суставов [3, 4]. Программы исследования, разработанная Институтом ревматологии РАМН совместно с Ассоциацией ревматологов России, включала изучение эпидемиологии и экономической нагрузки на общество ревматических заболеваний в различных регионах страны среди разных социальных групп населения. Проект был реализован в 15 регионах Российской Федерации, в том числе и в Республике Саха (Якутия).

Республика Саха (Якутия) расположена в зоне вечной мерзлоты, 40% территории республики находится за Полярным кругом. Регион характеризуется продолжительным периодом отрицательных температур, абсолютной величиной минимальной температуры

и значительной разницей температур в холодные и теплые периоды года. По состоянию на 1 января 2018 г. в республике проживает 964,3 тыс. чел. (плотность населения 0,31 чел./км<sup>2</sup>), в том числе сельское население – 331,5 тыс. (34,4%), городское – 632,9 (65,6%). По данным переписи 2010 г., национальный состав населения представлен якутами (45,5%), русскими (41,2%), украинцами (3,6%), эвенками (1,9%), эвенками (1,2%), другими национальностями (6,6%). Территорию республики условно можно разделить на три климато-географические зоны, каждая из которых имеет свои природные, социально-экономические и демографические особенности: заполярная, центральная и южная [10]. В *заполярную* зону входят районы, преимущественно заселенные народностями Севера: эвенками, эвенками, чукчами, юкагирами. Население занято оленеводством, пушным промыслом. В *центральной* зоне входят сравнительно плотно заселенные районы с развитым животноводством. Основное население этой зоны составляют якуты (сахы). В *южную* зону входят районы промышленного освоения, заселенные преимущественно приезжим населением.

**Целью** работы явилось изучение распространенности, клинических проявлений и факторов риска гонартроза среди сельских жителей Республики Саха (Якутия).

**Материалы и методы исследования.** Было проведено сплошное одномоментное эпидемиологическое исследование населения в 7 сельских

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** – к.м.н., в.н.с. НИЦ, pm.inst@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1395-8256, **ШАДРИНА Светлана Семеновна** – с.н.с. НИЦ, svetlana.maksimo@mail.ru, **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент, с.н.с. ЯНЦ КМП, biomedukt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608, **АММОСОВА Елена Петровна** – к.м.н., в.н.с. НИЦ, ammosovael@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7973-6103, **ФЕДОРОВ Афанасий Иванович** – к.б.н., с.н.с. НИЦ, fedorow@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7973-6103, **БАЛТАХИНОВА Марина Егоровна** – н.с. НИЦ, bmeq@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-0986-7754.

населенных пунктах центральной зоны республики и 3 административных округах г. Якутска, отобранных с использованием метода случайного отбора. В данной статье представлены результаты исследования среди сельского населения.

Для проведения скрининга среди сельского населения в местных администрациях поселков были получены полные списки жителей старше 18 лет. Численность лиц, соответствующих критериям включения, составила 4128 чел. Скринирующая анкета заполнялась на каждого жителя индивидуально средним и врачебным медицинским персоналом при подворном обходе и в организованных коллективах. Всего был опрошен 3401 житель села, что составило 82,4% от первоначального списочного состава взрослых жителей (1867 женщин и 1534 мужчин). В дальнейшем из числа респондентов, положительно ответивших на вопрос о наличии в текущем году болей в коленных (КС) и/или тазобедренных суставах (ТБС), была сформирована случайная выборка размером 695 чел. Из них приняло участие в исследовании 687 (98,8%). Всем участникам исследования было проведено углубленное клиническое обследование с целью верификации диагноза. Программа обследования включала сбор анамнестических данных, физикальное исследование суставов ревматологом, лабораторно-инструментальные методы исследования (рентгенография пораженных суставов, определение СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора). Рентгенографию суставов в выездных условиях проводили на портативном рентгенологическом аппарате, СОЭ определяли в лаборатории врачебных амбулаторий, титры СРБ и ревматоидного фактора (РФ) – на базе иммунологической лаборатории ФГНУ «Институт здоровья». Диагностика гонартроза основывалась на клинко-рентгенологических критериях Altman et al. [12].

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета IBM SPSS Statistics 22. При сравнении групп использовали критерий Пирсона  $\chi^2$ . Критическое значение уровня статистической значимости различий ( $p$ ) принималось равным 5%. Для оценки риска было рассчитано отношение распространенностей с 95% доверительными интервалами (ДИ).

**Результаты и обсуждение.** Верификация диагноза ОА была проведена у 687 чел. (468 женщин и 219 мужчин), предъявлявших жалобы на

боли в коленных и/или тазобедренных суставах. По критериям Altman et al. (1991) гонартроз был установлен у 436 обследованных. Таким образом, распространенность гонартроза среди сельских жителей Якутии ( $n=3401$ ) составила 12,8% (95% ДИ: 11,7-14,0) (табл. 1). Показатели распространенности гонартроза зависят от изучаемой популяции и используемого эпидемиологического метода. Сопоставимые показатели распространенности были получены в эпидемиологическом исследовании, проведенном в США в 1971-1975 гг. (First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-1)). В данном исследовании, схожем методологически, клинический диагноз ОА коленных суставов был установлен у 12% из 6913 чел. в возрасте 25-74 лет [1]. По данным Л.И. Беневоленской, среди 2659 выявленных больных гонартроз диагностирован у 76,8% мужчин и у 68% женщин [2].

Современная концепция этиологии гонартроза связывает развитие заболевания с сочетанным влиянием эндогенных и экзогенных факторов, т.е. болезнь имеет мультифакториальный генез. Среди эндогенных факторов определенную роль имеют пол и возраст. По данным отечественных и зарубежных исследований, гонартроз чаще встречается у женщин в возрасте от 50 до 80 лет [1,2, 11-13].

В нашем исследовании гонартроз

также в 2 раза чаще наблюдался у женщин. Показатели распространенности составили соответственно 16,9% (95% ДИ:15,3-18,7) у женщин и 7,8% (95% ДИ: 6,6-9,3) у мужчин. Средний возраст больных гонартрозом среди сельской популяции составил 56 лет. Болезнь чаще начиналась в возрасте 40-49 лет и достигала максимальной частоты в 60-69 лет.

В Республике Саха (Якутия) такой фактор, как обширная зона вечной мерзлоты, накладывает отпечаток как на хозяйственно-экономические, так и санитарно-гигиенические условия жизни людей [5-7]. Особенно это отражается на жизни и быте сельских жителей.

При анализе влияния факторов риска на частоту ОА в качестве меры эффекта использовали отношение распространенностей (табл.2). Распространенность гонартроза была в 4,1 раза выше (2,3-7,2) у респондентов, работавших в условиях низких температур, чем у лиц без данного фактора в анамнезе. Значимыми факторами риска развития ОА являлись также длительная ходьба, необходимость прилагать при работе большие усилия, подъем и перенос тяжестей, стереотипные движения, длительное вынужденное положение тела, нагрузка на коленные суставы, связанная с частыми приседаниями.

Анализ степени тяжести гонартро-

**Таблица 1**

**Распространенность гонартроза среди сельского населения Якутии(% с 95% ДИ)**

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Оба пола
18-29	0,8 (0-3,3)	0,0 (0-2,2)	0,4 (0-1,7)
30-39	1,2 (0,2-3,4)	2,5 (1,2-4,7)	1,9 (1,8-6,0)
40-49	6,7 (4,7-9,5)	17,1 (14,2-20,4)	12,4 (10,5-14,6)
50-59	10,3 (6,9-14,8)	27,7 (23,3-32,6)	20,5 (17,5-24,0)
60-69	25,8 (18,5-34,6)	52,4 (44,0-60,7)	40,1 (34,4-46,2)
70 и старше	26,4 (17,8-36,9)	26,2 (18,8-35,1)	26,3 (20,7-32,8)
18 и старше	7,8 (6,6-9,3)	16,9 (15,3-18,7)	12,8 (11,7-14,0)

**Таблица 2**

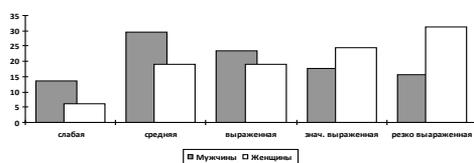
**Отношение распространенностей ОА в зависимости от наличия факторов риска с 95% ДИ**

Фактор риска	Отношение распространенностей с 95% ДИ	p
Работа на холоде	4,1 (2,3-7,2)	<0,001
Вынужденное положение тела	2,0 (1,5-2,6)	<0,001
Другие статические нагрузки	2,2 (1,7-2,9)	<0,001
Длительная ходьба	2,0 (1,4-3,0)	<0,001
Приседание	2,1 (1,5-2,7)	<0,001
Стереотипные мышечные движения	2,3 (1,8-2,9)	<0,001
Необходимость прилагать большие усилия	2,1 (1,6-2,8)	<0,001
Подъем и перенос тяжести	1,3 (1,0-1,7)	0,044

за по альгофункциональному индексу Лекена в зависимости от пола представлен на рисунке. У мужчин чаще встречался гонартроз слабой, средней (29,5%) и выраженной (23,5 %) степеней тяжести, а у женщин - значительно выраженной (24,4 %) и резко выраженной (31,3 %) степеней тяжести.

При анализе данных исследований NHES и NHANES-1 Lawrence и соавт. установили, что распространенность легкого, средней тяжести и тяжелого ОА в возрастных группах 35-44 и 45-54 года составляла соответственно 1,6 и 3,0%, распространенность ОА средней тяжести и тяжелого - 0,3 и 0,4% соответственно [1]. Таким образом, в якутской сельской популяции наиболее часто встречается гонартроз тяжелых степеней функциональной недостаточности (рисунок).

Ведущим клиническим симптомом,



Функциональный индекс Лекена у обследованных в зависимости от пола

снижающим качество жизни больных при гонартрозе, является боль. В табл. 3 представлены характеристики болевого синдрома при гонартрозе по результатам анкетирования. Болевой синдром наиболее часто проявлялся в виде боли и дискомфорта при вставании из положения сидя (78,4 %). Также большинство больных гонартрозом

(70,5%) отмечали у себя утреннюю скованность, которая длилась около 15 мин, или боль после вставания с постели. Следующим наиболее характерным признаком была боль, усиливающаяся после стояния в течение 30 мин (60,8%). Более половины больных отмечали у себя ночные боли в коленных суставах (65,0 %).

Болевой синдром у 56,6% больных сопровождался припуханием коленных суставов в анамнезе. При этом наиболее часто припухание суставов отмечали больные с резко выраженной степенью тяжести гонартроза по Лекену (32%).

При оценке максимального расстояния, проходящего без боли в коленных суставах, 60,2 % больных отмечали, что они могут пройти без боли в коленных суставах расстояние более 1 км, но с ограничениями. Меньшая часть больных отметила расстояние от 100 м до 1 км. 6,1% опрошенных могли пройти лишь менее 100 м без боли. Вынуждены были пользоваться палочкой или костылем при ходьбе 15,6% больных.

Из признаков, характеризующих наличие ограничений в повседневной жизни, наиболее часто встречался такой признак, как невозможность стоять на коленях из-за наличия боли в коленном суставе (80,1%) и внезапное ощущение потери опоры на пораженную конечность (54,8%).

Таким образом, гонартроз у сельского населения Якутии имеет выраженную степень функциональной недостаточности, сопровождается значительным ограничением движений и болью.

**Заключение.** Результаты прове-

денного исследования могут служить в качестве основы планирования профилактической и лечебной помощи с учетом условий труда и быта сельских жителей, своевременной диагностики заболевания на ранних этапах его развития, адекватного лечения, диспансерного наблюдения и реабилитационного лечения с привлечением возможностей местных лечебниц.

*Исследование проведено в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки РФ по теме «Клинико-генетические аспекты заболеваний, характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях» (номер государственной регистрации 17.6344.2017/8.9).*

## Литература

1. Алексеева Л.И. Факторы риска при остеоартрозе / Л.И. Алексеева // Науч.-практ. ревматология. – 2000. - № 2. – С. 36-45.
2. Алексеева Л.И. Risk factors for osteoarthritis / L.I. Alekseeva // Scientific rheumatology. - 2000. - № 2. - P. 36-45.
3. Беневоленская Л. И. Эпидемиология ревматических болезней / Л. И. Беневоленская, М.М. Бржезовский. – М.: Медицина, 1988. – 235 с.
4. Benevolenskaya L.I. Epidemiology of rheumatic diseases / L.I. Benevolenskaya, M.M. Brezovsky. – M.: Medicine, 1988. – 235 p.
5. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования / Е.А. Галушко, Т.Ю. Большакова, И.Б. Виноградова [и др.] // Науч.-практ. ревматология. – 2009. – №1. – С. 11-17.
6. The structure of rheumatic diseases among the adult population of Russia according to an epidemiological study / E.A. Galushko, T.Yu. Bolshakova, I.B. Vinogradova [et al.] // Scie. - pract. rheumatology. - 2009. - №1. - P. 11-17.
7. Распространенность ревматоидного артрита в России по данным эпидемиологического исследования / Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес, Д.И. Базоркина [и др.] // Тер. архив. – 2010. – №82(5). – С. 9-14.
8. The prevalence of rheumatoid arthritis in Russia according to an epidemiological study / E.A. Galushko, Sh.F. Erdes, D.I. Bazorkina [et al.] // Ter. Archive. - 2010.- №82 (5) .- P. 9-14.
9. Заболотных И. И. Охлаждение в развитии первичного деформирующего артроза / И. И. Заболотных // Советская медицина. – 1986. – №5. – С. 75-77.
10. Zabolotnykh I.I. Cooling in the development of primary deforming arthrosis / I.I. Zabolotnykh // Soviet medicine. - 1986. - №5.- P. 75-77.
11. Заболотных И.И. О патогенезе в клинике первичного ДОА / И.И. Заболотных, В.П. Маслеников. – М., 1990. – 13 с.
12. Zabolotnykh I.I. About pathogenesis in the clinic of primary DOA / I.I. Zabolotnykh, V.P. Maslennikov. - M., 1990. - 13 p.
13. Заболотных И. И. Первичный деформирующий артроз: автореф. дис...кан. мед. наук / И.И. Заболотных. – Л., 1990. – 37 с.
14. Zabolotnykh I.I. Primary deforming arthrosis: PhD abstract / I.I. Zabolotnykh. - L., 1990. - 37 p.

Таблица 3

Особенности болевого синдрома у больных с гонартрозом

Характер боли	Определенный остеоартроз		Вероятный остеоартроз		Манифестный остеоартроз	
	n	%	n	%	n	%
Ночная боль: только при движениях или в определенном положении	9	10,5	2	2,5	11	6,6
----- даже без движений	51	59,3	57	71,2	108	65,0
Утренняя скованность или боль после вставания с постели менее 15 мин	58	67,4	59	73,7	117	70,5
более 15 мин	16	18,6	8	10,0	24	14,4
Усиление боли после стояния в течение 30 мин	55	63,9	46	57,5	101	60,8
Боль возникает при ходьбе: только после прохождения определенной дистанции	56	65,1	51	63,7	107	92,2
----- с самого начала и затем усиливается	16	18,6	21	26,3	37	22,3
Боль или дискомфорт при вставании из положения сидя	64	74,4	66	82,5	130	78,3

8. Эпидемиологические и клинические особенности заболеваний суставов у тувинцев Тоджинского района Тувинской АССР / А.В. Орлов-Морозов, Л.И. Беневоленская, Р.А. Газиян [и др.] // *Вопр. ревмат.* – 1982.- №2.- С.52-54.

Epidemiological and clinical features of joint diseases in Tuvans of the Toginsky district of the Tuva Autonomous Soviet Socialist Republic / A.V. Orlov-Morozov, L.I. Benevolenskaya, R.A. Gaziyun [et al.] // *Issues of rheum.* – 1982.- №2.- P. 52-54.

9. Протопопова Р.Н. Клинико-эпидемиологические особенности остеоартроза среди

сельских жителей Республики Саха (Якутия): автореф. дис...кан.мед.наук / Р.Н. Протопопова. – М., 2000.- 31 с.

Protopopova R.N. Clinical and epidemiological features of osteoarthritis among rural residents of the Republic of Sakha (Yakutia): PhD abstract / R.N. Protopopova. – M., 2000.- 31 p.

10. Тырылгин М.А. Истоки феноменальной жизнеспособности народа Саха / М.А. Тырылгин. – Якутск: Бичик, 2000. – 298 с.

Tyrylgin M.A. The origins of the phenomenal vitality of the Sakha people / M.A. Tyrylgin. – Yakutsk: Bichik, 2000. – 298 p.

11. Epidemiology of osteoarthritis: Zoeter-

meer study. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations / Van Saase J.L.C.M., van Romunde L.K.J., Cats A. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 1989. – 48.- 4.- P. 271- 280.

12. Spector T. Generalized osteoarthritis is a hormonally mediated disease / Spector T.D., Champion G.C. // *Ann. Rheum. Dis.* – 1989.- 48.- P. 256-261.

13. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip / Altman R., Alarcon G., Apperlouth D. [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 1991.- V.34.- N.5. – P.505 – 514.

В.Б. Никитина, О.Э. Перчаткина, М.М. Аксенов, А.К. Костин

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ НЕВРОТИЧЕСКИХ, СВЯЗАННЫХ СО СТРЕССОМ РАССТРОЙСТВ, НА ОСНОВЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.13

УДК 616.8-085.851:616-006

Определяли вклад эндокринной системы в формирование невротических, связанных со стрессом расстройств с целью выявления критериев прогноза их затяжного течения. Проведено клинико-гормональное обследование женщин с различным типом течения невротических, связанных со стрессом расстройств. Психопатологическое исследование пациентов выявило перенапряжение защитных психических механизмов, связанных с воздействием стрессовой ситуации, которое привело к срыву адаптации, нарушениям нормального функционирования и возникновению различных невротических симптомов. Выявлены гормональные критерии прогнозирования затяжного течения невротических, связанных со стрессом расстройств с формированием стойкого изменения личности на раннем этапе заболевания - на стадии расстройства приспособительных реакций.

**Ключевые слова:** невротические, связанные со стрессом расстройства, расстройство приспособительных реакций, стойкое изменение личности, кортизол, пролактин, тиреотропный гормон.

We determined the contribution of the endocrine system to the formation of neurotic, stress-related disorders in order to identify the criteria for predicting their protracted course. A comprehensive clinical-psychopathological and hormonal examination of women with various types of the course of neurotic, stress-related disorders was performed. A psychopathological study of patients showed that overexertion of protective mental mechanisms associated with the impact of a stressful situation can lead to a breakdown in adaptation, disturbances of normal functioning and the emergence of various neurotic symptoms.

We determined the hormonal criteria for predicting a protracted course of neurotic, stress-related disorders with the formation of a persistent personality changes at an early stage of the disease - at the stage of disorder of adaptive reactions.

**Keywords:** neurotic, stress-related disorders, adjustment disorders, enduring personality change, cortisol, prolactin, thyrotrophic hormone.

**Введение.** Одними из наиболее часто встречающихся и универсальных расстройств психической адаптации являются непсихотические психические расстройства, в развитии которых большую роль играют различные эндокринные и биохимические механизмы реагирования на стресс [1, 4]. Данные механизмы являются обычно не причиной срыва адаптации, а ее

следствием, поскольку не являются специфичными для того или иного стрессового фактора и направлены на достижение скорейшей компенсации [18]. Различные неблагоприятные факторы, которые могут приводить к дезадаптации, сопровождают человека на протяжении всей жизни. Однако у некоторых индивидуумов расстройства адаптации протекают остро, у других развиваются хронические формы невротических состояний. Вопрос о том, почему это происходит, остается открытым до сих пор, несмотря на многочисленные исследования в данной области. Актуальность проблемы дифференцированного прогноза типа течения таких расстройств диктуется в последнее время все большим распространением невротических, связанных

со стрессом расстройств и необходимостью улучшения качества жизни, сохранения и развития трудового потенциала населения с учетом задач и прогнозов экономического, социального и психологического развития страны. Выделение критериев отграничения начальных и затяжных форм непсихотических психических расстройств помогает выделить лиц, страдающих этими расстройствами, уже на ранних этапах заболевания, что позволяет предотвратить неблагоприятную тенденцию в динамике невротических состояний. При стрессе наблюдается увеличение уровня гормонов, которые в физиологических количествах необходимы для нормальной работы всех систем организма. Но если организм длительное время синтезирует чрез-

Томский НИМЦ РАН, НИИ психич. здоровья: **НИКИТИНА Валентина Борисовна** – д.м.н., зав. лаб., valentina08@sibmail.com, **ПЕРЧАТКИНА Ольга Эрнстовна** – к.м.н., зав. отделом, roa@antline.ru, **АКСЕНОВ Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., зав. отделением, max1957@mail.ru, **КОСТИН Алексей Константинович** – к.м.н., с.н.с., arex79@sibmail.com.

мерное количество гормонов стресса, то в нем возникают нежелательные реакции, приводящие к возникновению патологических состояний и развитию различных заболеваний. Путем дополнительного определения гормональных показателей к общемедицинским, характеризующих адаптацию организма к постоянно меняющимся условиям внешней среды, в том числе и мобилизацию организма при действии стрессогенных факторов, осуществляется дифференцированный прогноз течения непсихотических психических расстройств невротического регистра.

**Цель исследования** – определить вклад эндокринной системы в формирование невротических, связанных со стрессом расстройств с целью выявления критериев прогноза их затяжного течения.

**Материал и методы исследования.** Проведено комплексное клинико-психопатологическое и гормональное обследование 43 женщин (средний возраст  $39,43 \pm 7,23$  лет) с различным типом течения невротических, связанных со стрессом расстройств, проходившие курс стационарного лечения в первом клиническом психиатрическом отделении клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Все пациенты были обследованы с использованием разработанной на базе отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья «Клинической карты обследования больного», адаптированной к задачам настоящего исследования. Диагностическая оценка и клиническая квалификация невротических расстройств проводились врачами-психиатрами отделения пограничных состояний в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Диагностика невротозов осуществлялась с учетом принятых критериев, к которым относятся причинная связь с психотравмирующей ситуацией, невротические особенности личности, невротическая симптоматика. У 23 больных (1-я группа) было диагностировано Расстройство приспособительных реакций (F 43.2), у 20 больных (2-я группа) – Стойкое изменение личности после перенесенного психического расстройства (F 62.1). Ведущим клиническим синдромом в обеих группах был тревожно-депрессивный. Исследование с участием людей проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации ВМА. Все пациенты при поступлении в стационар дали добровольное согласие на участие в исследовании.

Изучение гормональных показателей – определение концентраций кортизола, пролактина и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови осуществляли в соответствии с инструкцией по применению наборов реактивов для иммуноферментного определения гормонов в сыворотке крови (ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия).

В качестве контроля были приняты данные гормонального статуса 32 практически здоровых женщин, не имеющих на момент обследования эндокринных заболеваний и ведущих привычный образ жизни.

При проведении статистического анализа использовали пакет STATISTICA версия 12.0 for Windows (StatSoft, Inc, USA), рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал [Q1—Q3]. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли Н-тест Краскела-Уолисса. Сравнение исследуемых выборок проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Проведенное психопатологическое исследование пациентов показало, что перенапряжение защитных психических механизмов, связанных с воздействием стрессовой ситуации может приводить к срыву адаптации, нарушениям нормального функционирования и возникновению различных невротических симптомов, входящих в диагностическую категорию F 43.2 (Расстройство приспособительных реакций). Согласно представлениям многих исследователей, общая схема развития невротических расстройств представляется следующим образом: в первые годы развития у будущего больного формируется такая структура личности, которая затрудняет контакты в социальной среде, что приводит к эмоциональному напряжению; далее на этом фоне присоединяются нарушения в соматовегетативной сфере и происходит перенапряжение адаптивных механизмов, поведение при этом определяется не столько требованиями ситуации, сколько механизмами психологической защиты. После психотравмы происходил срыв системы психологической защиты, соматовегетативного обеспечения и адаптивных механизмов. Причиной невротических расстройств являлся так называемый невротический конфликт – нарушение значимых жизненных отношений человека, восходящих к детскому возрасту и активирующихся в психотравмирующей ситуации.

По мере накопления повреждающего действия перенесенных инфекционных и/или имеющихся соматических заболеваний, различных оперативных вмешательств, стрессовых событий, вредных привычек и нездорового образа жизни, снижались «ресурсы здоровья», что являлось пусковым звеном в формировании стойких изменений личности и переходу в другую диагностическую категорию - F 62.1 (Стойкое изменение личности после перенесенного психического расстройства). При затяжном течении невротического расстройства углублялось «бегство в болезнь» и постепенно ослабевала связь клинической динамики с психогенными воздействиями [11]. При затяжном течении невротического расстройства расширялся спектр невротических симптомов, уменьшались интервалы между обострениями, исчезала волнообразность течения, психопатологические симптомы стабилизировались и с трудом поддавались обратному развитию.

От своевременности и качества оказанной помощи зависит исход заболевания: либо полное выздоровление с переходом на новый уровень адаптации, либо хронизация патологического процесса и формирование более серьезного психического заболевания, как, например, паническое расстройство, депрессия или стойкое изменение личности.

В научной литературе описаны социальные и биологические предикторы благоприятного и неблагоприятного течения невротозов. Критериями неблагоприятной динамики невротических расстройств являются: токсикоз у матери, ранние детские психологические травмы, возраст начала заболевания (старше 40 лет), наследственная отягощенность (психопатологические черты характера у родителей и алкоголизм), наличие у пациента акцентированных черт характера, наличие постоянной психотравмирующей ситуации в семье, межличностные конфликты в трудовой сфере, смешанные психогении и другие факторы [10]. Предложен способ прогнозирования течения невротических расстройств на основе гормональных показателей. Путем определения в сыворотке крови пациентов концентрации кортизола, дегидроэпандростерона сульфата (ДГЭАС), общего трийодтиронина ( $T_3$ ), свободного тироксина ( $T_4$ ) авторы прогнозируют развитие у пациента либо расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций, либо формирование диссоциативного (конверсионного, истерического) расстрой-

ства [6]. Путем вычисления коэффициентов соотношения между иммунологическими и биохимическими показателями гомеостаза разработан способ ранней диагностики неблагоприятного течения психопатологического состояния у больных с невротическими, соматоформными и невротоподобными расстройствами [8]. Ранее нами был разработан способ прогнозирования затажного течения невротических расстройств с переходом расстройства адаптации в стойкое изменение личности, основанный на определении клинических синдромов вторичной иммунной недостаточности и показателей иммунитета (уровня циркулирующих иммунных комплексов, содержания цитотоксических Т-лимфоцитов и лимфоцитов – маркеров поздней активации) [7].

Нами предложен новый способ, который расширяет арсенал известных способов прогноза затажного течения невротических расстройств и предоставляет возможность выбора с учетом имеющегося у медицинского учреждения лабораторного оснащения. Поставленная задача была решена путем определения в сыворотке крови пациентов с расстройством приспособительных реакций гормональных показателей. В таблице представлены результаты гормонального исследования здоровых лиц и пациентов с расстройством приспособительных реакций и со стойким изменением личности после перенесенного психического заболевания.

Сравнительный анализ полученных данных выявил различия между всеми обследованными группами (таблица). Наиболее значимыми особенностями в группе пациентов со стойким изменением личности по сравнению с пациентами с расстройством приспособительных реакций являются более высокие значения концентраций кортизола (771,23 [506,59–867,18] нмоль/л и 547,77 [485,18–657,44] нмоль/л соответственно;  $p=0,0422$ ), пролактина (767,01 [440,20–1115,92] мМЕ/л и 322,74 [166,99–615,92] мМЕ/л соответственно;  $p=0,0151$ ) и более низкое значение концентрации тиреотропного гормона – ТТГ (0,93 [0,60–1,57] мкМЕ/мл и 2,63 [1,59–3,18] мкМЕ/мл соответственно;  $p=0,0001$ ).

Статистическая значимость различий между гормональными показателями, представленных в таблице, подтверждена тестом Краскела-Уоллиса: для кортизола [ $H=23,45232$ ;  $p=0,0000$ ], пролактина [ $H=9,28387$ ;  $p=0,0096$ ] и ТТГ [ $H=27,25318$ ;  $p=0,0000$ ].

Выбор гормонов кортизола, пролактина и ТТГ в качестве прогностических критериев затажного течения невротических, связанных со стрессом расстройств на начальном этапе заболевания вызван следующими факторами. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная системы, находящиеся под контролем высших отделов мозга, основные системы, которые реализуют все изменения в организме в условиях стресса [17]. Одним из самых главных гормонов стресса, бесспорно, является кортизол. Его действие вызывает различные физиологические, когнитивные и поведенческие изменения в организме человека, которые имеют решающее значение для успешной адаптации к стрессу [2, 14]. Пролактин принимает активное участие в формировании адаптивных реакций, возникающих при действии на организм различных экстремальных факторов. Регулируя психические функции, пролактин влияет на поведенческие реакции организма [15, 16]. Открытым остается вопрос по поводу продукции тиреотропного гормона гипофиза и функциональной активности щитовидной железы при стрессе. Большинство авторов считают, что при стрессе функция щитовидной железы ингибируется, и связывают это с действием гипоталамо-гипофизарной системы, а именно с подавлением секреции ТТГ под влиянием высоких концентраций адренокортикотропного гормона [5, 12]. По мнению других исследователей, при формировании ответа на стресс происходит усиление секреции тиреотропного гормона и повышение функции щитовидной железы по схеме: кора – гипоталамус – выделение

тиреолиберина – передняя доля гипофиза – выделение тиреотропного гормона – щитовидная железа – выделение тиреоидных гормонов щитовидной железы [3, 13].

На основе полученных данных нами предложен способ прогнозирования на раннем этапе невротических, связанных со стрессом расстройств, их затажного течения с формированием стойкого изменения личности путем определения в сыворотке крови у пациентов с расстройством приспособительных реакций гормональных показателей. В группе с расстройством приспособительных реакций первоначальная невротизация почвы происходила в условиях повседневных семейных неурядиц и подготавливала условия для последующего развития невроза. Гормональные показатели в этой группе незначительно отличались от таковых в группе здоровых лиц. Под влиянием улучшения микросоциальной обстановки, интенсивной психотерапевтической работы наблюдалась полная регрессионная динамика невротической симптоматики и отчетливая гармонизация личностного реагирования.

Ранее было установлено сложное взаимодействие психогенного и эндокринного звеньев в развитии затажных форм невротических состояний. Длительная психогенная травматизация часто приводила к органическим изменениям соматических функций, т. е. функциональные изменения переходили в органические. При массивном воздействии психогений наблюдалась трансформация основной невротической симптоматики, появлялись смешанные симптомы: астено-депрессивные, астено-ипохондрические, об-

#### Гормональные показатели обследованных групп пациентов и здоровых лиц

Показатель	Обследуемая группа (Ме [Q1-Q3])			$P_2$
	Здоровые лица (n=32)	Пациенты с расстройством приспособительных реакций (n=23)	Пациенты со стойким изменением личности (n=20)	
Кортизол, нмоль/л	398,76 [339,38–589,25]	547,77 [485,18–657,44] $p_1=0,0016$	771,23 [506,59–867,18] $p_1=0,0001$	0,0422
Пролактин, мМЕ/л	250,46 [186,63–373,50]	322,74 [166,99–615,92] $p_1=0,1918$	767,01 [440,20–1115,92] $p_1=0,0003$	0,0151
ТТГ, мкМЕ/мл	1,91 [1,63–2,69]	2,63 [1,59–3,18] $p_1=1,8403$	0,93 [0,60–1,57] $p_1=0,0001$	0,0001

Примечание.  $p_1$  - достоверность различий по отношению к здоровым лицам;  $p_2$  - достоверность различий между группами пациентов.

сессивно-фобические. При затяжном течении невроза постепенно формировалось стойкое изменение личности, углубление «бегства в болезнь», постепенно ослабевали связи клинической динамики с психогенными воздействиями. Данная динамика сопровождалась выраженными отклонениями от нормы в гормональном статусе. При одновременном высоком содержании концентраций кортизола и пролактина и низкой концентрации тиреотропного гормона можно прогнозировать возможность затяжного течения заболевания с формированием стойкого изменения личности. На данный способ получен патент на изобретение [9]. Предлагаемый способ апробирован на 16 больных, прост в осуществлении и может быть реализован в учреждениях здравоохранения и медицины.

**Заключение.** Наряду с общеклиническими показателями, определение концентрации кортизола, пролактина и тиреотропного гормона позволяет прогнозировать затяжное течение невротических, связанных со стрессом расстройств с формированием стойкого изменения личности на раннем этапе заболевания – на стадии расстройства приспособительных реакций. Полученные данные расширяют арсенал биомаркеров прогнозирования течения невротических расстройств на более ранних этапах заболевания, помогают разработать комплексные методы лечения, укрепить нарушенную систему адаптации и оказать влияние на все составляющие невротического расстройства. Преимущество разработанного способа заключается в том, что он позволяет сократить количество дней нетрудоспособности, проведенных пациентом в стационаре, за счет оказания адекватной своевременной медицинской помощи на основе выявления дополнительно к клиническим лабораторным показателям, имеющим объективный характер.

## Литература

1. Баевский Р.М. Проблема здоровья и нормы: точка зрения физиолога / Р.М. Баевский // Клиническая медицина. – 2000. – № 4. – С. 59–64.
2. Baevskij R.M. Problem of health and norm: point of view of a physiologist / R.M. Baevskij // Clinical Medicine. – 2000. – № 4. – P. 59–64.
3. Козлов А.И. Кортизол как маркер стресса / А.И. Козлов, М.А. Козлова // Физиология человека. – 2014. – № 2. – С. 123–136.
4. Kozlov A.I. Cortisol as a marker of stress / A.I. Kozlov, M.A. Kozlova // Human Physiology. – 2014. – № 2. – P. 123–136.
5. Кубасов Р.В. Клинико-лабораторные осо-

бенности секреторной функции тиреоидного звена регуляции у лиц опасных профессий / Р.В. Кубасов, А.М. Иванов, Ю.Е. Барачевский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 2. – С. 103–107.

Kubasov R.V. The clinical laboratory characteristics of secretory function of thyroidal chain of regulation in individuals of dangerous professions / R.V. Kubasov, A.M. Ivanov, Ju.E. Barachevskij // Clinical Laboratory Diagnostics. – 2017. – № 2. – P. 103–107.

4. Малов Ю.С. Пропедевтика внутренних болезней: уч. пособие для вузов / Ю.С. Малов. – СПб.: Изд-во СпецЛит, 2003. – 303 с.

Malov Ju.S. Preliminary study of internal diseases. Manual for Graduate Students / Ju.S. Malov. – Saint-Petersburg: Speclit, 2003. – 303 p.

5. Надольник Л.И. Стресс и щитовидная железа / Л.И. Надольник // Биомедицинская химия. – 2010. – № 4. – С. 443–456.

Nadol'nik L.I. Stress and thyroid gland / L.I. Nadol'nik // Biomedical Chemistry. – 2010. – № 4. – P. 443–456.

6. Пат. 2356059 Российская Федерация, МПК G01N 33/78. Способ прогнозирования течения невротических расстройств / Иванова С. А., Гуткевич Е.В., Семке В.Я., Вялова Н.М., Рядовая Л.А., Епанчинцева Е.М., Перчаткина О.Э. Заявитель и патентообладатель Государственное учреждение Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН). – № 2007142885/15; заявл. 19.11.2007; опубл. 20.05.2009, Бюл. № 14. – 9 с.

Pat. 2356059 Russian Federation, Int. Cl. G01N 33/78. Method of prognosis of clinic course of neurotic disorders [Tekst] / Ivanova S.A., Gutkevich E.V., Semke V.Ja., Vjalova N.M., Rjadovaja L.A., Epanchiniceva E.M., Perchatkina O.Je. Proprietor: State institution Scientific Research Institute of Mental Health of the Tomsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (GU NII PZ TNTs SO RAMN). – № 2007142885/15; application: 19.11.2007; publication: 20.05.2009, Bull. № 14. – 9 p.

7. Пат. 2421727 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ прогнозирования затяжного течения невротических расстройств / Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Лебедева В.Ф., Мальцева С.Н. Заявитель и патентообладатель Научно-исследовательский институт психического здоровья Сибирского отделения РАМН. – № 2009143442/14; заявл. 24.11.2009; опубл. 20.06.2011, Бюл. № 17. – 10 с.

Pat. 2421727 Russian Federation, Int. Cl. G01N 33/48. Method for prediction of chronic course of neurotic disorders [Tekst] / Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Lebedeva V.F., Mal'ceva S.N. Proprietor: Institution of the Russian Academy Medical Sciences Research Institute of Mental Health of the Siberian branch of RAMS. – № 2009143442/14; application: 24.11.2009; publication: 20.06.2011, Bull. № 17. – 10 p.

8. Пат. 2427841 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ ранней диагностики течения и исхода невротических, связанных со стрессом, соматоформных и неврозоподобных расстройств / Положий Б.С., Вернекина Н.С. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского» (ФГУ «ГНЦССП Росздрава»). – № 2009128933/15; заявл. 28.07.2009; опубл. 27.08.2011, Бюл. № 24. – 15 с.

Pat. 2427841 Russian Federation, Int. Cl. G01N 33/53. A method for early diagnosis of the course and outcome of neurotic, stress-related, somatoform and neurosis-like disorders / Polozhij B.S., Vernekina N.S. Proprietor: Federal State Institution "State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry named after V.P. Serbsky" (FGU "GNTSSSP Roszdrav"). – № 2009128933/15; application: 28.07.2009; publication: 27.08.2011, Bull. № 24. – 15 p.

9. Пат. 2613111 Российская Федерация, МПК G01N 33/74. Способ прогнозирования течения невротических, связанных со стрессом расстройств / Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Рудницкий В.А., Перчаткина О.Э., Лебедева В.Ф., Бохан Н.А. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт психического здоровья». – № 2015149164; заявл. 16.11.2015; опубл. 15.03.2017, Бюл. № 8. – 10 с.

Pat. 2613111 Russian Federation, Int. Cl. G01N 33/74. Method of predicting course of neurotic stress-associated disorders [Tekst] / Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Rudnickij V.A., Perchatkina O.Je., Lebedeva V.F., Bohan N.A. Proprietor: Federal State Budget Scientific Institution "Research Institute of Mental Health". – № 2015149164; application: 16.11.2015; publication: 15.03.2017, Bull. № 8. – 10 p.

10. Сарсембаев К.Т. Биологические и социальные корреляты благоприятного и неблагоприятного течения неврозов / К.Т. Сарсембаев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 5. – С. 66–70.

Sarsembaev K.T. Biological and social correlates of favorable and unfavorable course of neuroses / K.T. Sarsembaev // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2003. – № 5. – P. 66–70.

11. Яковлева А.Л. Соотношение социальной адаптации и тяжести текущей депрессии у пациентов с коморбидными аффективными и личностными расстройствами / А.Л. Яковлева, Г.Г. Симуткин // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – № 1. – С. 15–18.

Jakovleva A.L. Correlation of social adaptation and severity of current depression in patients with comorbid affective and personality disorders / A.L. Jakovleva, G.G. Simutkin // Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. – 2016. – № 1. – P. 15–18.

12. Stein E.J. Chronic mild stress induces wide-spread decreases in thyroid hormone  $\alpha 1$  receptor mRNA levels in brain-Reversal by imipramine / E.J. Stein, N.G. da Silveira Filho, D.C. Machado et al. // Psychoneuroendocrinol. – 2009. – Vol. 34. – № 2. – P. 281–286. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.09.005.

13. Sun Q. Effects of forced swimming stress on thyroid function, pituitary thyroid-stimulating hormone and hypothalamus thyrotropin releasing hormone expression in adrenalectomy Wistar rats / Q. Sun, A. Liu, Y. Ma et al. // Exp. Ther. Med. – 2016. – Vol. 12. – № 5. – P. 3167–3174. DOI: 10.3892/etm.2016.3790.

14. Erickson K. Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states / K. Erickson, W. Drevets, J. Schulkin // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2003. – Vol 27. – № 3. – P. 233–246. DOI: 10.1016/s0149-7634(03)00033-2.

15. La10.3109/10253890.2015.1067678.

18. Wichers M.C. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression / M.C. Wichers, M. Maes // J. Psychiatry Neurosci. – 2004. – Vol. 29. – № 4. – P. 11–17.

## ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

О.В. Долгих, Т.С. Уланова, И.Н. Аликина, Ю.А. Челакова,  
Т.В. Нурисламова

## ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ НИТРАТНОЙ ГЕОХИМИЧЕСКОЙ ПРОВИНЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.14

УДК 611/612:616.097

Проведена оценка иммунологического и генетического статуса детского населения в условиях избыточного поступления нитратов с питьевой водой в биогеохимической провинции Пермского края.

Установлены изменения клеточного звена иммунитета (угнетение Т-клеточных рецепторов CD95<sup>+</sup> и внутриклеточных белков Bcl2), дефицит ТТГ, увеличение экспрессии онкомаркеров, ассоциированные с ростом концентрации N-нитрозодиметиламина в крови, достоверные как по отношению к референтному уровню, так и к группе сравнения. Выявлено повышение специфического IgG к N-нитрозодиметиламину ( $p < 0,05$ ). Результаты изучения частоты полиморфизма генов выявили его особенности у детей нитратной провинции по критерию минорного аллеля генов: *MTHFR*, *PPARA*, *CPOX*, *CYP1A2*, *BRCA1*, характеризующих вероятность возникновения нарушений процессов детоксикации и контроллинга онкопролиферации.

**Ключевые слова:** клеточный иммунитет, генетический полиморфизм, ген *BRCA1* rs3950989, N-нитрозоамины.

The authors assessed immunological and genetic status of children under excessive intake of nitrates with drinking water in a particular biogeochemical province of Perm region.

The changes in cellular component of the immune system (inhibition of T-cell receptors CD95<sup>+</sup> and intracellular proteins Bcl2), TH deficiency, the increased expression of tumor markers associated with the growth in N-nitrosodimethylamine concentration in the blood, significant both in relation to the reference level and the comparison group were found. An increase in specific IgG to N-nitrosodimethylamine ( $p < 0.05$ ) was detected. The study results of the gene polymorphism frequency revealed its features in children of nitrate province according to the criterion of minor allele of genes: *MTHFR*, *PPARA*, *CPOX*, *CYP1A2*, *BRCA1*, which characterize the eventual violations of detoxification and cancer proliferation functions.

**Keywords:** cell-mediated immunity, a genetic polymorphism, *BRCA1* gene rs3950989, N-nitrosamines.

**Введение.** При длительном воздействии различных токсических веществ в концентрациях, не вызывающих внешне обнаруживаемого эффекта, выявляются скрытые изменения ряда физиологических, нейрорегуляторных, иммунологических и биохимических показателей функции отдельных органов и систем. К таким веществам относятся нитраты и их метаболиты – N-нитрозоамины. N-нитрозодиэтиламин (НДМА) относится к классу супермутагенов, обладает высокой токсичностью, тератогенным и эмбриотропным действием, способствует росту злокачественных опухолей, является слабым аллергеном и обладает иммунодепрессивным действием [1]. Поступление нитратов

в организм может приводить к эндогенному нитрозированию и образованию N-нитрозоаминов, которые являются весьма вероятным канцерогенным фактором для человека (группа 2A) [3,5]. Метаболизм N-нитрозоаминов микросомальной системой окисления с помощью цитохрома P-450 приводит к образованию иона метилдиазония (прямой канцероген), который способен метилировать ДНК клеток, индуцируя возникновение злокачественных опухолей лёгких, желудка, пищевода, печени и почек. Актуальным остается выбор индикаторов/маркеров, способных дать оценку взаимосвязей между биологической системой и потенциально опасными химическими факторами [1,4].

**Материалы и методы исследования.** Объектами исследований являлись дети в возрасте 4–8 лет ( $n=111$ ): 57 чел. (группа наблюдения), проживающих в условиях повышенного содержания нитратов (превышение гигиенического норматива в 1,1 раза) в воде, используемой для питьевых целей, и 54 чел. (группа сравнения), проживающих на территории относительного санитарно-эпидемиологического благополучия (вода с нормативным содержанием нитратов). Дети посещали детские дошкольные образовательные

учреждения на территории Пермского края.

Оценка содержания N-нитрозодиметиламина в пробах питьевой воды выполнена газохроматографическим методом с использованием термодетектора. Методика позволяет выполнять определение N-нитрозодиметиламина в питьевой воде в диапазоне концентраций 0,005–0,1 мг/дм<sup>3</sup> с погрешностью  $\pm 20$  % при доверительной вероятности 0,95. Исследование крови на содержание N-нитрозоаминов выполняли хромато-масс-спектрометрическим методом. Диапазон измеряемых концентраций N-нитрозоаминов составил от 0,002 до 0,1 мг/дм<sup>3</sup> с погрешностью  $\pm 27$  % при доверительной вероятности 0,95.

Проведённое обследование детей включало в себя изучение маркеров клеточной дифференцировки (CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>), определение уровня экспрессии белков, контролирующих процесс апоптоза – p53 и поверхностную экспрессию рецептора к фактору некроза опухоли (TNFR), методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре FACSCalibur с использованием соответствующих MKAT («BD», USA) и одновременным проведением процедуры отрицательного изотипического контроля. Идентифи-

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь: **ДОЛГИХ Олег Владимирович** – д.м.н., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-4860-3145, **УЛАНОВА Татьяна Сергеевна** – д.м.н., зав. отделом, ORCID: 0000-0002-9238-5598, **АЛИКИНА Инга Николаевна** – м.н.с., ORCID: 0000-0002-2057-9828, **ЧЕЛАКОВА Юлия Александровна** – м.н.с., ORCID: 0000-0002-9421-6536, **НУРИСЛАМОВА Татьяна Валентиновна** – д.м.н., зав. лаб., ORCID: 0000-0002-2344-3037.

кация медиатора межклеточной иммунной регуляции фактора некроза опухоли (ФНО) и показателей пролиферативных реакций карцино-эмбрионального антигена (КЭА) и СА 199 проводилась методом иммуноферментного анализа на анализаторе «E<sub>l</sub>808IU».

У всех обследуемых были изучены полиморфизм (SNP) генов *CYP1A1\_3*, *MTHFR*, *CPOX*, *SULT1A1*, *SOD*, система генов пероксисом *PPAR*, *FAS*, *FOXP3*, *VEGF*, *APO-E*, *NO-синтаза*, *MMP9*, *p53*, *NR3C1*. Генетический материал был выделен из периферической крови с помощью набора для экстракции ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» (НекстБио, Россия). Полиморфизм генотипировали с использованием наборов «SNP-скрин» (Синтол, Россия) на приборе CFX96 Real Time System. Оценка частот полиморфизмов генов на соответствие произведена по равновесию Харди-Вайнберга. Анализ средних показателей относительно нормальных уровней представлен на диаграммах в виде  $\bar{x} \pm SE$ . Значимыми считались результаты с уровнем  $p < 0,05$ . Для парных сравнений также использовалась поправка Бонферрони, устанавливающая уровень значимости  $p < 0,008$  (менее 1%).

**Результаты и обсуждение.** Установлены повышенные уровни содержания нитратов и N-нитрозодиметиламина в воде (соответственно в 4,7 раза и 2,5 раза) по отношению к территории сравнения (табл. 1). Установлено, что длительная экспозиция нитратами и N-нитрозодиметиламином с питьевой водой при содержании их в диапазоне концентраций 45-51,7 и 0,01-0,016 мг/дм<sup>3</sup> соответственно формирует повышение концентрации в крови детей группы наблюдения N-нитрозодиметиламина в 1,5 раза (0,0045±0,0014 мг/дм<sup>3</sup>) относительно

детей группы сравнения (0,003±0,0009 мг/дм<sup>3</sup>). Химический анализ позволил определить в моче детей группы наблюдения нитраты на уровне 66,6 мг/дм<sup>3</sup>, что в 1,5 раза выше, чем в моче детей группы сравнения (43,7 мг/дм<sup>3</sup>).

Установлен достоверно сниженный по отношению к норме уровень мембранного активационного маркера CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> (у 100% детей), транскрипционного фактора p53 (у 87% детей) и рецептора TNFR (у 100,0% детей), отвечающих за апоптоз ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Использование методического приема оценки отношения шансов изменения иммунологических тестов при возрастании концентрации контаминантов в биологических средах позволило установить достоверное ( $p < 0,05$ ) понижение CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> при увеличении концентрации N-нитрозодиметиламина в крови ( $R^2=0,91$ , при  $p < 0,05$ ). Достоверно снижено в 3 раза, по отношению к контрольной группе, содержание фактора некроза опухоли. Повышенный уровень фетального белка СА 199 зафиксирован в сыворотке крови у 2 % детей, проживающих на территории наблюдения. Установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение концентрации СА 199, КЭА при увеличении концентрации N-нитрозодиметиламина в крови ( $R^2=0,74$  при  $p < 0,05$ ). Показан высокий уровень специфической сенсибилизации к N-нитрозодиметиламину по критерию IgG (93% обследованных группы наблюдения,  $p < 0,05$ ) с достоверным различием с группой сравнения (превышение в 2,2 раза,  $p < 0,05$ ).

Результаты генетического анализа позволили выявить ключевые гены, частота полиморфизмов которых достоверно отличалась от средней по региону распространенности полиморфных отклонений (табл. 3). Изменен полиморфизм генов детоксикации и

оксигенации: ген метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR*, а также гены пролифератора пероксисом (*PPARA*, *PPARG*, *PPARGC1A*), связанные со 2-й фазой детоксикации ксенобиотиков – конъюгацией (частота мутантного аллеля превышала аналогичную в группе контроля более чем в 1,5 раза).

Увеличение частоты аллеля Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* rs1801133) и частоты аллеля А гена онкопролиферации *BRCA1* rs3950989, а также повышенная в 1,5–2,0 раза частота встречаемости вариантных аллелей генов металлопротеиназы 9 (*MMP9* rs17576), цитохрома (*CYP1A2* rs2069522), копропорфириногенаксидазы (*CPOX* rs1131857) в группе детей, потребляющих воду с повышенным содержанием нитратов, характеризуют их как группу риска развития процессов, ассоциированных с фолатным циклом, обменом гомоцистеина и коллагена (нарушение функции эндотелия сосудов), детоксикацией и метаболизмом гаптен, онкологическими процессами.

Повышенная частота встречаемости минорного аллеля гена фермента *BRCA1* rs3950989 достоверно ассоциирована с дефицитом уровня фактора некроза опухоли (TNFR), что указывает на формирование дополнительных факторов риска канцерогенеза в условиях геохимической провинции (табл. 3).

По результатам выполненных исследований можно предположить, что в условиях хронической экспозиции нитратами в концентрациях, не вызывающих острые эффекты, выявляются скрытые изменения иммунологических и биохимических показателей, ассоциированных с полиморфным генетическим фоном. Проведенными на примере Пермского края исследованиями подтверждено, что поступающие с водой избыточные концентрации нитратов, метаболизируясь до N-нитрозаминов на фоне измененного генетического фона, запускают иммуноопосредованный механизм пролиферативных сдвигов в гомеостазе, которые характеризуются дисбалансом мембранных и транскрипционных факторов апоптоза.

**Заключение.** Установлено, что длительная экспозиция нитратами с питьевой водой в диапазоне концентраций 45-51,7 мг/дм<sup>3</sup> и N-НДМА при содержании 0,01-0,016 мг/дм<sup>3</sup> формирует повышенные в 1,5 раза концентрации N-НДМА в крови детей экспонированной группы (0,0045±0,0014 мг/дм<sup>3</sup>) относительно детей группы сравнения (0,003±0,0009 мг/дм<sup>3</sup>). Наблюдалась

Таблица 1

Содержание нитратов в воде и моче, N-нитрозодиметиламина в крови детей групп сравнения и наблюдения (разовые концентрации нитратов и N-нитрозодиметиламина в питьевой воде за весенне-летний период, n=95)

Питьевая вода, мг/дм <sup>3</sup> ( $P \leq 0,005$ )			
концентрация нитратов		концентрация N-нитрозодиметиламина	
ПДК=45 мг/дм <sup>3</sup>		ПДК=0,01 мг/дм <sup>3</sup>	
Среднее арифметическое			
группа сравнения	группа наблюдения	группа сравнения	группа наблюдения
10,9±2,7	51,7±12,92	0,0065±0,001	0,016±0,003
Биологические среды, мг/дм <sup>3</sup>			
концентрация нитратов в моче		концентрация N-нитрозодиметиламина в крови	
Медиана		Среднее арифметическое	
группа сравнения	группа наблюдения	группа сравнения	группа наблюдения
43,7	66,6	0,003±0,0009	0,0045±0,0014

Таблица 2

## Показатели иммунитета у детей в условиях экспозиции нитратами (Пермский край)

Показатель	Норма	Группа наблюдения, $M \pm m$	Группа сравнения, $M \pm m$
CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> - лимфоциты, отн., %	15-25	7,65±1,07*/**	12,833±2,28
p53, %	1,2-1,8	0,324±0,11*	0,522±0,10
TNFR, %	1-1,5	0,514±0,187**	1,418±0,301
CA-19-9, единиц/см <sup>3</sup>	0-35	18,07±2,2**	10,06±3,20
КЭА (карцино-эмбрион. антиген), нг/см <sup>3</sup>	0-2,9	6,35±0,08**	1,001±0,17
Фактор некроза опухолей, пг/см <sup>3</sup>	0-6	2,824±1,43**	8,199±3,85
Специфический IgG к нитрозодиметиламину, у.е.	0-0,1	0,176±0,033**	0,115±0,022

\* Разница достоверна относительно референтного уровня ( $p < 0,05$ ).

\*\* Разница достоверна относительно группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Особенности генетического полиморфизма в условиях техногенного воздействия - ген *BRCA1*, ассоциированный с экспрессией TNFR

Ген <i>BRCA1</i> / ответ TNFR				
генотип	группа	n	X (s.e)	OR (CI 95%)
G/G	Контроль	10	0,97(0,31)	0,00
G/A		12	0,77(0,16)	-0,17(-1,22-0,87)
A/A		6	1,61(0,35)	0,60(-0,66-1,86)
G/G	Исследуемая группа	14	2,34(0,29)	0,00
G/A		30	1,20(0,28)	-1,16(-1,96-0,37)
A/A		8	0,98(0,49)	-1,38(-2,46-0,30)

достоверная гиперпродукция специфического IgG к N-НДМА ( $p < 0,05$ ) как по отношению к референтному значению, так и по отношению к группе сравнения. Установлены изменения клеточного звена иммунитета: угнетение T-клеточных рецепторов CD3CD95<sup>+</sup> транскрипционного фактора p53 и рецептора TNFR, увеличение экспрессии онкомаркеров, ассоциированной с ростом концентрации N-НДМА в крови, достоверные по отношению к рефе-

рентному уровню и группе сравнения. Результаты анализа полиморфизма генов выявили избыточную частотность минорного аллеля гена МТГФР (*MTHFR*), генов пролифератора пероксисом *PPARA* и первой фазы детоксикации копропорфириногенаксидазы (*CPOX*) и цитохрома (*CYP1A2*), онкопролиферации (*BRCA1*), характеризующих генетические полиморфные варианты дисбаланса процессов метаболизма. Повышение у контами-

нированных N-НДМА детей частоты встречаемости минорного аллеля гена фермента *BRCA1* rs3950989 достоверно ( $p = 0,016$ ) ассоциировано с дефицитом уровня фактора некроза опухоли (TNFR), что указывает на формирование дополнительных факторов риска процессов канцерогенеза в условиях нитратной геохимической провинции. А условия хронической экспозиции нитратами в концентрациях, не вызывающих острые эффекты, выявляют скрытые изменения иммунологических и биохимических показателей, ассоциированных с полиморфным генетическим фоном.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Нитраты и нитриты. Влияние на организм человека. [Электронный ресурс].-2009. URL: [http://prodobavki.com/modules.php?article\\_id=96&name=articles](http://prodobavki.com/modules.php?article_id=96&name=articles)
2. Nitrates and nitrites. Influence on the human body [Electronic resource.]-2009.URL: [http://prodobavki.com/modules.php?article\\_id=96&name=articles](http://prodobavki.com/modules.php?article_id=96&name=articles).
3. Особенности иммунной и генетической дезадаптации у детей в условиях избыточной гаптенной нагрузки / О.В. Долгих, Н.В. Зайцева, К.П. Лужецкий [и др.] // Российский иммунологический журнал. 2014; 8(3): 299-302
4. Peculiarities of immune and genetic disadaptation in children under excess haptenic load / O.V. Dolgikh, N.V. Zaitseva, K.P. Luzhetskiy [et al.] // Rossijskij immunologicheskij zhurnal. – 2014. – №8 (3). – P. 299-302.
5. Calderon R. The epidemiology of chemical contaminants of drinking water / R. Calderon // Food and Chemical Toxicology. 2000; 38: 13-20. DOI: 10.1016 / S0278-6915 (99) 00133-7.
6. Duramad P. Holland N.T. Biomarkers of immunotoxicity for environmental and public health research / P. Duramad, N.T. Holland. Int. J. Environ. Res. Public Health.2011; 8 (5): 1388-1401.
7. The emerging biology of the nitrite anion / M.T. Gladwin, A.N. Schechter, D.B. Kim-Shapiro [et al.] // Nature chemical biology. 2005; 1: 308-314.

С.В. Супрун, О.Н. Морозова, В.К. Козлов, О.А. Лебедько

## ОСОБЕННОСТИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ПРИ АНЕМИЯХ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.15

УДК 618.3-03-06:576.8.095.337/338

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование женщин во время и вне беременности, проживающих в условиях Приамурья с низким содержанием I, Se, повышенным содержанием Mn, Fe, Zn и дисбалансом других микроэлементов в окружающей среде. У всех наблюдаемых женщин выявлены повышение Cu в сыворотке и снижение в форменных элементах крови. При анемиях независимо от уровня Fe отмечались снижение Co, Se в сыворотке и повышение Mn в клетках крови. Определены отличительные особенности микроэлементного статуса для железодефицитных анемий – это повышение Mn в сыворотке крови; для железонасыщенных анемий – повышение в сыворотке Li, в форменных элементах – Li и Co.

**Ключевые слова:** беременные женщины, микроэлементы, анемия.

A comprehensive clinical and laboratory research of women from the Amur region was carried on during and after their pregnancy. The environment in the Amur region is characterized by low level of I, Se, high content of Mn, Fe, Zn and an imbalance of other trace elements. Research showed an increased amount of Cu in serum and decreased amount of Cu in blood cells. In anemia, regardless of the level of Fe, there was a decrease in Co, Se in serum and an increase in Mn in blood cells. The distinctive features of microelement status for iron deficiency anemia – an increased Mn in blood serum; for iron-saturated anemia – increased Li in serum, increased Li and Co in blood cells were determined.

**Keywords:** pregnant women, trace elements, anemia.

**Введение.** Вследствие быстрого роста плода и плаценты в организме матери происходят многочисленные метаболические изменения, которые являются более выраженными, чем в любом другом периоде жизни женщины. Механизмы адаптивной перестройки при беременности закономерно касаются и микроэлементного гомеостаза. К наиболее «древнему» микроэлементозу относится дефицит железа [2], основная функция которого заключается в переносе кислорода и участии во многих окислительно-восстановительных процессах. Одним из следствий нарушения гомеостаза Fe является железодефицитная анемия (ЖДА). Около 41,8% беременных во всем мире страдают анемией, половина из которых носит железодефицитный характер [11]. Однако анемия – это проявление недостатка и дисбаланса многих микро- и макронутриентов в организме, других причин (генетических, биогеохимических и др.), влияющих на здоровье матери до беременности, течение беременности и полноценное вынашивание ребенка. Нарушения микроэлементного статуса во время беременности имеют долгосрочные последствия [1, 3, 4, 6-9]. Несмотря на

большое количество исследований по изучению патогенетических механизмов, диагностики и лечения анемий, многие вопросы остаются неясными [10], особенно группа состояний со сниженным гемоглобином при нормальных показателях железа.

**Цель работы:** оценить микроэлементный статус крови у беременных женщин Приамурья в зависимости от содержания железа на ранних сроках гестации для обоснования дополнительной коррекции дисбалансных нарушений.

**Материалы и методы исследования.** Работа основана на результатах комплексного клинико-лабораторного обследования 377 беременных женщин на ранних сроках гестации и 31 женщины репродуктивного возраста вне беременности, проживающих на территории Приамурья, в соответствии с действующими медико-экономическими стандартами [5] при наличии информированного согласия на проведение диагностических исследований.

В основу формирования групп были взяты показатели содержания Fe – одного из основных микроэлементов (по ферритину и сывороточному железу) и уровень гемоглобина (Hb), в состав которого входит данный элемент для переноса кислорода.

Сформированы 4 группы женщин: вне беременности (n=31), беременные группы сравнения с нормальным Hb (n=177), беременные со сниженным Hb без дефицита Fe (n=102) — железонасыщенная, сидероахрестическая анемия (САА), беременные со сниженным Hb и дефицитом Fe (n=98) – железодефицитная анемия (ЖДА).

Определение Hb, ферритина и сывороточного железа проводилось стандартными аппаратными методами. Микроэлементный статус пациенток оценивался методом атомно-абсорбционного анализа сыворотки и форменных элементов крови (Cu, Co, Mn, Se, Li) на спектрофотометре Hitachi Z900 с соблюдением пробоподготовки. Статистическая обработка и оценка полученных данных проводились с использованием программных средств пакета "Statistica" (версия 10), вычислением основных описательных характеристик, достоверности различий и корреляционных взаимосвязей в группах с точностью  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Сравнительный анализ полученных результатов обследования беременных женщин соответственно поставленной цели и дизайна исследования представлен в таблице.

Содержание меди (Cu) в сыворотке крови у женщин Приамурья вне беременности находилось в пределах принятой нормы (11-24 мкмоль/л), в форменных элементах с учетом статистических колебаний (норма 14-24 мкмоль/л) – в 2-3 раза ниже. У беременных женщин группы сравнения содержание Cu в сыворотке соответствовало верхней границе нормы референтных значений (23,49±0,62 мкмоль/л), но в сравнении с показателями женщин вне беременности (16,43±1,71 мкмоль/л) результаты были достоверно выше ( $p < 0,001$ ). При анемических состояниях, как при САА (26,27±0,755 мкмоль/л,  $p < 0,01$ ), так и при ЖДА (27,12±0,758 мкмоль/л,  $p < 0,001$ ), содержание Cu в сыворотке

Хабаровский филиал ДНЦ ФПД – НИИ-ОМид: СУПРУН Стефания Викторовна – д.м.н., гл.н.с., evg-suprun@yandex.ru, orcid.org/0000-0001-6724-3654, МОРОЗОВА Ольга Николаевна – м.н.с., orcid.org/0000-0003-0355-6963, КОЗЛОВ Владимир Кириллович – чл.-корр. РАН, д.м.н., гл.н.с., orcid.org/0000-0001-9978-1043, ЛЕБЕДЬКО Ольга Антоновна – д.м.н., директор, зав. лаб., orcid.org/0000-0002-8855-7422.

**Содержание микроэлементов в крови женщин Приамурья  
(с – сыворотка, фор.эл. – форменные элементы)**

Микро-элементы, (мкмоль/л)	Нормальное содержание Fe			Дефицит Fe
	вне беременности	беременные женщины		
		(n=31)	группа сравнения (n=177)	САА (n=102)
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Cu <sub>c</sub>	16,43±1,71	23,49±0,62***	26,27±0,755**/°	27,12±0,758***/°
Cu <sub>фор.эл.</sub>	6,78±0,57	6,67±0,288	7,40±0,483	6,56±0,287
Co <sub>c</sub>	0,27±0,02	0,27±0,013	0,17±0,021***/°	0,13±0,018***/°
Co <sub>фор.эл.</sub>	0,97±0,05	1,03±0,047	1,45±0,128***/°	1,12±0,091
Mn <sub>c</sub>	0,26±0,02	0,30±0,018	0,37±0,045	0,43±0,073**/°
Mn <sub>фор.эл.</sub>	1,14±0,08	1,12±0,05	1,57±0,142***/°	1,70±0,139***/°
Se <sub>c</sub>	0,99±0,12	0,92±0,078	1,02±0,099	1,0±0,1
Se <sub>фор.эл.</sub>	1,52±0,19	1,66±0,22	0,55±0,081***/°	0,51±0,066***/°
Li <sub>c</sub>	0,17±0,06	0,22±0,038	0,47±0,099**/°	0,16±0,035
Li <sub>фор.эл.</sub>	1,61±0,06	1,45±0,04	1,82±0,18**/°	1,52±0,068

Примечание. Различия показателей с группой вне беременности\* и группой сравнения °: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; ° - p<0,05; °° - p<0,01; °°° - p<0,001.

крови также оставалось выше в 1,6-1,7 раза по сравнению с женщинами вне беременности. У женщин всех групп отмечалось снижение Cu в форменных элементах крови.

Содержание кобальта (Co), участвующего в гемопозее, в сыворотке крови у беременных в группе сравнения не отличалось от такового у женщин вне беременности. Достоверное снижение (p<0,001) выявилось при анемиях независимо от характера ферродинамики: при САА – 0,17±0,021 мкмоль/л (в 1,6 раза), при ЖДА – 0,13±0,018 мкмоль/л (в 2,1 раза). В форменных элементах крови отмечены тенденция к повышению уровня Co у беременных группы сравнения (1,03±0,047 мкмоль/л) и с ЖДА (1,12±0,091 мкмоль/л) и достоверное (p<0,001) повышение при САА (1,45±0,128 мкмоль/л) в 1,5 раза, что указывает на изменение соотношения между содержанием Co в сыворотке и форменных элементах непосредственно при анемиях, особенно при САА.

Необходимость определения марганца (Mn) в крови обусловлена несколькими причинами. Элемент стимулирует процессы гемопоза; является активатором или составляющей частью центров ряда ферментов, в том числе участвующих в каталитическом цикле радикального окисления; регион проживания обследуемых женщин характеризуется высоким содержанием Mn в окружающей среде (в воде, почве, растениях). В связи с этим следует ожидать повышенное содержание

данного элемента и в крови, что подтвердилось полученными результатами. Тенденция к повышению Mn в сыворотке отмечалась у обследованных беременных группы сравнения и при САА. При ЖДА отмечалось достоверное увеличение содержания микроэлемента до 0,43±0,073 мкмоль/л (p<0,05). В форменной части крови выявлено резкое повышение уровня Mn в 1,4-1,5 раза (p<0,001) как при САА (1,57±0,142 мкмоль/л), так и при ЖДА (1,70±0,139 мкмоль/л).

В ходе проведенных исследований было установлено, что во время беременности средние показатели содержания эссенциального микроэлемента селена (Se) в сыворотке крови во всех группах достоверно не отличались (0,92-1,02 мкмоль/л) и соответствовали показателям нижней границы нормы. Значимым является определение микроэлементов в форменных элементах крови. При исследовании выявлено достоверно низкое (p<0,001) содержание Se при САА (0,55±0,081 мкмоль/л) и ЖДА (0,51±0,066 мкмоль/л) непосредственно в клетках крови относительно групп сравнения вне (1,52±0,19 мкмоль/л) и во время (1,66±0,22 мкмоль/л) беременности.

Более четкое представление об обеспеченности Se беременных женщин дал анализ процентного соотношения в каждой группе. Отмечен дефицит селена в сыворотке крови у 65,9% женщин группы сравнения, в форменных элементах крови – у 33,3% чел. Недо-

статок Se в сыворотке крови при САА встречался у 51,4% беременных, при этом дефицит в форменных элементах возрос до 90,3% обследованных. Такая же тенденция сохранялась и при ЖДА, число беременных с дефицитом Se в сыворотке крови достигло 59,1%, в форменных элементах – 90,6%.

Учитывая функциональную характеристику лития (Li) в организме, логично оценить его статус у беременных женщин. Особенностью элемента крови у женщин в период гестации было достоверное повышение Li при САА в сыворотке – 0,47±0,099 мкмоль/л (p<0,01) и форменных элементах крови – 1,82±0,18 мкмоль/л (p<0,01). ЖДА сопровождалась неизменным статусом по сравнению с группой вне беременности и группой сравнения во время беременности.

Взаимосвязь микроэлементного статуса крови и показателей ферродинамики у беременных женщин подтверждалась проведенным корреляционным анализом. Выявлены разнонаправленные связи Fe, ферритина и изучаемых элементов в сыворотке (Cu, Co, Mn, Se, Li), форменных элементах (Co, Mn, Se, Li) при анемических состояниях.

**Заключение.** Полученные результаты обследования выявили своеобразии микроэлементного статуса крови беременных в условиях Приамурья. Так, отмечались повышение Cu в сыворотке и снижение в форменных элементах крови у женщин вне и во время беременности. Для анемий независимо от уровня Fe характерно: в сыворотке крови снижение Co, в форменных элементах снижение Se и повышение Mn. Отличительной особенностью САА стало повышение в сыворотке Li, в форменных элементах – Li и Co; ЖДА – повышение в сыворотке Mn.

Таким образом, проведенные исследования убедительно показали и подтвердили, что анемические состояния нельзя расценивать как нарушение метаболизма только железа, а дисбаланс других микроэлементов – как последовательные изменения. Проживание беременных женщин в условиях биогеохимической провинции с недостатком I, Se, избытком Mn, Fe и дисбалансом других элементов в окружающей среде способствовало развитию определенного микроэлементного статуса крови, подобного экологическим особенностям. Это позволяет отнести анемические состояния к полимикроэлементозам и обосновать коррекцию выявленных нарушений.

## Литература

1. Громова О.А. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа, меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.К. Хаджидис. <https://medi.ru/info/5757/-2010>

Gromova O.A. Analysis of molecular mechanisms of influence of iron, copper, manganese in the pathogenesis of iron deficiency anemia / O.A. Gromova, I. Yu. Torshin, A.K. Hadzhidis. <https://medi.ru/info/5757/-2010>

2. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П.Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

Microelementosis of a person: etiology, classification, organopathology / A. P. Avtsyn, A.A. Zhavoronkov, M. A. Rish, L. S. Struchkova. – M.: Medicine, 1991. – 496 p.

3. Berti C. Micronutrients in pregnancy: Current

knowledge and unresolved questions / C. Berti, H.K. Biesalski, R. Gärtner // Clin. Nutr. – 2011. – №30. – P.689-701.

4. Spencer Briohny H. Essentiality of Trace Element Micronutrition in Human Pregnancy: A Systematic Review / Briohny H Spencer, Jessica J Vanderlelie, Anthony V Perkins // Journal of Pregnancy and Child Health. – 2015. – 2:3. DOI: 10.4172/2376-127X.1000157.

5. Daily oral iron supplementation during pregnancy / J.P. Peña-Rosas, L.M. De-Regil, M.N. Garcia-Casal, T. Dowswell // Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 22;(7):CD004736. doi: 1 0.1 002/1 4651 858.CD004736.pub5.

6. Darnton-Hill I. Micronutrients in Pregnancy in Low and Middle Income Countries / I. Darnton-Hill, C.M. Uzonna // Nutrients. – 2015. – Vol. 7. – P. 1744–1768

7. Varsi Kristin. Maternal selenium status during pregnancy and clinical outcome in the infant / Kristin Varsi, Bjørn Bolann, Anne-Lise Bjørke-Monsen // Journal of Trace Elements

in Medicine and Biology. – 2017; 41(1): 4.

8. Maternal BMI during Pregnancy: Effect on trace elements Status and Pregnancy Outcomes / Emmanuel I Ugwuja, Emmanuel I Akubugwo, Onyechi Obidoa, Ama U Ibiyam // International Journal of Health Research. – June 2010; 3(2): 71-78

9. Aschner Michael. Manganese-induced neurotoxicity: Lessons from worms to human neonates / Michael Aschner // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2017; 41(1): 10.

10. Trace elements and cell membranes at pregnancy / S.V. Suprun, G.P. Evseeva, T.N. Larina, O.S. Kudryashova // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2017; 41(1): 21

11. WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2017

12. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013.

В.М. Николаев, С.И. Софронова, Л.Д. Олесова, С.Д. Ефремова, А.С. Гольдерова, Ф.В. Винокурова, Е.Д. Охлопкова, Л.И. Константинова, А.И. Яковлева, А.В. Ефремова, Е.К. Румянцев, К.М. Степанов, А.А. Григорьева, Н.К. Чирикова, А.С. Попова, С.А. Федорова

## ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ОРГАНИЗМЕ ПРИЕЗЖИХ ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.16

УДК 618.3-03-06:576.8.095.337/338

Проведено исследование перекисного окисления липидов в организме приезжих и коренных жителей Якутии. Полученные нами данные свидетельствуют об удлинении фазы адаптации в современных социально-экономических условиях жизни населения Якутии по сравнению с научными исследованиями предыдущих десятилетий. Вероятно, адаптация к суровым условиям Севера связана с активацией антиоксидант-респонсивного элемента, который индуцирует экспрессию белков, отвечающих за поддержание внутреннего гомеостаза.

**Ключевые слова:** адаптация, ТБК-активные продукты, суммарное содержание низкомолекулярных антиоксидантов, аскорбиновая кислота, каталаза, Nrf2, антиоксидант-респонсивный элемент.

Lipid peroxidation of native people and non-native residents in Yakutia was compared. The obtained data clearly indicate existence of lengthening of the adaptation phase under modern socio-economic conditions of life of the population of Yakutia compared to similar studies of the several decades before. It is likely that adaptation to the harsh conditions of the North is associated with the activation of an antioxidant-responsive element that induces the expression of proteins responsible for maintaining internal homeostasis.

**Keywords:** adaptation, TBA-active products, total content of low molecular weight antioxidants, ascorbic acid, catalase, Nrf2, antioxidant-responsive element.

ЯНЦ КМП: НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович – к.б.н., гл.н.с. – руковод. отдела, [nikolaev1126@mail.ru](mailto:nikolaev1126@mail.ru), СОФРОНОВА Саргылана Ивановна – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна – к.б.н., в.н.с., ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна – м.н.с., ВИНОКУРОВА Фекла Васильевна – н.с., ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна – к.б.н., в.н.с., КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна – н.с., ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна – н.с., ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна – к.б.н., PhD, с.н.с., РУМЯНЦЕВ Егор Константинович – м.н.с., СТЕПАНОВ Константин Максимович – д.с.-х.н., с.н.с., проф. ЯГСХА, ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна – н.с., ЧИРИКОВА Надежда Константиновна – д.фарм.н., в.н.с. Ин-та естеств. наук СВФУ им. М.К. Аммосова, ГОЛЬДЕРОВА Айталина Семеновна – д.м.н., проф., МИ СВФУ, ПОПОВА Александра Семеновна – PhD, с.н.с. ИЕН СВФУ, ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., в.н.с. ИЕН СВФУ.

**Введение.** Современная геополитическая стратегия государства направлена на освоение и развитие северных регионов страны, поэтому одной из важнейших задач медицины в настоящее время является сохранение здоровья и трудоспособности населения в экстремальных условиях Севера (Арктики и Субарктики). В этой связи пристальное внимание уделено исследованиям и мероприятиям, направленным на формирование качества жизни населения в современных условиях глобализации и увеличения мобильности населения.

В качестве интегрального критерия здоровья все чаще рассматривают адаптационные возможности организма, которые отражают степень его

динамического равновесия со средой. Именно адаптация напрямую связана с тем фоном, который, в конечном счете, определяет риск развития заболеваний, а значит и уровень здоровья. Следовательно, подход к количественной оценке адаптационных возможностей организма может представлять ключевой момент, от которого зависит градуальная оценка здоровья.

Республика Саха (Якутия), с присущим ей комплексом климатогеографических условий, относится к районам Крайнего Севера, что обуславливает воздействие на организм человека целого ряда неблагоприятных для здоровья факторов.

По результатам научных исследований предыдущих лет установлено, что

популяции северных народов, тысячами проживая в условиях Севера, сформировались путем естественного отбора в результате многовековой эволюции [8]. У них выработан ряд приспособлений, закрепленных генетически и, соответственно, передаваемых по наследству. Однако последние десятилетия характеризуются социально-экономическими преобразованиями, урбанизацией коренного населения и отходом от традиционного образа жизни, что сказывается на его здоровье [13,21].

В настоящее время большой интерес представляют исследования неспецифических реакций организма человека, которые лежат в основе адаптационно-компенсаторных механизмов у здоровых людей, например, изменение прооксидантно-антиоксидантного равновесия [17].

**Цель** исследования – изучение показателей перекисного окисления липидов в организме приезжих жителей в зависимости от длительности проживания в РС(Я).

**Материал и методы исследования.** Настоящая работа 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 набран во время медико-биологических экспедиций при одномоментном обследовании населения Якутии в весенний период. Обследовано 357 чел. в возрасте от 18 до 77 лет, из которых приезжие – 102, коренные – 253 чел. Коренные жители в настоящей работе – это люди, которые родились и постоянно проживают на территории Якутии, а приезжие – это люди, приехавшие в Якутию для постоянного проживания из регионов Центральной России и проживающие на территории Якутии не менее одного года. Этническая принадлежность жителей обеих групп была разнородной и в исследовании, не учитывалась. Также все исследованные были практически здоровыми людьми.

Все показатели определялись в сыворотке крови. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов определяли по содержанию ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) [20], показатели антиоксидантной защиты организма определяли по суммарному содержанию низкомолекулярных антиоксидантов (НМАО) [8], по уровню аскорбиновой кислоты [16], активности каталазы (КАТ) [5] на спектрофо-

тометре SPECORD 40 «AnalytikJena» (Германия). Активность трансаминаз: аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) определяли энзиматическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Лабдио» с использованием реактивов «Analyticon» (Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics 19. Достоверность различий между средними значениями оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Данные в таблицах (приложение 1) представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя,  $m$  – ошибка средней. Вероятность сприведливости нулевой гипотезы принимали при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Согласно полученным нами данным, показатели перекисного окисления липидов в организме населения РС(Я) были следующими: уровень ТБК-АП был равен  $3,572 \pm 0,122$  мкмоль/л, суммарное содержание НМАО –  $91,471 \pm 1,956$  нмоль/л, активность антиоксидантного фермента КАТ –  $0,490 \pm 0,010$  мкКат/л, концентрация аскорбиновой кислоты –  $0,255 \pm 0,009$  мг/дл (табл. 1).

Существует устойчивое мнение, что коренное население Крайнего Севера адаптировалось в процессе длительной эволюции в условиях действия на организм экстремальных факторов, обладающих способностью к активации перекисного окисления липидов, т.е. у коренных жителей сформировался определённый образ жизни, способный ингибировать эти реакции [4,9,10]. Вышеприведенное мнение подтверждается в нашей работе. Уровень конечных продуктов перекисного окисления липидов – ТБК-АП и показатели антиоксидантной защиты (НМАО, витамин С и КАТ) в организме приезжих жителей были выше, чем у коренных (табл. 2).

О стадийности процессов адаптации у приезжего населения свидетельствуют работы В.Ю. Куликова и др. [16], В.П. Казначеева [3]. Первая фаза продолжается в среднем до полугода и характеризуется дестабилизацией многих физиологических параметров. Вторая фаза наступает через 3-4 года. В этот период происходит нормализация и синхронизация вегетативных и соматических функций в условиях физиологического покоя и при умеренной физической и психоэмоциональной нагрузках. Через 8-10 лет состояние орга-

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов в организме приезжих и коренных жителей РС(Я)

Показатель	Жители РС(Я)	M+m	P
ТБК-АП, нмоль/л	Коренные	3,089±0,153	0,551
	Приезжие	3,920±0,213	
НМАО, мкэкв/мг	Коренные	90,090±2,288	0,032
	Приезжие	101,94±3,886	
КАТ, мкКат/л	Коренные	0,444±0,018	0,551
	Приезжие	0,496±0,032	
Аскорбиновая кислота, мг/дл	Коренные	0,151±0,013	0,151
	Приезжие	0,246±0,025	

Таблица 2

Показатели перекисного окисления липидов в организме приезжих жителей РС(Я) в зависимости от длительности проживания

Длительность проживания в РС(Я)	ТБК-АП, нмоль/л	НМАО, мкэкв/мг	КАТ, мкКат/л	Аскорбиновая кислота, мг/дл
До 2 лет	4,28±0,75	83,29±2,16	0,55±0,07	0,43±0,11
От 2 до 5 лет	5,78±0,98	87,82±4,18	0,52±0,06	0,41±0,11
От 5 до 10 лет	3,75±0,77	100,00±8,56	0,50±0,03	0,13±0,04
От 10 до 20 лет	3,86±0,41	103,10±1,00	0,47±0,05	0,23±0,05
От 20 и более лет	3,57±0,28	99,22±0,40	0,53±0,06	0,29±0,03
p	$p_{1-5}=0,05$ $p_{2-5}=0,04$	-	$p_{2-4}=0,04$	$p_{1-3}=0,03$ $p_{3-5}=0,04$

низма относительно стабилизируется.

Данные о сроках адаптации приезжего населения в 90-е гг. в Якутии приведены в работе А.С. Поповой [7]. Сравнение физиологических параметров проводилось при исследовании динамики содержания глюкозы и холестерина в крови приезжих и коренных жителей. В этой работе выделялись три фазы адаптации у приезжего населения. У проживающих в Якутии до 5 лет уровень холестерина в крови был выше, чем у коренных жителей ( $p < 0,05$ ). После 5 лет проживания на Севере содержание этих показателей снижалось, а после 10 лет проживания – повышалось. Таким образом, первая фаза адаптации приезжих проходила в период до 5 лет, вторая фаза – в промежутке 5-10 лет, а третья при – проживании более 10 лет [7].

В нашем исследовании мы отметили интенсификацию свободнорадикального окисления липидов в организме приезжих жителей в течение 5 лет, что свидетельствует о более продолжительном периоде дестабилизации. Причем пик повышения уровня конечного продукта перекисного окисления липидов приходился на период от 2 до 5 лет, о чем свидетельствует высокое содержание ТБК-активных продуктов (в 1,47 раза ( $p=0,02$ ) выше среднего значения). При этом наблюдалось повышение экзогенного антиоксиданта – аскорбиновой кислоты и активности каталазы. Среднее значение аскорбиновой кислоты у приезжих было выше в 1,69 раза ( $p=0,01$ ). При этом показатель суммарного содержания НМАО фактически не изменялся.

В последующем, с увеличением времени проживания на Севере уровень ТБК-активных продуктов и показатели антиоксидантной защиты организма смещались к значениям, приближенным к средним биохимиче-

ским показателям, характерным для коренных жителей (табл. 3).

Согласно концепции о стресс-лимитирующих системах организма, основанной еще в 1980 гг. Ф.З. Меерсоном и др. [6], общая стресс-реакция приводит к становлению срочной адаптации организма, на основе которой формируются механизмы долговременной адаптации. При этом инициаторы перекисного окисления липидов – активные формы кислорода, являются связующим звеном в развитии срочной и долговременной адаптации [1]. Долговременная адаптация возникает постепенно, в результате длительного или многократного действия на организм факторов среды. Она возникает не на основе готовых физиологических механизмов, а на базе вновь сформированных программ регулирования.

Современные данные дополняют концепцию стресс-лимитирующих систем организма, уточняя механизмы регуляторных процессов, контролируемых активными формами кислорода [23]. Механизмы защиты организма человека от негативного воздействия экстремальных факторов Севера зависят от экспрессии контролирующих синтез ферментов – транскрипционных факторов, отвечающих за функциональное состояние защитных систем [2]. Воздействие экстремальных факторов способно активировать редокс-чувствительную сигнальную систему антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE в организме человека, которая включает фактор транскрипции Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), находящийся под постоянным контролем репрессорного белка Keap1 [2, 14]. Nrf2 регулирует экспрессию генов, множество защитных систем организма, таких как антиоксидантная защита, детоксикация ксенобиотиков, белков, контролиру-

ющих репарацию молекулы ДНК [15, 24]. По немногочисленным литературным данным известны другие функции Nrf2: влияние на продукцию АТФ и клеточное дыхание; удаление поврежденных или неправильно свернутых белков путем регуляции экспрессии протеасом; регуляция содержания в клетке NADPH за счет активации фактора транскрипции-4 (ATF4), который стимулирует экспрессию фосфоглицератдегидрогеназы; влияние на транскрипционные колебания циркадных генов в клетках человека и тканях мыши и т.д. [22].

Согласно литературным данным, интенсификация свободнорадикальных процессов активирует редокс-чувствительную сигнальную систему антиоксидант-респонсивного элемента [26]. Активные формы кислорода и метаболиты перекисного окисления липидов способны модифицировать чувствительные тиольные группы белка Keap1, что подавляет его способность ингибировать транскрипционный фактор Nrf2 антиоксидант-респонсивного элемента [19].

Кроме того, имеются данные о том, что активные формы кислорода и продукты перекисного окисления липидов способны активировать другие редокс-чувствительные транскрипционные факторы NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), AP-1 (Activator protein 1) и P53 [22].

Наши результаты подтверждают литературные данные, так, нами отмечено увеличение коэффициента де Ритиса, говорящего о преобладании анаболических процессов над катаболическими в организме приезжих жителей в первые 5 лет пребывания в Якутии. Оптимальное соотношение ката- и анаболических процессов в организме приезжих жителей устанавливается в период от 5 до 10 лет. Причем коэффициент де Ритиса имеет положительную корреляционную связь  $r=0,32$  ( $p=0,03$ ) с содержанием ТБК-активных продуктов, что, на наш взгляд, является доказательством роли антиоксидант-респонсивного элемента в адаптации организма приезжих жителей к экстремальным условиям Якутии.

Таким образом, уровень ТБК-активных продуктов и показатели антиоксидантной защиты (НМАО, витамин С и каталазы) в организме приезжих жителей были выше, чем у коренных. В организме приезжих повышение уровня ТБК-АП, активности каталазы, коэффициента АСТ/АЛТ происходит в первые 5 лет. Стабилизация учитываемых нами биохимиче-

Таблица 3

**Показатели активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови у жителей Якутии**

Показатель		АЛТ, Е/л	АСТ, (Е/л)	АСТ/АЛТ
Длительность проживания в РС(Я)	до 2 лет	17,85±1,47	26,78±1,90	1,54±0,08
	от 2 до 5 лет	15,65±1,03	25,13±1,58	1,65±0,06
	от 5 до 10 лет	18,05±1,95	26,64±2,14	1,53±0,04
	от 10 до 20 лет	20,75±2,46	27,93±2,44	1,38±0,08
	от 20 и более лет	18,21±1,14	23,26±0,90	1,27±0,11
	коренные	19,08±0,51	25,52±0,42	1,36±0,02
p		-	-	p <sub>1-5</sub> =0,03 p <sub>2-5</sub> =0,04 p <sub>2-6</sub> =0,05 p <sub>3-5</sub> =0,03

ских показателей происходит в период от 5 до 10 лет. Результаты, полученные нами, свидетельствуют об удлинении фазы адаптации в современных социально-экономических условиях жизни населения Якутии, что отличается от исследований предыдущих лет. Вероятно, адаптация к суровым условиям Севера связана с активацией антиоксидант-респонсивного элемента, который увеличивает экспрессию белков, отвечающих за поддержание внутреннего гомеостаза.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-09-00361, результаты были получены в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России (№ 20.7216.2017/6.7, 6.1766.2017/ПЧ).*

### Литература

1. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология / Б.Т. Величковский. - Екатеринбург: Изд-во ЕМНЦ ПОЗРПП Минздрава России, 2003. - 141 с.
2. Velichkovskij B.T. Ecological pulmonology / B.T. Velichkovskij. - Ekaterinburg: Izd-vo. EMNC POZRPP Minzdrava Rossii. - 2003. - 141 p.
3. Зенков Н.К. Редокс-чувствительная сигнальная система Keap1/Nrf 2/ARE как фармакологическая мишень / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова, В.О. Ткачëв // Биохимия. - 2013. - Т78(1) - P. 27-47.
4. Zenkov N.K. Redox-sensitive signaling system Keap1/Nrf 2/ARE as a pharmacological target / N.K. Zenkov, E.B. Men'shchikova, V.O. Tkachyov // Biochemistry. - 2013. V78(1) - P. 27-47.
5. Казначеев В.П. Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт / В.П.Казначеев. - : Медицина, 1980. - 200 с.
6. Kaznacheev V.P. Mechanisms of human adaptation in high latitudes / V.P. Kaznacheev. - Medicina. - 1980. - 200 c.
7. Колесникова Л.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, С.И. Колесников // Бюлл. сибирской медицины. - 2017. - 16 (4). - С.16-29.
8. Kolesnikova L.I. Free radical oxidation: a view of a pathophysiological / L.I. Kolesnikova, M.A. Daren'skaya, S.I. Kolesnikov // Byulleten' sibirskoj mediciny - 2017. - 16 (4). - P.16-29.
9. Королук М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е.Токарев // Лабораторное дело. - 1988. - С.16 - 19.
10. Korolyuk M.A. Method for determination of catalase activity / M.A. Korolyuk, L.I. Ivanova, I.G. Majorova, V.E. Tokarev // Laboratornoe delo. - 1988. - P.16-19.
11. Меерсон Ф.З. Концепция долговременной адаптации / Ф.З. Меерсон. - М.: Дело, 1993. - С. 138.
12. Meerson F.Z. Concept of long-term adaptation / F.Z. Meerson. - Izdatel'stvo M.: Delo, 1993. - P. 138.
13. Попова А.С. Влияние экологических условий Центральной Якутии на отдельные ветви первичного обмена в организмах растений, сельскохозяйственных животных и человека / А.С. Попова. - Якутск: Изд. СО РАН, 2003. - 151 с.
14. Popova A.S. Influence of ecological conditions of central Yakutia on separate branches of primary metabolism in plants, farm animals and humans / A.S. Popova. - Yakutsk: Publishing house of Siberian Branch of RAS, 2003. - 151p.8.
15. Рогожин В.В. Методы биохимических исследований / В.В. Рогожин. - Якутск, 1999. - С.93.
16. Rogozhin V.V. Biochemical research methods / V.V. Rogozhin. - Yakutsk, 1999. - P.93.
17. The study of nutrition, anthropometric testes and body composition among native and alien population of Russian Arctic / A.K Baturin, AV Pogozheva, EE Keshabyants, ML Starovoytov [et.al.] // Vopr Pitan. 2017;86(5):11-16. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00070.
18. Thermal tolerance and thermal sensitivity of heart mitochondria: Mitochondrial integrity and ROS production / F Christen [et.al.] // Free Radic Biol Med. 2018. - Feb 20;116:11-18. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.037.
19. Cohen P. The TLR and IL-1 signalling network at a glance / P. Cohen // J. Cell Sci. - 2014. - T. 127, № Pt 11. - 2383-2390 p.
20. Dai P. The roles of Nrf2 and autophagy in modulating inflammation mediated by TLR4 - NFkB in A549 cell exposed to layer house particulate matter 2.5 (PM2.5) / P. Dai [et.al.] // Chemosphere. - 2019 Nov;235:1134-1145. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.07.002.
21. Dudarev A.A. Occupational health and health care in Russia and Russian Arctic: 1980-2010 / A. A. Dudarev, J. Ø. Odland // International journal of circumpolar health. p.72, 2013, 20456. doi:10.3402/ijch.v72i0.20456
22. Fuse Y. Conservation of the Keap1-Nrf2 System: An Evolutionary Journey through Stressful Space and Time / Y. Fuse, M. Kobayashi // Molecules. 2017 Mar 9;22(3):436. doi: 10.3390/molecules22030436.
23. Jayakumar SL. Nrf2 facilitates repair of radiation induced DNA damage through homologous recombination repair pathway in a ROS independent manner in cancer cells / S.L. Jayakumar, D.L. Pal, S.K. Sandur // Mutat Res. 2015 Sep;779:33-45. doi: 10.1016/j.mrfmm.2015.06.007.
24. The determination of ascorbic acid in whole blood and urine through the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivative of dehydroascorbic acid / T. Julijana [et.al.] // J Biol Chem. 1943 147: p.399-407.
25. Adaptation-compensatory response in adolescents, indigenous people North of Irkutsk region / LI Kolesnikova [et.al.] // Fiziol Cheloveka. 2014 Mar-Apr;40(2):80-6.
26. Kulikov V, Transcapillar metabolism of lipid- and watersoluble antioxidants as marker of chronic stress in coming population of circumpolar regions / V. Kulikov [et.al.] // Arctic Med Res. 1991 Jul;50(3):127-30.
27. Lyakhovich VV. Active defense under oxidative stress. The antioxidant responsive element / V.V. Lyakhovich [et.al.] // Biochemistry (Mosc). 2006 Sep;71(9):962-74.
28. Ohkawa H., Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction / H. Ohkawa, N.Ohishi, K.Yagi // Analytical Biochemistry. vol. 95, no. 2, 1979. pp. 351-358.
29. Shadrina SS. Behavioural risk factors of arterial hypertension in the Evenk population of the Russian Arctic / SS. Shadrina [et.al.] // Int J Circumpolar Health. 2019 Dec;78(1):1611329. doi: 10.1080/22423982.2019.1611329.
30. Tonelli C. Transcriptional Regulation by Nrf2 / C. Tonelli, C. Chio ,D. Tuveson // Antioxid Redox Signal. 2018 Dec 10;29(17):1727-1745. doi: 10.1089/ars.2017.7342.
31. Tu W. The Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE Signaling Pathway in Chronic Diseases / W.Tu [et. al.] // Aging Dis. 2019 Jun 1;10(3):637-651. doi: 10.14336/AD.2018.0513.
32. Wen Z, A Protective Role of the NRF2-Keap1 Pathway in Maintaining Intestinal Barrier Function / Z. Wen [et.al.] // Oxid Med Cell Longev. 2019 Jun 26;2019:1759149. doi: 10.1155/2019/1759149.
33. Yao J. Interleukin-1 (IL-1)-induced TAK1-dependent Versus MEKK3-dependent NFkappaB activation pathways bifurcate at IL-1 receptor-associated kinase modification / J. Yao [et.al.] // J. Biol. Chem. - 2007. - T. 282 - № 9 - 6075-6089 p.
34. Zhengxuan W. Methionine activates Nrf2-ARE pathway to induce endogenous antioxidant activity for depressing ROS derived oxidative stress in growing rats / W. Zhengxuan [et.al.] // J Sci Food Agric. 2019 Aug 15;99(10):4849-4862. doi: 10.1002/jsfa.9157.

Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, В.Г. Часнык, С.С. Слепцова,  
М.П. Слободчикова

## АССОЦИАЦИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ФАКТОРОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ВПС У НОВОРОЖДЕННЫХ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.17

УДК 616-053.2(571.56)

В статье представлены результаты ретроспективного исследования по изучению роли патогенных инфекционных факторов на вероятность развития врожденных пороков сердца (ВПС) у новорожденных детей в условиях Республики Саха (Якутия). Проведена оценка ряда анамнестических факторов со стороны матери: 1) результаты иммунологических анализов на ряд инфекций (IgM и IgG к токсоплазмам, хламидиям, вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу); 2) различные вредные факторы инфекционного генеза (зафиксированные случаи ОРВИ на различных этапах беременности, вирусные гепатиты, туберкулез и др.).

Выявлено, что цитомегаловирусная, герпес-вирусная и острая респираторная вирусная инфекция на ранних сроках беременности является фактором риска врожденных пороков сердца.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития, факторы риска, герпес, вирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция.

The article presents the results of a retrospective study on the role of pathogenic infectious factors on the probability of developing congenital heart disease (CHD) in newborn children in the Republic of Sakha (Yakutia).

We conducted an assessment of a number of anamnestic factors on the part of the mother: 1) the results of immunological tests for a number of infections (IgM and IgG to toxoplasmas, chlamydia, herpes simplex virus and cytomegalovirus); 2) various harmful factors of infectious genesis (recorded cases of SARS at various stages of pregnancy, viral hepatitis, tuberculosis, etc.).

We have found that cytomegalovirus infection, herpesvirus infection and acute respiratory viral infection in early pregnancy are a risk factor for congenital heart disease.

**Keywords:** congenital malformations, risk factors, herpes, viral infection, cytomegalovirus infection.

**Введение.** На сегодняшний день в структуре детской заболеваемости, инвалидности и младенческой смертности большое значение имеют врожденные пороки развития (ВПР), которые встречаются у 4,0-6,0% новорожденных, а их вклад в структуру гибели детей на первом году жизни составляет более 20,0%. В структуре врожденных пороков развития врожденные пороки сердца (ВПС) и крупных сосудов занимают одно из первых мест и их частота рождаемости во всех странах мира составляет 8-14 случаев на 1000 новорожденных.

Изучение факторов риска развития ВПС актуально ввиду возможности первичной профилактики. Так, к значимым факторам риска рождения детей с врожденными пороками развития относятся патологическое течение бе-

ременности, отягощенный акушерский анамнез, особенности течения настоящей беременности и родов.

Одной из причин развития ВПС некоторые авторы называют наличие персистирующей внутриклеточной инфекции, которая в дальнейшем приводит к стойкому снижению иммунного ответа [2, 3]. Ретроспективное когортное исследование взаимосвязи между наличием вирусной инфекции (грипп, краснуха, корь, ветрянка, гепатит) на протяжении периода с 6 мес. до начала беременности и до момента пренатального обследования показало статистически значимые различия в когорте детей с ВПС и когорте здоровых детей в отношении гриппозной инфекции [4]. Систематический обзор показал, что вирусная инфекция, перенесенная матерями в первом триместре беременности, повышает риск хромосомных врожденных пороков развития. При этом общая частота выявления лабораторно подтвержденных случаев TORCH-инфекций среди новорожденных с клиническими проявлениями, характерными для внутриутробной инфекции, составила 18,9% [1]. Таким образом, исследования роли внутриутробных инфекций в развитии ВПС у новорожденных приобретают особую значимость.

**Цель исследования** - изучение влияния патогенных инфекционных

факторов на вероятность развития ВПС у новорожденных детей в условиях Республики Саха (Якутия).

**Материалы и методы исследования.** Всего обработано 1824 случая врожденных пороков сердца за 2001-2003 (период А) и 2013-2015 гг. (период В). По нашим данным, за период А всего было зарегистрировано 697 случаев, за период В - 1127 случаев диагнозов ВПС среди новорожденных, родившихся живыми и находившихся в профильных отделениях.

Дети с ВПС были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили дети с маловероятными ВПС: 1) изолированным и маловероятным ДМПП, 2) маловероятным ДМПП в сочетании с ФАП с размерами сброса крови менее 0,2 см; 2-ю группу - дети с вероятными ВПС: 1) изолированным вероятным ДМПП, 2) вероятным ДМПП в сочетании с ФАП менее 0,2 см; 3-ю группу - новорожденные дети с подтвержденными ВПС: 1) простыми ВПС: дефектом межпредсердной перегородки высоковероятным, дефектом межжелудочковой перегородки без и/или в сочетании с ФАП и 2) сложными ВПС, без и/или в сочетании с ФАП. У всех пациентов 3-й группы диагноз сложных ВПС, кроме эхокардиографических методов, был подтвержден рентгеноконтрастными методами исследования.

Всего среди всей выборочной со-

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет: **НЕЛУНОВА Туяра Ивановна** - аспирант, nelunova-ti@mail.ru, **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** - д.м.н., проф., зав. кафедрой, chasnyk@gmail.com, **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** - преподаватель; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** - д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с. - руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** - д.м.н., доцент, зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, sssleptsova@yandex.ru.

вокупности диагнозов ВПС 1-я группа ВПС составила 55,5% (n=1013), 2-я группа ВПС – 10,1% (n=184), 3-я группа ВПС – 34,4% (n=627). Нами проводилась ретроспективная оценка ряда анамнестических факторов со стороны матери: 1) результаты иммунологических анализов на ряд инфекций (IgM и IgG к токсоплазмам, хламидиям, вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу); 2) различные вредные факторы инфекционного генеза (зафиксированные случаи ОРВИ на различных этапах беременности, вирусные гепатиты, туберкулез и др.).

**Результаты и обсуждение.** Для оценки влияния инфекционных факторов на развитие ВПС у новорожденных нами проведен анализ данных серологических исследований антител иммуноглобулинов класса M, G к ряду инфекционных агентов: *Chlamidia trachomatis*, *Chlamidia pneumoniae*, *Toxo-plazma gondii*, цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса у матерей.

Во всей выборке ВПС с проведенным серологическим исследованием антител к *Chlamidia trachomatis* (*Chl. trach.*) (n=643, 34,0%) значительно чаще обнаруживались иммуноглобу-

лины класса G (IgG) (27,1%). При анализе с исходными группами ВПС получены статистически значимые результаты преобладания IgG к *Chl. trach.* во всех трех группах - 26,5, 42,2, 22,7% соответственно (p=0,067). Во 2-й группе зарегистрирована наиболее высокая доля выявления IgG к *Chl. trach* – 42,2% (табл. 1).

Анализ серологического исследования антител к *Chlamidia pneumoniae* среди матерей детей с ВПС представлен в табл. 2. Во всей выборке ВПС (n=648, 37,8%) с проведенными серологическими исследованиями антител к *Chlamidia pneumoniae* (*Chl. pneum.*) наиболее часто обнаруживались иммуноглобулины класса G (IgG) (26,7%). Во всех трех группах значимо повышены IgG - 28,7, 22,0, 23,6% соответственно.

При анализе серологического исследования антител к *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) среди матерей чаще обнаруживались иммуноглобулины класса G (IgG) (6,0%). При анализе с исходными группами ВПС определено преобладание IgG к *T. gondii* во всех трех группах - 5,5; 9,8; 5,7 % соответственно (табл. 3).

Анализ серологического исследования антител к цитомегаловирусу (CMV) выявил высокую инфицированность цитомегаловирусом среди матерей. Во всей выборке ВПС с проведенным серологическим исследованием антител к CMV выявлены в 87,4 % случаев, с значительным преимуществом обнаруживались иммуноглобулины класса G (IgG-71,7%). При анализе с исходными группами ВПС отмечено преобладание IgG к CMV во всех трех группах - 69,2; 79,4; 74,4 % соответственно (табл. 4).

При анализе серологического исследования антител к вирусу простого герпеса (ВПГ), по нашим данным, выявлена высокая инфицированность вирусом простого герпеса среди матерей детей ВПС. Во всей выборке ВПС с проведенным серологическим исследованием антител к ВПГ выявлены в 87,5 % случаев, самая значительная часть приходилась на долю иммуноглобулинов класса G (IgG - 70,3%). При анализе с исходными группами ВПС отмечается преимущественное преобладание IgG к ВПГ во всех трех группах - 66,9; 89,9; 75,6 % соответственно (табл. 5).

Таким образом, среди матерей детей с ВПС получены данные о наиболее высокой инфицированности цитомегаловирусом (n=615, 87,4%), вирусом простого герпеса (n=489, 87,5%), средней инфицированности *Chlamidia pneumoniae* (n=648, 37,8%), *Chlamidia trachomatis* (n=643, 34,0%), наименее низкой инфицированности *Toxoplasma gondii* (n=582, 7,0%).

Среди экзогенных инфекционных факторов наиболее существенными оказались острые респираторные вирусные инфекции, перенесенные на разных сроках беременности. Совокупный удельный вес составил 16,4%.

По нашим данным, структура экзогенных инфекционных факторов среди всей выборки ВПС (n=1824) была составлена следующим образом: ОРВИ на ранних сроках беременности (до 12 нед.) – 11%, ОРВИ в срок 28 нед. беременности и более – 4,4, остальные инфекционные факторы – 2,0, хронический вирусный гепатит В – 1,6%, ОРВИ на всех сроках беременности – 1,0, хронический вирусный гепатит С - 0,7%.

Согласно данным табл. 6, в группе подтвержденных ВПС в 13,7% случаев отмечена ОРВИ на ранних сроках беременности, в 4,7% – в срок 28 нед. беременности и более, в 1,8% отмечен вирусный гепатит В и в 2,9% случаев - остальные инфекционные факторы (такие как сифилис перенесенный,

Таблица 1

Антитела к *Chlamidia trachomatis* и группы ВПС

Группа ВПС	Антитела к <i>Chlamidia trachomatis</i> (p=0,067), %			
	отсутствие антител	высокие показатели IgM	высокие показатели IgG	высокие показатели Ig класса M+G
1-я (n=407)	66,6	5,2	26,5	1,7
2-я (n=64)	56,2	1,6	42,2	0,0
3-я (n=172)	68,6	5,8	22,7	2,9
Итого (n=643)	66,1	5,0	27,1	1,9

Таблица 2

Антитела к *Chlamidia pneumoniae* и группы ВПС

Группа ВПС	Антитела к <i>Chlamidia pneumoniae</i> (p=0,261), %			
	отсутствие антител	высокие показатели IgM	высокие показатели IgG	высокие показатели Ig класса M+G
1-я (n=415)	58,6	9,4	28,7	3,4
2-я (n=59)	67,8	8,5	22,0	1,7
3-я (n=174)	69,0	5,2	23,6	2,3
Итого (n=648)	62,2	8,2	26,7	2,9

Таблица 3

Антитела к *Toxoplasma gondii* и группы ВПС

Группа ВПС	Антитела к <i>T. gondii</i> (p=0,553), %		
	отсутствие антител	высокие показатели IgM	высокие показатели IgG
1-я (n=362)	93,1	1,4	5,5
2-я (n=61)	90,2	0,0	9,8
3-я (n=159)	93,7	0,6	5,7
Итого (n=582)	93,0	1,0	6,0

Таблица 4

Антитела к цитомегаловирусу CMV и группы ВПС

Группа ВПС	Антитела к CMV (p=0,343), %			
	отсутствие антител	высокие показатели IgM	высокие показатели IgG	высокие показатели Ig класса M+G
1-я (n=380)	12,4	15,3	69,2	3,2
2-я (n=63)	9,5	9,5	79,4	1,6
3-я (n=172)	14,0	8,7	74,4	2,9
Итого (n=615)	12,5	12,8	71,7	2,9

Таблица 5

Антитела к вирусу простого герпеса и группы ВПС

Группа ВПС	Антитела к ВПГ (p=0,123), %		
	отсутствие антител	высокие показатели IgM	высокие показатели IgG
1-я (n=323)	13,0	20,1	66,9
2-я (n=47)	8,5	10,6	80,9
3-я (n=119)	12,6	11,8	75,6
Итого (n=489)	12,5	17,2	70,3

Таблица 6

Инфекционные экзогенные факторы и группы ВПС, %

Факторы	Группа ВПС (p=0,342)			
	1) (n=1013)	2) (n=184)	3) (n=627)	4) (n=1824)
0	79,5	85,3	75,4	79,3
1	9,4	10,3	13,7	11,0
2	4,7	2,2	4,5	4,4
3	1,1	0,0	1,1	1,0
4	1,6	1,1	1,8	1,6
5	0,8	0,5	0,6	0,7
6-15	2,9	0,6	2,9	2,0

0 – отсутствие экзогенных инфекционных факторов; 1 – ОРВИ до 12 нед. беременности; 2 – ОРВИ в срок с 28 нед. беременности и более; 3 – ОРВИ на всех сроках беременности, неоднократная; 4 – хронический вирусный гепатит В; 5 – хронический вирусный гепатит С; остальные инфекционные факторы: 6 – сифилис перенесенный; 7 – герпетическая инфекция до 12 нед. беременности; 8 – туберкулез родителей; 9 – краснуха контакт; 10 – хронический бронхит; 11 – глистная инвазия, дифиллоботриоз; 12 – бруцеллез у матери; 13 – ветряная оспа до 12 нед. беременности; 14 – туберкулез отца; 15 – сифилис рецидивирующий.

герпетическая инфекция до 12 нед. беременности, туберкулез родителей,

контакт по краснухе, глистная инвазия, дифиллоботриоз, бруцеллез у матери,

DOI 10.25789/UMJ.2019.68.18

УДК 612.681(571.56-21)

ЯНЦ КМП: **СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович** – к.б.н., доцент, с.н.с., sachaja@yandex.ru, **ЕГОРОВА Айтилина Григорьевна** – к.м.н., гл.н.с. – руководитель отдела, aitalina@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВА Зинаида Николаевна** – м.н.с., gzinaida@mail.ru; **ВИНОКУРОВА Декабрина Михайловна** – к.социол.н., доцент Института психологии СВФУ им. М.К. Аммосова, dorofdm1@yandex.ru; **АРХИПОВА Наталья Спартаковна** – к.м.н., врач кардиолог Республиканской больницы №2, nati8692@mail.ru; **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, sssleptsova@yandex.ru.

**С.С. Слепцов, А.Г. Егорова, З.Н. Алексеева, Д.М. Винокурова, Н.С. Архипова, С.С. Слепцова**

## ОСОБЕННОСТИ СЕВЕРНОГО ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА: ДОЛГОЖИТЕЛИ г. ЯКУТСКА

На основе анализа первичных данных составлен социальный портрет долгожителя г. Якутска. Долгожители, чье детство и молодость пришлись на военные годы, еще недостаточно четко выделены в отдельную группу во многих научных направлениях. Междисциплинарный подход позволил выявить анамнез жизни, гендерные и психологические различия лиц в возрасте 90 лет и старше с целью выявления общих и устойчивых характеристик портретируемой группы.

**Ключевые слова:** соматометрические показатели, анамнез жизни, приезжее и коренное население, социальный портрет долгожителя.

The social portrait of the Yakutsk long-livers is compiled based on the primary data analysis. Long-livers, who spent their childhood and youth in the war years, are still not clearly defined as

ветряная оспа до 12 нед. беременности, сифилис рецидивирующий).

**Заключение.** Изучение влияния патогенных экзогенных факторов на течение беременности и их возможной ассоциации с повышенной вероятностью развития ВПС у новорожденных детей в условиях Республики Саха (Якутия) выявило значимость высокой инфицированности цитомегаловирусом (n=615, 87,4%), вирусом простого герпеса (n=489, 87,5%) новорожденных с ВПС. Кроме того, в группе вероятного ВПС отмечается повышенный риск развития ВПС при ОРВИ на ранних сроках беременности (13,7%). Таким образом, изучение факторов риска развития ВПС является основой прегравидарной подготовки.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№18-05-60035\_Арктика).*

### Литература

- Осьмирко Т.В. Клинико-эпидемиологическое обоснование и определение факторов риска рождения детей с TORCH-синдромом / Т.В. Осьмирко, Л.В. Лялина, В.О. Атласов // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 40, № 5. – С. 75-79.
- Osmirko T.V. Clinical and epidemiologic basis and assessment of risk factors for TORCH-syndrome neonates / T.V. Osmirko, L.V. Lyalina, V.O. Atlasov // Meditsinskiy almanakh. – 2015. – 40(5). – P. 75-79.
- Юлиш Е.И. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей / Е.И. Юлиш, А.П. Волосовец. – Донецк: Регион, 2005. – 216 с.
- Yulish E.I. Congenital and acquired TORCH-infection in children / E.I. Yulish, A.P. Volosovets. – Donetsk: Region, 2005. – 216 p.
- Park H.W. Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis / H.W. Park, Y.S. Choi, K.S. Kim // PLoS One. – 2015. – Vol.10, №9. – e 0138114.
- The influence of maternal exposure history to virus and medicine during pregnancy on congenital heart defects of fetus / Q. Liang, W. Gong, D. Zheng [et al.] // Environ Sci Pollut Res Int. 2016.

a separate group in many scientific areas. An interdisciplinary approach revealed the history of life, gender and psychological differences of people 90 years of age and older in order to identify common and stable characteristics of the portrayed group.

**Keywords:** somatometric indicators, anamnesis vital, non-indigenous and indigenous population, social portrait of long-livers.

**Введение.** В Якутии население всегда «омолаживалось» за счет прибывающих в трудоспособном возрасте мигрантов. Так, если в 1989 г. численность населения в возрасте 60 лет и старше составляла 4,9%, то к 2012 г. данный показатель достиг 12,7%, видимо, за счет пика оттока мигрантов в 90-е гг. В последнее десятилетие заметно выросла численность тех, кому сейчас 90 лет и больше. Так, в 2010 г. их насчитывалось 316 чел., а на 01.01.2019 г. их на учете было 951 чел., в т.ч. в поликлиниках г. Якутска - 404 чел. К слову, мы посчитали нецелесообразным проводить сравнение с данными более ранних переписей населения (1928, 1950, 1970 гг.). В эти годы в силу различных обстоятельств наблюдались значительные искажения рассматриваемых возрастных когорт [3].

Как известно, факторами роста доли пожилых людей является снижение естественного прироста населения. Не менее важный вклад имеют научные достижения медицины и их внедрение в здравоохранение, которые способствуют увеличению продолжительности жизни. Старение населения воспринимается сегодня как риск или вызов обществу, на который необходим адекватный ответ. Выход из подобной ситуации видится в увеличении возраста «активной старости», т.е. состояния, когда пожилой человек будет способен самостоятельно вести относительно полноценную жизнь. В связи с этим представляло интерес изучение семейного анамнеза, образа жизни, здоровья, гендерных и этнических различий долгожителей г. Якутска с целью составления их социального портрета. Предполагается, что полученные данные впоследствии позволят провести сравнительный анализ с долгожителями последующих поколений.

**Материалы и методы исследования.** Для решения поставленной цели проводится анализ эмпирических данных в рамках пилотной НИР коллектива ФГБНУ «ЯНЦ КМП» на тему: «Факторы активного долгожительства в криолитозоне: социально-медицинские параметры» (2019-2021 гг.). В качестве инструментария была разработана анкета из 76 вопросов, разделенная на 6 блоков, отражающих антропометрические данные, анамнез жизни, семейный и трудовой анамнез, жизненные интересы, некоторые моменты соци-

альной сферы долгожителя и т.д.

Сбор первичного материала осуществлялся в г. Якутске с февраля по март 2019 г. как на базе ГБУ РС (Я) «Республиканская больница №3», так и по месту проживания долгожителей. Было проведено социально-медицинское обследование 65 чел. в возрасте от 90 лет и старше (91,4±0,3 лет), в т.ч. 33 женщины и 32 мужчин. Психодиагностическое обследование включало краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE) и шкалу тревоги и депрессии (HADS). Полученные результаты обработаны в программах приложений Microsoft Excel и «IBM SPSS Statistics 23».

**Результаты и обсуждение.** Максимальный возраст долгожителей в женской группе составлял 94 года, в мужской – 97 лет. Распределение респондентов по этнической принадлежности: якуты (72,3 %), русские (24,6 %), эвены (3,1 %).

Средний рост женщин был на уровне 152±0,1 см, масса тела 53,9±0,9 кг, мужчин – соответственно 162,0±0,1 см и 63,0±0,8 кг (табл. 1). При этом, как правило, рассматриваемые показатели у русских были выше, чем у представителей коренного населения. Тем не менее, во всех группах индекс массы тела (ИМТ) находился в пределах нормы, хотя абдоминальный тип ожирения являлся характерным для всех респондентов (индекс талия/бедро,

или ИТБ, выше 0,9). Следует отметить, что как в молодом, так и зрелом возрасте никто из опрошенных долгожителей не имел избыточного веса.

Вне зависимости от этнической принадлежности для большинства (98,3%) попавших в выборку долгожителей г. Якутск не является местом их рождения. Более половины (53,3%) представителей коренного населения обосновались в столице после 50 лет, тогда как для русских этот показатель равнялся 26,7%. Всю свою жизнь прожили в Якутии 50 чел., в том числе 2 русских. Прибыли из различных регионов России (преимущественно из Сибири) 15 опрошенных долгожителей в возрасте 36,9±4,0 лет.

По уровню образования респонденты распределились следующим образом: высшее образование имеют 39,4% опрошенных женщин и 43,7% мужчин, среднее специальное – 21,2% женщин и 43,7% мужчин, без образования – один респондент. После выхода на пенсию женщины продолжали работать до 61,7±1,7 лет, мужчины – до 71,8±2,0 лет.

Если рассматривать их трудовую деятельность, у 55,4% долгожителей профессия была связана преимущественно с умственным трудом. 38,4% занимались легким физическим трудом и физическим трудом средней тяжести, 6,2% – тяжелым физическим трудом, но долгожители, профессии

Таблица 1

Основные соматометрические показатели долгожителей

Показатель	Женщины			Мужчины		
	коренные (n = 22)	некоренные (n = 11)	среднее (n = 33)	коренные (n = 27)	некоренные (n = 5)	среднее (n = 32)
Рост, см	150±0,01	157,0±0,02	152±0,1	161,0±0,01	167,0±0,03	162,0±0,1
Масса, кг	50,1±1,8	61,5±3,5	53,9±0,9	61,4±1,8	71,6±4,0	63,0±0,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,2±0,7	25,1±1,3	23,2±0,7	23,4±0,6	26,0±1,9	24,1±0,6
ИТБ	0,90±0,01	0,92±0,02	0,91±0,01	0,94±0,01	0,97±0,03	0,94±0,01

Таблица 2

Уровень образования и активность в быту долгожителей, родившихся в начале и 20-е гг. XX в.

Категория	Образование			Умственный характер труда	Активный образ жизни
	высшее	среднее специальное	отсутствует		
Родившиеся в начале XX в.	8,9	16,1	32,1	19,6	60,7
Родившиеся в 1920-х гг.	40,0	33,8	1,5	55,4	86,2

которых были связаны с особо тяжелым физическим трудом, отсутствуют в нашей выборке. Однако следует отметить, что большинство опрошенных начали работать в сельском хозяйстве еще в младшем школьном возрасте (7-12 лет), при этом большинство долгожителей (92,3%) отмечало, что в этот период их жизни (конец 1930-х – начало 1940-х гг.) они сильно голодали или недоедали.

В табл. 2 приведено сравнение уровня образования, характера профессии, а также активности респондентов в быту на момент осмотра с аналогичными показателями якутских долгожителей, родившихся в самом начале XX в. В последнем случае сведения получены в 1994-1995 гг. О.В. Татариновой [4]. Как видно из приведенных данных, менее чем за четверть века численность долгожителей, имеющих специальное образование высшего и среднего уровня, которые были заняты в сфере интеллектуального труда, значительно возросла. Конечно, нельзя сбрасывать со счетов и рост в целом уровня образования населения при индустриализации территории республики. Кроме того, в настоящее время большинство попавших в выборку долгожителей, в отличие от долгожителей, родившихся в начале XX в., способно самостоятельно ухаживать за собой и выполнять мелкую домашнюю работу. На момент опроса большинство долгожителей (66,2%) проживало вместе со своими родственниками, каждый третий респондент (33,8%) вел домашнее хозяйство самостоятельно. Примечательно, что 89,2% долгожителей ухаживали за собой самостоятельно. В список их ежедневных занятий входят: просмотр телевизора (75,4%), чтение (66,2%), прослушивание радиопередач (24,6%), выполнение мелких домашних работ, в т.ч. сухая уборка, стирка, готовка (63,1%). При этом почти каждый второй опрошенный долгожитель с 87,8±0,9 лет в зимний период на улицу не выходил. Помощь в ведении хозяйства одиноко проживающим респондентам оказывали родственники или соцработники.

После выхода на пенсию большинство долгожителей (69,2%) в среднем до 78,1±1,5 лет занимались любительским овощеводством, часть респондентов (16,9%) занималась домашним скотоводством и, соответственно, в летнее время принимали по мере своих возможностей участие в заготовке кормов. Из сказанного можно заключить, что большинство долгожителей, вплоть до старости, не только больше

времени проводило на открытом воздухе, выполняя физический труд, но и потребляло натуральные свежие продукты со своего огорода и подсобного хозяйства.

Рацион питания большинства долгожителей включает мясные и кисломолочные продукты, различные крупы, овощи и фрукты; кондитерские изделия потребляют ежедневно 32,3%, несколько раз в неделю – 20%, редко или вовсе не потребляют 47,7%. Большинство опрошенных предпочитает утолять жажду чаем (83,1%) и растворимым кофе по утрам (13,8%).

Что касается семейного положения, две женщины никогда не состояли в браке, замужние женщины составили 12,1%, вдовы – 75,7%, средний возраст на момент смерти супруга 80,2±2,1 лет; женатые мужчины составили 40,6%, вдовы – 59,4%, овдовели в возрасте 71,9±2,5 лет. Общий стаж семейной жизни у большинства опрошенных (84,6%) более 30 лет, притом брак единственный (81,8% женщин и 75% мужчин). Дважды вступали в семейно-брачные отношения 9,1% женщин и 21,9% мужчин. Один мужчина и одна женщина заключали брак трижды. Значит, у большинства долгожителей был устойчивый семейно-брачный опыт и социально-психологический тыл в приватной жизни.

По 1-2 детей имели 29,2%, по 3-е и более детей – 61,5% долгожителей, бездетные составили 9,2%. Возраст при рождении первого ребенка у матерей был 27,7±0,7 лет, последнего ребенка – 35,0±0,9 лет. Однако в многодетных якутских семьях среднее число детей превышало аналогичный показатель у русских – 4,5±0,3 чел. против 3,4±0,3 чел.

В то же время в течение жизни случаи беременности у русских и саха одинаковы (4,9±0,5). Сексуальная жизнь у женщин угасала в 59,4±2,0 лет, у мужчин – 72,1±2,1 года, при этом в ряде случаев мужская часть респондентов отмечала, что прекращение половых отношений было связано не с их состоянием здоровья, а с болезнью или смертью супруги. Средний возраст наступления менопаузы 48,3±2,1 лет.

Необходимо указать, что большинство долгожителей (78,5%) родилось в многодетных семьях. В настоящее время здравствующие родные братья или сестры имеются у каждого третьего опрошенного долгожителя. Что касается долгожительства родителей респондентов, то только у 1/5 из них биологические отец или мать дожили до 90 лет, у остальных родители умер-

ли от болезней или внешних причин в возрасте до 50 лет. К сожалению, в ряде случаев респонденты не смогли вспомнить причину и точную дату смерти своих родителей.

Интерес представляет отношение долгожителей к вредным привычкам на фоне пропаганды здорового образа жизни. Как они признались, в возрасте до 40-50 лет злоупотребляли алкоголем только мужчины (9,2%); среди никогда не потреблявших спиртные напитки (27,7%) 11 женщин и 7 мужчин, большинство (63,1%) употребляло алкоголь в ограниченном количестве только по праздникам.

Что касается табакокурения, то в возрасте от 20 до 75 лет курила одна женщина и девять мужчин (15,4%), стаж табакозависимости в единичных случаях доходил до 40 лет, количество выкуриваемых сигарет – до 1 пачки/день, но в настоящее время ни один из долгожителей не курит. По данным О.В. Татариновой [4], в группе долгожителей, родившихся в начале XX в., в течение жизни табакозависимость была у 37,5% долгожителей со стажем курения от 50 до 81 года, продолжали курить 7%.

Значительная часть опрошенных в зрелом возрасте спортом не занималась, 67,7% долгожителей ежедневно делали физические, а также дыхательные упражнения. Незначительная часть обследованных (6,2%) проводила более интенсивные занятия. Например, часовая тренировка 92-летнего П. включает 20 отжиманий от пола, приседания и т.п.

Артериальная гипертензия (АГ) была выявлена почти у всех обследованных (95,4%), за исключением одного мужчины и двух женщин. К слову, в группе долгожителей, родившихся в начале XX в., АГ была распространена у 68% обследованных [4]. Со слов респондентов или их ближайших родственников, у 48,4% женщин гипертензия появилась в возрасте до 60 лет, тогда как у всех мужчин она стала наблюдаться только после достижения пожилого возраста (табл. 3). Но не исключено, что данный факт может являться лишь дополнительным подтверждением менее внимательного отношения мужчин к своему здоровью [1, 2]. По крайней мере, на вопрос о том, что предпринимали респонденты в зрелом возрасте при недомогании, ответ «визит к врачу» выбрал каждый второй мужчина, тогда как у женщин это вариант отмечен большинством (72,2%). Стоит также отметить, что на момент осмотра ежедневно прини-

Таблица 3

## Показатели АД и регулярность приема гипотензивных препаратов у долгожителей с гипертонией

Пол	Артериальное давление на момент осмотра, мм рт. ст.		Доля долгожителей (%), у которых АГ возникла				Прием гипотензивных препаратов, %		
	САД	ДАД	до 59 лет	в 60-69 лет	в 70-79 лет	с 80 лет и старше	ежедневно	эпизодически	не принимают
Женщины	148±3,9	76±1,7	48,4	12,9	19,4	19,4	67,7	32,3	-
Мужчины	147±4,1	76±1,9	-	12,9	25,8	61,3	41,9	48,4	9,7

мало гипотензивные препараты большинство женщин (67,7%) и меньше мужчин-гипертоников (41,9%). Кстати, 6,2% мужчин только после нашего осмотра впервые узнали, что у них 2-я степень АГ, хотя ранее считали себя здоровыми. В женской группе подобного не отмечено.

Так как АГ в настоящее время рассматривается как ведущий фактор риска развития когнитивных нарушений [5-7], был проведен опрос долгожителей по краткой шкале MMSE. По нашим данным, легкие когнитивные нарушения диагностированы у большинства (63,1%), умеренные когнитивные нарушения – почти у каждого пятого обследованного долгожителя (27,7%), тяжелые когнитивные нарушения – у малой доли (9,2%) респондентов. Необходимо отметить, что умеренные когнитивные нарушения в 2 раза чаще диагностировались у женщин (66,6% против 33,4% у мужчин). Однако выраженной связи между степенью когнитивного дефицита и показателями АД долгожителей не отмечено: для САД  $r = -0,14$ , для ДАД  $r = -0,13$ .

Анализ результатов по шкале HADS показал статистически значимые различия по показателю тревоги: у женщин –  $8,09 \pm 2,1$  балла (соответствует уровню субклинически выраженной тревоги), у мужчин –  $5,74 \pm 1,8$  балла (соответствует норме). Среднее значение по шкале депрессии у женщин также было выше, чем у мужчин –  $7,3 \pm 2,6$  и  $5,8 \pm 2,2$  балла соответственно. При этом установлена прямая зависимость

между уровнем тревоги и уровнем депрессии ( $r = +0,58$ ), также отмечена незначительная связь между вышеуказанными показателями и стажем АГ ( $r = +0,23 \dots +0,28$ ).

**Заключение.** Сегодняшние долгожители – это поколение, чье детство и молодость соприкоснулись с военным временем, они прошли испытание голодом, холодом, потерей родителей. Сегодня усредненный социальный портрет долгожителя г. Якутска: мужчины и женщины, родившиеся и выросшие в сельской местности в многодетной семье, получившие высшее образование, соответственно, занимавшиеся интеллектуальными видами труда. У них единственный брак, в котором родилось по три и более детей. Эта многодетная семья имела подсобное хозяйство, потребляла свежие натуральные продукты, в зрелом возрасте они сменили место проживания и переехали в г. Якутск.

Сравнение соответствующих данных с предыдущим поколением показало, что существенно уменьшилось число курильщиков, увеличилась доля ведущих относительно активный образ жизни. Медицинское обследование показало, что возросла доля больных АГ (с 68 до 95,4%). К сожалению, при этом значительная часть долгожителей, в особенности мужчины, не следуют схемам приема гипотензивных препаратов или же вовсе их не потребляют.

По шкале MMSE тяжелые когнитивные нарушения зафиксированы у 9,2% респондентов, по шкале HADS пока-

затели тревоги и депрессии у женщин были выше, чем у мужчин, но в целом выраженных отклонений у долгожителей не отмечено.

## Литература

1. Назарова И.Б. Здоровье занятого населения / И.Б. Назарова. - М.: ГУ ВШЭ, МАКС Пресс, 2007. – 526 с.  
Nazarova I.B. Health of employed population / I.B. Nazarova. - M.: GU VSHE Max-Press., 2007. – 526 p.
2. Паутова Н.И. Гендерные особенности самооценки здоровья и его восприятия как социокультурной ценности (по данным 21-й волны RLMS-HSE) / Н.И. Паутова, И.С. Паутов // Женщина в российском обществе. – 2015. – № 2 (75). – С. 64-79.  
Pautova N.I. Gender characteristics of self-esteem of health and its perception as a sociocultural value (according to 21 wave RLMS-HSE) / N.I. Pautova, I.S. Pautov // Woman in Russian society. – 2015. – №2 (75). – P. 64-79.
3. Слепцов С.С. Феномен долгожительства в Якутии – миф или реальность / С.С. Слепцов, С.С. Слепцова, А.Г. Егорова, З.Н. Алексеева // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 102-104.  
Sleptsov S.S. Yakutia's longevity phenomenon – a myth or reality / S.S. Sleptsov, A.G. Egorova, Z.N. Alexeeva // Yakut medical journal. – 2019. – №1 (65). – P. 102-104. DOI: 10.25789/YMJ.2019.65.30
4. Татарина О.В. Долгожительство в Сибири и на Дальнем Востоке: клинические и демографические аспекты: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.05 / О.В. Татарина. – Новосибирск, 1996. – 25 с.  
Tatarinova O.V. Longevity in Siberia and the Far East: clinical and demographic aspects: abstract dis. ... candidate of medical sciences: 14.00.05 / O.V. Tatarinova. – Novosibirsk, 1996. – 25 p.
5. Шарашкина Н.В. Особенности когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией / Н.В. Шарашкина, В.С. Остапенко, Н.К. Рунихина // Российский семейный врач. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 36–40.  
Sharashkina N.V. Features of cognitive disorder in elderly and senile patients with arterial hypertension / N.V. Sharashkina, V.S. Ostapenko, N.K. Runikhina // Russian family doctor. – 2018. – Vol. 22, №1. – P. 36-40.
6. Nagai M. Hypertension and dementia / M. Nagai, S. Hoshide, K. Kario // American Journal of Hypertension. – 2010. – № 2. – Vol. 23. – P. 116–124.
7. Women's Health Initiative Memory Study and Women's Health Initiative Investigators. A prospective study of the effect of hypertension and baseline blood pressure on cognitive decline and dementia in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study // K.C. Johnson, K.L. Margolis, M.A. Espeland [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2008. – Vol. 56, № 8. – P. 1449–1458.

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

М.П. Кириллина, И.В. Кононова, С.И. Софронова,  
А.К. Иванова, Е.Л. Лушников

## АНАЛИЗ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) ПОСТРЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.19

УДК 618.146-006.6-084(571.56)

Проведен анализ цитологических исследований биоматериала с шейки матки и цервикального канала на предмет встречаемости предраковых заболеваний и рака шейки матки у женщин пострепродуктивного возраста. Биоматериал был получен в период с 2016 по 2018 г.

**Ключевые слова:** скрининг, онкоцитология, диагностика, дисплазия, рак шейки матки.

The analysis of cytological studies of biomaterial from the cervix and cervical canal for the occurrence of precancerous diseases and cancer of the cervix in women of post-reproductive age is carried out. The biomaterial was obtained from 2016 to 2018.

**Keywords:** screening, oncocytology, diagnostics, dysplasia, cervical cancer.

В современном обществе неуклонно растет интерес к проблемам здоровья и социальной адаптации женщин постменопаузального возраста в связи с возросшей численностью женского населения, переступившего рубеж менопаузы. Одним из осложнений физиологического течения постменопаузы является развитие метаболических нарушений инволюционного характера в половой системе, а именно в шейке матки, влагалище и вульве. Подобные изменения обусловлены закономерными процессами старения, обменных реакций на всех уровнях, а микроскопически выражаются изменением клеточного состава эпителиального покрова и соединительнотканых компонентов подлежащей стромы [2]. Возраст, как известно, является универсальным фактором и наиболее важной детерминантой риска развития злокачественных новообразований [1]. Данные литературы свидетельствуют о том, что для каждой локализации рака имеется свой возрастной пик, ко-

торый приходится на разные периоды жизни человека [3]. Основой патогенеза атрофических и дистрофических процессов в перименопаузе является дефицит эстрогенов. Недостаток эстрогенов в этом периоде ведет к потере основных защитных свойств многослойного плоского эпителия, гликоген- и пироксинаобразующих функций. В результате происходит снижение, вплоть до полного исчезновения, количества лактобацилл, и, как следствие, чрезмерное размножение условно-патогенной флоры. Изменение биоценоза влагалища на фоне атрофически измененного слизистого барьера слизистой шейки матки и влагалища, как правило, вызывает развитие неспецифических, часто рецидивирующих, вялотекущих воспалительных процессов, не имеющих клинического эффекта от проводимой противовоспалительной терапии и прогрессирующих с увеличением продолжительности постменопаузы. Этому способствует также и выраженное нарушение кровоснабжения стенок влагалища и экзоцервикса. В результате нарушения кровоснабжения резко уменьшается количество влагалищного трансудата, что клинически проявляется сухостью и диспареунией и склонностью к микротравмам слизистой влагалища и вульвы, что в свою очередь также повышает вероятность развития инфекционных и воспалительных процессов. С наступлением менопаузы наблюдаются постепенные изменения тканей вульвы и влагалища. Эпителий атрофируется и истончается, могут появиться цитологические признаки диспластических изменений. Поэтому

диагностика и дифференциальная диагностика возрастной атрофии влагалища и шейки матки и дистрофических процессов вульвы, в первую очередь, должна быть направлена на исключение не только воспалительных изменений, обусловленных специфическим инфекционным процессом, но и онкологической патологии [2].

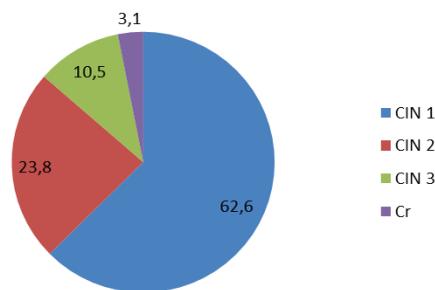
**Цель исследования:** изучить динамику встречаемости предраковых заболеваний и рака шейки матки у женщин пострепродуктивного (перименопаузального и менопаузального) возраста.

**Материалы и методы исследования.** Был проведен анализ цитологических исследований биоматериала с шейки матки (ШМ) и цервикального канала у 353 женщин в возрасте от 46 лет и старше, обратившихся самостоятельно за различной медицинской помощью в период с 2016 по 2018 г. включительно. Цитологическая диагностика проводилась путем окрашивания стекол по методу Романовского - Гимза. Окрашивание биоматериала и цитологическая диагностика проводились на базе лаборатории патоморфологии, гистологии и цитологии Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. Цитологический диагноз – степень CIN, рак ШМ, устанавливался в соответствии с клинико-морфологической классификацией Я.В. Бохмана (1976). Частота встречаемости CIN1, CIN2, CIN3, рака ШМ в мазках высчитывалась по отдельности для каждого типа дисплазии и выражалась в процентах по отношению к общему количеству обследованных женщин.

ЯНЦ КМП: **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., зав. лаб. Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, kirillinamp@mail.ru, **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с., irinakon.07@mail.ru, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, sara2208@mail.ru; **ИВАНОВА Анна Константиновна** – врач КЛД (цитология) РБ№1-НЦМ, врач КЛД (цитолог) Клиники МИ СВФУ, ivanova.ak11@gmail.com; **ЛУШНИКОВА Елена Леонидовна** – д.б.н., проф., руковод. Ин-та молекулярной патологии и патоморфологии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск, pathol@inbox.ru.

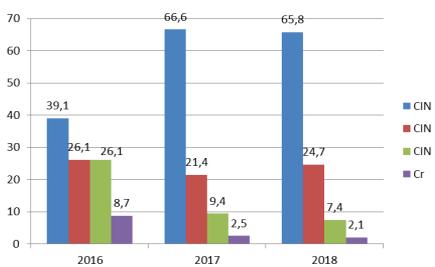
**Результаты и обсуждение.** Общее количество обследованных женщин составило за 2016 г. 46 женщин, за 2017 г. – 117, за 2018 г. – 190 женщин, которые имели диспластические изменения шейки матки разной степени тяжести. По возрастному составу распределение осуществилось следующим образом: женщины в возрасте 46-55 лет – 192 (54,4%) чел., женщины в возрасте 56 лет и старше – 161 (45,5%) чел.

По результатам цитологического анализа встречаемости дисплазий шейки матки за период 2016-2018 г. видно, что наибольшая частота приходится на CIN 1, которая была зарегистрирована у 221 женщины и составила 62,6% от общего количества обследованных женщин, CIN 2 была обнаружена у 84 женщин (23,8%), CIN 3 – у 37 женщин, что составило 10,5% от всех дисплазий шейки матки в обследуемой группе (рис.1). Рак шейки матки был обнаружен в 11 случаях и составил 3,1%.



**Рис. 1.** Распределение встречаемости дисплазий разной степени на период 2016-2018 гг.

Анализ частоты встречаемости CIN 1, CIN 2, CIN 3 и рака ШМ за трехлетний период в зависимости от года обследования показал рост CIN 1 при уменьшении CIN 2 и CIN 3 (рис.2). Частота встречаемости CIN 1 в 2018 г. увеличилась в 1,7 раза по сравнению с 2016 г., в то время как CIN 2 не показала существенной динамики за это же время, а встречаемость CIN 3 умень-

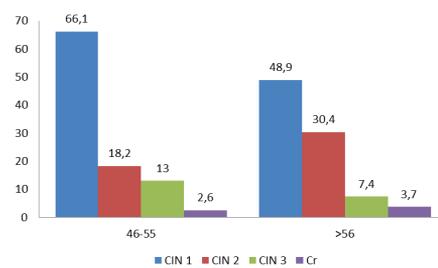


**Рис. 2.** Динамика встречаемости дисплазий разной степени на период 2016-2018 гг.

шилась в 3,5 раза. Частота обнаружения рака ШМ в исследованных мазках уменьшилась в 4,1 раза. В целом, такая разнонаправленность показателей говорит о позитивной динамике в развитии дисплазий. Снижение CIN 2, CIN 3 и рака ШМ может быть связано с постоянным наблюдением за пациентками, постоянным контролем за развитием дисплазий в динамике и эффективностью проведенного лечения. Рост CIN1 можно объяснить тем, что несмотря на проводимое лечение, на фоне уже имеющейся возрастной атрофии довольно часто развивается кольпит. Причиной кольпита могут стать как специфические инфекции, так и условно-патогенная флора. С наступлением менопаузы наблюдаются постепенные изменения тканей вульвы и влагалища. Эпителий атрофируется и истончается, могут появиться цитологические признаки диспластических изменений.

Изучение частоты встречаемости дисплазий шейки матки в зависимости от возраста показало, что наиболее часто диагностируемой патологией шейки матки во всех возрастных группах явилась CIN 1 (рис. 3). Максимальное значение частоты встречаемости CIN 1 (66,1%) наблюдалось у женщин в возрастной категории 46-55 лет, CIN 2 (30,4%) – 56 лет и старше, CIN3 (13%) – 46-55 лет. Максимальная частота встречаемости рака ШМ отмечалась в возрастной категории 56 лет и старше – 6 случаев (3,7%). Следует отметить, что частота встречаемости рака ШМ растет в зависимости от возраста пациенток. Это подтверждают исследования, согласно которым прогрессирование тяжести дисплазий идет многие десятилетия [4].

Интересно, что CIN 3 в группе женщин 56 лет и старше имеет меньшее значение, чем в группе 46-55 лет. Учитывая возраст, CIN 3 в группе старших женщин должна была бы иметь большее значение так же, как установленные у них показатели CIN 2 и рака ШМ. Можно утверждать, что у женщин стар-



**Рис. 3.** Частота встречаемости дисплазий шейки матки у женщин пострепродуктивного возраста

ше 56 лет переход дисплазии средней и тяжелой степени в рак ШМ идет более быстрыми темпами.

**Заключение.** Частота встречаемости в мазках ШМ и цервикального канала CIN 1, CIN 2, CIN 3 и рака ШМ обратно зависима от степени дисплазии у женщин, прошедших обследование с 2016 по 2018 г. Показатель встречаемости CIN 1 рос от 2016 к 2018 г. при одновременном уменьшении показателей CIN 2, CIN 3 и рака ШМ. Анализ особенностей показателей встречаемости CIN 1, CIN 2, CIN 3 и рака ШМ в зависимости от возраста выявил, что женщины 46-55 лет имели наибольшую частоту встречаемости CIN 1 и CIN 3. У женщин 56 лет и старше чаще встречается CIN 2 и рак ШМ.

Проведенный нами анализ цитологического материала свидетельствует о росте онкогинекологической заболеваемости с увеличением возраста и вполне согласуется с данными литературы. Повышенный риск развития и пик заболеваемости раком ШМ приходится на возраст 56 лет и старше.

Профилактика, раннее выявление и адекватное лечение злокачественных опухолей являются важнейшими задачами современной медицины. По результатам анализа полученных нами данных мы видим необходимость улучшения проведения профилактических осмотров женщин с обязательным цитологическим исследованием, диспансеризацией и лечением больных с фоновыми заболеваниями шейки матки. Эта проблема требует специального исследования, направленного на разработку научно обоснованных путей решения основных проблем, связанных с выявлением начальных форм РШМ.

*Статья выполнена в рамках НИР «Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей в условиях Крайнего Севера, разработка современных методов ранней диагностики, профилактики с использованием высокоинформативных фундаментальных методов исследования. (М06;01;01)» (№ 0556-2014-0006).*

## Литература

1. Дикарева Л.В. Возрастные аспекты развития гормонозависимых опухолей матки в группах риска (клинико-статистическое исследование): Дис. ...канд.мед.наук / Л.В. Дикарева. – Волгоград, 2003. – 155 с.

Dikareva L.V. Age-related aspects of the development of hormone-dependent uterine tumors in risk groups (clinical and statistical study): Dis. ... Candidate of Medical Science / L.V. Dikareva. – Volgograd, 2003. – 155 p.

2. Мальцева Л.И. Особенности заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы женщин в постменопаузе и возможности терапии / Л.И. Мальцева, Е.А. Гафарова, Э.Э. Гилязова // Оржин. – №4. – 2008. – С. 12-15 <https://www.gynecology.su/jour/article/view/213>

Maltseva L.I. Features of diseases of the cervix, vagina and vulva in postmenopausal women and the possibility of therapy / L.I. Maltseva, E.A. Gafarova, E.E. Gilyazova // Orzhin. – 2008. – P. 412-15. <https://www.gynecology.su/jour/article/view/213>

3. Cancer incidence following treatment for

infertility at a clinic in the UK / P. Doyle, N. Maconochie, V. Beral, [et al.] // Hum.Reprod. – 2002. – Vol.17. – P. 2209-2213.

4. Richart R.M. A follow-up study of patients with cervical dysplasia / R.M. Richart, B.A. Barron // Amer.J. Obstet. Gynecol. – 1969. – Vol.105. – P. 386-393.

П.П. Бессонов, Н.Г. Бессонова

## СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЭРОЗИИ В УСЛОВИЯХ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.20

УДК 616.33-002.2 (571.56)

Для изучения сопутствующих заболеваний и факторов риска гастродуоденальной эрозии (ГДЭ) проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентов, проходивших стационарное лечение. Пациенты были разделены на 2 группы – коренные (лица коренной национальности, постоянно проживающие на Севере) и пришлые (прибывшие в Якутию из других регионов России и проживающие на Севере в течение 10 - 15 лет). Выявлено, что среди обследованных с ГДЭ слизистой оболочки (СО) желудка преобладают лица мужского пола. Из возрастных групп ГДЭ часто встречается у лиц старших возрастных групп, преимущественно у коренного населения. Чаще выявляются хронические эрозии в антральном и препилорическом отделе желудка. По данным биопсии, у пациентов с эрозией СО желудка выявляется воспалительно-гиперпластический тип, чаще у коренных. Среди обследованных чаще встречаются служащие и преобладают городские жители. Из сопутствующих заболеваний преобладают гастриты, причем у коренных атрофический, а у пришлых смешанный. Также выявлены хронический холецистит и хронический панкреатит. Из заболеваний других органов и систем на первом месте сердечно-сосудистые болезни, у коренных – ИБС, у пришлых – гипертоническая болезнь.

**Ключевые слова:** гастродуоденальные эрозии, сопутствующие заболевания, факторы риска, гепатобилиарная система.

A retrospective analysis of the medical history of in-patients was carried out to study concomitant diseases and risk factors for gastroduodenal erosion (GDE).

Patients were divided into 2 groups – indigenous, constantly residing in the North and non-indigenous, arrived to Yakutia from the other regions of Russia and residing for 10-15 yrs.

Among those examined with erosive lesions of gastric mucosa, males predominate. Of the age groups, GDE is often found in the elder people, mainly in the indigenous population. Clinical symptoms are dominated by epigastric pain, heartburn, belching, and flatulence. More often chronic erosion is detected in the antrum and prepiloric portion of the stomach. According to a biopsy, in patients with gastric mucosa erosion, an inflammatory-hyperplastic type is detected, more often in the indigenous. Gastritis dominates in the concomitant diseases, while in the indigenous - atrophic gastritis and mixed gastritis in the non-indigenous. Among diseases of other organs and systems, cardiovascular diseases rank first, CHD in the indigenous, and hypertension in the non-indigenous.

**Keywords:** gastroduodenal erosion, concomitant diseases, risk factors, hepatobiliary system.

По современным данным, гастродуоденальные эрозии (ГДЭ) – вторая по частоте патология желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Внимание клиницистов к проблеме эрозивно-язвенных повреждений обусловлено тем, что эрозии и острые язвы желудка и ДПК являются причиной желудочно-кишечных кровотечений и занимают второе место после язвенной болезни (ЯБ). Благодаря фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) с биопсией наши представления об эрозиях желудка и ДПК обогатились. Эрозии отличаются от язв по этиологии, процессам и темпам заживления, клиническим проявлениям. Эрозии нередко выявляются у больных ЯБ, с хроническими активными диффузными поражениями печени, опухолями желудочно-кишечного трак-

та, болезнями сердечно-сосудистой и дыхательной системы, с поражениями почек и др., что ставит вопрос о полном обследовании больных с ГДЭ [1-3].

ГДЭ обнаруживают на аутопсии в 6% случаев, при эндоскопии в 2-20%, в том числе при ЯБ – в 33-50, при гастритах – в 14-22% случаев. Кроме того, они обнаруживаются при циррозах печени, протекающих с портальной гипертензией (10-40%); при пороках сердца, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), особенно при осложнениях сердечной недостаточностью; при атеросклерозе брюшной части аорты и ее ветвей (10-40); при хронических неспецифических заболеваниях легких и легочно-сердечной недостаточности (30%). Это – вторичные (симптоматические) ГДЭ. Отмечают увеличение частоты выявления ГДЭ с возрастом – до 60-90% после 50 лет [2, 5].

ГДЭ обнаруживают чаще у мужчин, чем у женщин (в соотношении 1,5-

2,8:1), причем значительно преобладает желудочная локализация эрозий над дуоденальной – 75:25%, из них 95% выявляются в препилорической зоне и только 5% - в фундальном отделе СО желудка. Геморрагические осложнения ГДЭ по частоте уступают только ЯБ желудка и ДПК.

Иногда эрозивный процесс в желудке протекает «под маской» других заболеваний: хронического холецистита, пневмонии, инфекционного или опухолевого процесса. В подобных ситуациях предположить наличие ГДЭ практически невозможно, их обнаруживают случайно при ФГДС.

При анализе жалоб больных эрозивным гастритом установлено, что для преобладающей части острых эрозий характерна скудность симптоматики заболеваний: чаще – изжога, отрыжка кислым и воздухом; весьма редко – голодные боли и боли натощак в области эпигастрия невысокой интенсивности.

Острые эрозии (ОЭ) чаще всего развиваются вторично, как осложне-

**БЕССОНОВ Прокопий Прокопьевич** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, [bessonovprok@mail.ru](mailto:bessonovprok@mail.ru), **БЕССОНОВА Наталья Георгиевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ.

ние различных заболеваний, причем не только гастроэнтерологических, в то время как хронические эрозии (ХЭ) нередко протекают изолированно, как первичный патологический процесс, поражающий слизистую оболочку желудка и ДПК. ХЭ в 50% случаев дают умеренные боли натощак и ранние боли после приема пищи. Преобладают метеоризм и отрыжка. Со временем тупые, ноющие боли все чаще сочетаются со схваткообразными. Увеличивается тяжесть в животе, чаще отмечается тошнота, неустойчивость стула со склонностью к запорам. Тошнота нередко сочетается с рвотой, а метеоризм – с горечью во рту [2, 4].

Выделяют 2 группы факторов риска ГДЭ – экзогенные и эндогенные. Среди экзогенных факторов называют: хеликобактерную инфекцию (НР), однако НР-инфекция не является основным патогенетическим фактором ГДЭ и не оказывает какого-либо влияния на их клинические проявления, но, возможно, способствует хронизации эрозивного процесса и его прогрессированию; местные и системные микроциркуляторные расстройства, стрессогенные воздействия; токсико-химические, в том числе лекарственные (НПВС; ГКС – глюкокортикоидные, калия хлорид и др.), профессиональные (вибрация, пары жирных кислот, щелочей, соединения фтора и др.) и алиментарные (алкоголь и его суррогаты, острые приправы и специи, необработанный кофе и др.). В числе эндогенных факторов выделяют – ацидопептическую агрессию; действие «детергентов» (токсичные желчные кислоты и лизолецитин); дуоденогастральный рефлюкс (ДГР); местные иммунные нарушения, обуславливающие снижение цитопротективных свойств СО желудка и ДПК; различные заболевания внутренних органов; обширные хирургические вмешательства на органах брюшной полости и др. При часто повторяющемся ДГР в антральном отделе СО желудка выявляются эрозии у 70% обследованных [4, 5].

**Цель** исследования – изучить сопутствующие заболевания и факторы риска ГДЭ среди коренных и пришлых жителей Якутии.

**Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 64 пациентов, из них 36 женщин и 38 мужчин в возрасте от 26 до 82 лет, средний возраст 58 лет. Всем пациентам, находящимся на стационарном лечении в отделении терапии, проводились изучение анамнеза болезни, полное клинические об-

следование и лабораторно-инструментальная диагностика. Пациенты были разделены на 2 группы: первая – лица коренной национальности, постоянно проживающие на Крайнем Севере, всего 41 чел., из них 26 мужчин и 15 женщин, и вторая – пришлые, прибывшие в Якутию из других регионов России и проживающие на Севере в течение 10-15 лет, всего 23 чел., из них 12 мужчин и 11 женщин. Также пациенты были распределены по социальным группам и по месту жительства. Обязательным условием было получение информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

Обработку данных исследования проводили по программе «Office Microsoft Excel 2010». Результаты считались достоверными при значении t-критерия Стьюдента  $p < 0,05$  ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** В клинической симптоматике у пациентов с ГДЭ, независимо от группы, преобладает болевой симптом в области эпигастрия (85,9%), изжога (70,3), отрыжка (57,8%) (рис. 1). В первой группе в подавляющем большинстве случаев беспокоят периодические тупые, ноющие боли (54,3%) пациентов и изжога (83,5%) ( $p < 0,05$ ). Во второй группе преобладают боли приступообразного, остро, колющего характера (60%) кислым или воздухом (73,9% пациентов) ( $p < 0,05$ ).

По данным эндоскопии, наиболее типичной локализацией ГДЭ, независимо от группы, является антральный отдел (76,5% случаев), на втором месте – препилорический отдел (56,2%) (рис.2).

По данным биопсии, у пациентов с эрозией СО желудка выявляется воспалительно-гиперпластический тип эрозии (у 51,2% коренных и 43,4% пришлых), что указывает на её хронический характер. Далее следуют эро-

зии, расположенные на полиповидной складке (у 29,2% коренных и 39,6% пришлых), несколько реже выявляются эрозии геморрагически-некротического типа (8,6%) и эрозии с фибриновым налетом (13%) (рис.3).

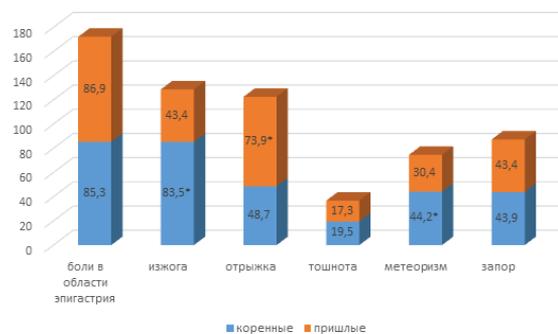
Соотношение между острыми и хроническими эрозиями составляет 1:4. Низкий процент выявления острых эрозий объясняется малой обращаемостью населения с этим заболеванием, так как острая эрозия СО желудка в 60% случаев малосимптомна, а в 30% – характеризуется отсутствием каких-либо проявлений. По размерам в 68,7% случаев эрозии не превышают 0,5 см в диаметре, по количеству – в 68,7% случаев встречаются множественные эрозии.

При наблюдении эрозивных дефектов СО желудка у обследованных во время или после курса лечения наблюдается положительная динамика – у 75,1%, слаболожительная – у 20,3 и отрицательная – у 4,6% больных.

У всех 64 обследованных пациентов имеются сопутствующие заболевания, из них ведущее место занимают заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Преобладают гастриты – 96,8%, причем у коренных атрофический, а у пришлых смешанный – 39,1%. У 90,6% пациентов выявлен хронический холецистит, у 62,5% – хронический панкреатит. Из заболеваний других органов и систем на первом месте кардиоваскулярные болезни, у коренных – ИБС 58,5% и у пришлых – гипертоническая болезнь 60,8% (табл.1).

Среди обследованных групп эрозивные поражения преобладали у коренных (64,0%), чаще у мужчин (59,4), чем у женщин (40,6%). Основной контингент больных составляют люди старше 50 лет, что, вероятно, связано с ослаблением защитных сил организма, длительностью воздействия на СО желудка неблагоприятных факторов, таких как курение – 35,9% (существенно часто у пришлого населения), нарушение режима питания – 18,7, психоэмоциональные перегрузки – 9,3 и злоупотребление алкоголем – 9,3% случаев (табл.2).

Среди обследованных социальных групп чаще встречаются служащие – в 37,5% случаев, и преобладают городские жители – в 74,2%. Это обусловлено в основном тем, что лица, занятые умственным трудом,



**Рис.1.** Клинические симптомы у пациентов с ГДЭ, %. Примечание. В рисунках и таблицах \* – достоверность различий между коренными и пришлыми пациентами,  $p < 0,05$ .

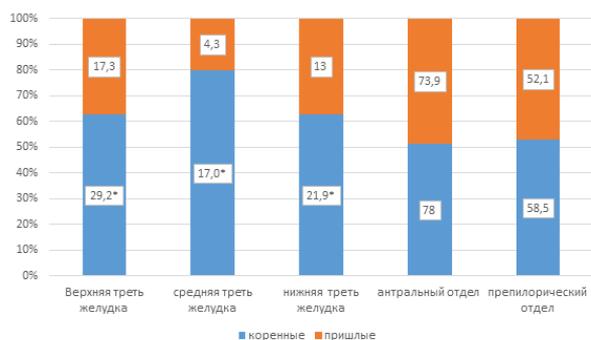


Рис. 2. Локализация эрозий в СО желудка, %

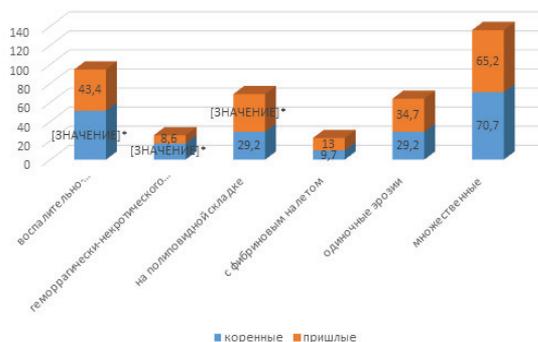


Рис. 3. Результаты эндоскопического исследования ГДЭ с биопсией, %

Таблица 1

## Сопутствующие заболевания у пациентов с ГДЭ

Патология	Коренные		Пришлые		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
А. Патология ЖКТ						
Гастриты: атрофический	16	39,0*	8	34,7	24	37,5
смешанный	12	29,2	9	39,1*	21	32,8
поверхностный	11	26,8	6	26,0	17	26,5
Рефлюкс - эзофагит	7	17,0	6	26,0	13	20,3
Язвенная болезнь	3	7,3	4	17,3	7	10,9
Дуодено-гастральный рефлюкс	12	29,2	9	39,1*	21	32,8
Хронический холецистит	39	95,1*	19	82,6	58	90,6
Хронический панкреатит	28	62,2*	12	52,1	40	62,5
Желчно-каменная болезнь	1	2,4	2	8,6	3	4,6
Хронический колит	7	17,0*	3	15,0	10	15,6
Колоноптоз	1	2,4	1	4,3	2	3,1
Б. Заболевания других органов и систем						
Атеросклероз	8	19,5	6	26,0	14	21,8
Артериальная гипертензия	20	48,7	14	60,8*	34	53,1
ИБС	24	58,5*	12	52,1	34	53,1
Дисциркуляторная энцефалопатия	7	17,0	5	21,7	12	18,7
Остеохондроз позвоночника	16	39,0	9	39,1	25	39,0
Бронхиальная астма	1	2,4	-	-	1	1,5
Сахарный диабет	1	2,4	-	-	1	1,5
Хронический пиелонефрит	2	4,8	3	15,0	5	7,8

Таблица 2

## Факторы риска ГДЭ

Фактор	Коренные		Пришлые		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нарушение режима питания	7	17	5	22	12	18,7
Психоэмоциональные напряжения	2	5	4	17	6	9,3
Курение	9	22	14	61*	23	35,9
Злоупотребление алкоголем	3	7	3	13	6	9,3

чаще подвергаются различным психоэмоциональным нагрузкам, стрессам, психическим срывам. По данным литературы известно, что лица с диспепсией отмечают больший уровень стресса на работе и в семье и больше проблем, связанных с материальным положением, чем лица контрольной группы. В различных исследованиях выявлена связь между депрессией, с одной стороны, и хронической абдоминальной болью, женским полом, одиноким семейным положением и низким доходом, с другой [4].

Отмечается сезонность обострений чаще в осенне-весенний период, что совпадает с данными различных авторов. Осенью обратились в 30,1% пациентов и весной – в 26,7%. Пик обострений приходится на октябрь месяц – в 16% и в мае месяце – в 12%. Наименьшее количество больных отмечается в августе – в 4,6%.

При изучении наследственной предрасположенности получены убедительные данные связи ГДЭ с семейной отягощенностью по заболеваниям гастродуоденальной зоны у 61,2% пациентов. Эти показатели совпадают с наследственной отягощенностью у больных с ЯБ желудка и ДПК.

**Заключение.** Среди обследованных с ГДЭ преобладают городские жители, лица мужского пола. В клинической симптоматике ГДЭ у пациентов коренных национальностей преобладают периодические ноющие, тупые боли в эпигастрии и отрыжка, а у пришлых – приступообразные острые, колющие боли и изжога. Чаще выявляют хронические эрозии в антральном отделе желудка. При выявлении ГДЭ лечение проводится дифференцированно, с учетом сопутствующих заболеваний желудка, гепатобилиарной системы и кардиоваскулярных заболеваний. Факторами риска ГДЭ являются курение, злоупотребление алкоголем, нервно-психические перегрузки и нарушение режима питания.

## Литература

1. Бессонов П.П. Желудочно-кишечные кровотечения в терапевтической практике: учеб. пособие / П.П. Бессонов, Э.А. Емельянова, Н.Г. Бессонов. – Якутск: Издательский дом СВФУ, 2017. – 116 с.
2. Маев И.В. Новые подходы к диагностике и лечению эрозий желудка / И.В. Маев, Ю.А.

Кучерявый, М.Г. Гаджиева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – 1. – С. 43 - 49.

Mayev I.V. New approaches to the diagnosis and treatment of erosion of the stomach / I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, M.G. Gadzhieva // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2003. - №1. – P.43 – 49.

3. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – С. 228-231.

Guide to gastroenterology /Ed. F.I. Komarov, S.I. Rapoport. - M.: Medical Information Agency LLC. – 2010. – P. 228-231.4.

4. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: руковод. Изд. 2-е, перераб.и доп. / Я.С. Циммерман. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2015. – С. 83-124.4. Zimmerman Ya.S. Gastroenterology: a guide-2nd ed., revised and add / Ya.S. Zimmerman. – М.: GEOTAR – Media, 2015. – P. 83-124.

5. Циммерман Я.С. Гастродуоденальные эрозии: современное состояние проблемы / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2012. – 1 (90). – С. 17 – 24.

Zimmerman Ya.S. Gastroduodenal erosion: the current state of the problem / Ya.S. Zimmerman // Clinical medicine. – 2012. -№1 (90). – P.17-24.

## ПИТАНИЕ НА СЕВЕРЕ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.21

УДК 641:615.356

А.А. Григорьева, Г.Е. Миронова

## ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНОВ В<sub>1</sub> И В<sub>2</sub> В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ

В статье приведено содержание витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> в наиболее употребляемых продуктах питания: крупы, бобовые, мясные и молочнокислые. Результаты исследования показали, что термическая обработка влияет на содержание указанных витаминов. При этом наибольшие потери тиамин при приготовлении продуктов составляют от 20 до 71,5%, а рибофлавина от 16,3 до 71,5%.

**Ключевые слова:** тиамин, рибофлавин, продукты питания, термическая обработка.

The article presents the content of vitamins В<sub>1</sub> and В<sub>2</sub> in the most used foods: cereals, legumes, meat and lactic acid. The results of the study showed that heat treatment affects the content of these vitamins. Moreover, the greatest losses of thiamine in the preparation of products are from 20% to 71.5%, and riboflavin from 16.3% to 71.5%.

**Keywords:** thiamine, riboflavin, food, heat treatment.

**Введение.** Здоровье человека тесно связано с рациональным питанием. Питание обеспечивает важнейшую функцию организма человека, поставляя ему энергию, необходимую для покрытия затрат на процессы жизнедеятельности. Обновление клеток и тканей также происходит благодаря поступлению в организм с пищей «пластических» веществ – белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных солей.

Как известно, особенностью витаминов является то, что они или совсем не синтезируются в организме человека, или же синтезируются в организме человека в очень малых количествах, не удовлетворяющих потребность человека. Поэтому обеспеченность организма витаминами находится в прямой зависимости от их содержания в пище и степени усвояемости этих витаминов в желудочно-кишечном тракте. Патологические нарушения могут быть вызваны как авитаминозами, так и гипervитаминозами. Длительная недостаточность отдельных витами-

нов может вызвать тяжелые патологии, приводящие к инвалидности, а длительные авитаминозы могут быть опасными для жизни [1,10].

Известно, что потребность в витаминах жителей Крайнего Севера повышена по сравнению с теми, кто проживает в европейской части России, в более благоприятных климатических условиях. Работ по изучению обеспеченности организма жителей Якутии витаминами недостаточно. Имеются лишь единичные публикации, касающиеся аскорбиновой кислоты, ретиноидов и токоферола. Следует отметить, что фактическое содержание витаминов в продуктах питания жителей Крайнего Севера (Якутии) не изучено.

**Целью** данной работы является определение уровня витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> в наиболее употребляемых продуктах с учетом термической обработки.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования служили продукты питания: крупы – гречневая ядрица и ячневая; бобовые – горох и фасоль; мясные продукты – филе говядины, печень говяжья и колбаса вареная; молочнокислый продукт – сыр твердый, и яйцо куриное. Анализ продуктов питания производился до и после термической обработки. Термическая обработка круп и бобовых про-

исходила путем варки на воде до рассыпчатого состояния.

Уровень витаминов определяли флюориметрическими методами на флюориметре «Флюорат 02-АБЛФ» на длине волн тиамин 320-390 нм, рибофлавина 360-480 нм [8,9]. Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов математической статистики, используя программу STATISTICA.

**Результаты и обсуждение.** Поскольку при термической обработке вторых блюд происходит разрушение витаминов, мы определили содержание тиамин и рибофлавина до и после термической обработки (таблица).

Анализ данных показал, что до термической обработки больше витамина В<sub>1</sub> содержится в гречневой крупе, из бобовых – в горохе, а из продуктов животного происхождения – в печени говяжьей. Наименьшее содержание тиамин отмечено в курином яйце и сыре.

Наибольший уровень витамина В<sub>2</sub> до тепловой обработки отмечен в гречневой крупе. Содержание рибофлавина в фасоли и в горохе фактически не отличается: 0,18 и 0,19 мкг/100 г соответственно. В яйце курином и в печени говяжьей уровень рибофлавина также содержался в одинаковых пределах. Наименьшее содер-

Содержание витамина В<sub>1</sub> в продуктах питания до и после термической обработки

Продукт	Тиамин, мкг/100г		Рибофлавин, мкг/100г	
	до обработки	после обработки	до обработки	после обработки
Крупа гречневая	0,42±0,02	0,12±0,04	0,21±0,06	0,06±0,01
Крупа ячневая	0,27±0,01	0,21±0,06	0,08±0,02	0,03±0,01
Фасоль	0,50±0,10	0,40±0,10	0,18±0,05	0,11±0,07
Горох	0,80±0,30	0,30±0,10	0,19±0,05	0,15±0,04
Мясо говядины	0,11±0,01	0,06±0,01	0,15±0,04	0,09±0,05
Печень говяжья	0,90±0,50	0,30±0,10	2,11±0,70	1,19±0,11
Яйцо куриное	0,07±0,03	0,04±0,02	0,43±0,03	0,36±0,15
Сыр твердый	0,04±0,01	-	0,44±0,04	-
Колбаса вареная	0,12±0,04	-	0,15±0,04	-

жание В<sub>2</sub> отмечено в ячневой крупе.

По результатам наших исследований, наиболее ценными продуктами питания по содержанию тиамин и рибофлавина до термической обработки являются гречневая крупа, печень говяжья и бобовые. Полученные нами данные не противоречат литературным сведениям. Так, согласно данным Института питания РАМН, в гречневой крупе содержание тиамин колеблется в пределах 0,40 - 0,45 мг/100 г. Вместе с тем в говядине и особенно в печени говяжьей тиамин, по нашим данным, содержится больше. Вероятно, этот факт можно объяснить более богатым содержанием биологически активных веществ в пастбищных растениях [12]. Что касается рибофлавина, то его фактическое содержание в исследованных нами продуктах не отличается от литературных данных [1-3].

Суточная потребность организма человека в тиамин составляет 1,5-2,0 мг, а в рибофлавине 2,0-2,5 мг. В работах [4,5,7,10] имеются сведения, что суточный рацион жителей Якутии не обеспечивает суточную потребность в водорастворимых витаминах.

Тиамин содержится в животных и растительных клетках в свободном, ацетилированном и связанном виде. Основной формой тиамин в живых клетках является его коферментная форма – тиаминдифосфат (ТДФ). Содержание тиамин в продуктах питания относительно невелико (от 0,2 до 0,5 мг на 100 г). Тиамин не депонируется в организме человека, а обновление имеющихся запасов в большинстве органов и тканей характеризуется большой скоростью. Биохимический механизм утилизации тиамин связан с тем, что он в виде кофермента тиаминдифосфата участвует в декарбоксилировании пирувата. Декарбоксилирование пирувата связано с полным окислением глюкозы, обеспечивающим высокий уровень функциональной активности мышц и сердца. Кроме

того витамин В<sub>1</sub> нормализует нервно-эмоциональное состояние, так как участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, дефицит которого ведет к формированию полинейропатии [5,6,14]

Рибофлавин широко распространен в природе и встречается в трех формах: свободный рибофлавин, флавиномононуклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД). Рибофлавин содержится практически во всех продуктах питания. Организм человека рибофлавин не синтезирует в отличие от растений, ряда бактерий, плесеней и дрожжей. Поэтому рибофлавин поступает в организм только с продуктами питания. Рибофлавин является предшественником коферментов флавинадениндинуклеотида (ФАД) и флавиномононуклеотида (ФМН), которые участвуют в окислительно-восстановительных реакциях дыхательной цепи, в цикле Кребса, окислении жирных кислот, в реакциях детоксикации и обезвреживании канцерогенных веществ в печени [1,13].

Как известно на содержание витаминов влияет технология приготовления. При термической обработке снижается уровень витаминов в результате разрушения их химической структуры. Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что термическая обработка в несколько раз уменьшает уровень витаминов в продуктах питания. В процессе термической обработки круп и бобовых происходит ряд физико-химических изменений веществ, содержащихся в этих продуктах. При варке

уровень воды в них значительно увеличивается в результате поглощения ее клейстеризующимся крахмалом.

Согласно полученным нами данным, содержание витамина В<sub>1</sub> в гречневой крупе в результате термической обработки снижалось в 3,5 раза, что соответствует потере этого витамина на 71,5 %. А в ячневой крупе уровень тиамин снижался на 22 % (1,2 раза) (рис 1, а).

В литературе имеются сведения, что при варке гречневой крупы разрушается 22,4% витамина В<sub>1</sub>. Потери тиамин до 60% (таблица) вероятно обусловлены более длительным временем термической обработки.

Уровень витамина В<sub>2</sub> в гречневой и ячневой крупах после термической обработки уменьшился на 71,5 (в 3,5 раза) и 62,5% (2,6 раза) соответственно (рис 1, б).

Такая же закономерность отмечена и в отношении бобовых - горох и фасоль. Так, термическая обработка сокращала содержание витамина В<sub>1</sub> в горохе на 62,5 (в 2,6 раза), а в фасоли на 20 % (в 1,2 раза) (рис 2, а).

Уровень витамина В<sub>2</sub> в горохе после термической обработки уменьшился на 21,1% (1,2 раза), а в фасоли на 38,9 % (1,6 раза) (рис 2, б).

Потери витамина В<sub>1</sub> при термической обработке куриного яйца (6 мин) составили 42,9 % (в 1,7 раза), а витамина В<sub>2</sub> – 16,3 % (в 1,1 раза) (таблица).

Мы проанализировали изменение уровня указанных витаминов в говядине и печени говяжьей до и после термической обработки. Уровень витамина В<sub>1</sub> в вареной говядине уменьшился на 45,5% (в 1,8 раза), а в вареной печени говяжьей на 66,7 % (в 3 раза) (рис. 3). Уровень В<sub>2</sub> уменьшился на 40,0 (в 1,6 раза) и 43,7% (в 1,7 раза) соответственно. При тепловой обработке мясных продуктов происходит значительная потеря витаминов, как за счет перехода в раствор, так и за счет термического распада. По литературным данным, термическая обработка приводит к потере тиамин на 25-45 %, а рибофлавина на 8-40 %. Следует заметить, что при варке витаминов теряется больше, чем при жарении.

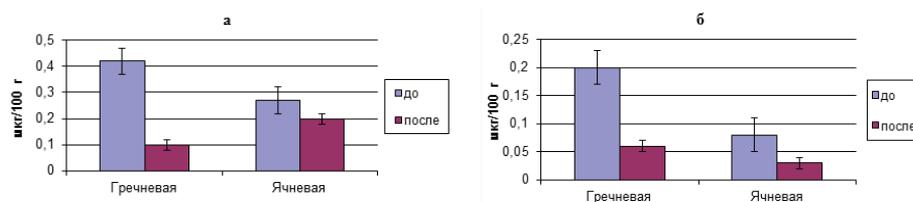


Рис 1. Содержание витамина В<sub>1</sub> (а) и В<sub>2</sub> (б) в гречневой и ячневой крупе до и после термической обработки

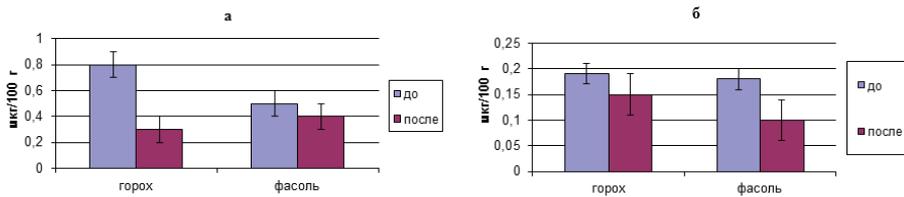


Рис 2. Содержание витамина В<sub>1</sub> (а) и В<sub>2</sub> (б) в горохе и фасоли до и после термической обработки

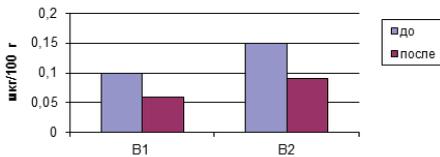


Рис 3. Уровень витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> в говядине до и после термической обработки

**Заключение.** Витамины В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> участвуют в синтезе основных энергетических субстратов в организме человека, что весьма важно для людей, живущих в экстремальных условиях Крайнего Севера. Поэтому достаточное поступление витаминов с продуктами питания наиболее часто употребляемыми жителями, имеет огромное значение для поддержания здоровья.

Наиболее богатыми витамином В<sub>1</sub> из исследованных нами продуктов питания являются гречневая крупа, печень говяжья, фасоль и горох, наименьшее их содержание в сыре и яйце курином. Витамин В<sub>2</sub> больше всего содержалось в печени говяжьей, яйце курином и сыре, меньше всего в ячневой крупе, колбасе вареной и говядине. Поступление их в организм человека зависит от термической обработки. Термическая обработка пищевых продуктов, с одной стороны, способствует усваиванию, а с другой – приводит к значительным потерям витаминов.

Результаты наших исследований свидетельствуют, что поступление витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> с продуктами питания не полностью удовлетворяет суточную потребность организма. Дальнейшее изучение поступления витаминов с продуктами питания в организм, а также технологии их приготовления име-

ют большое значение для сохранения здоровья человека.

*Работа выполнена в рамках НИР «Региональные особенности биохимических и иммунологических показателей у коренного и пришлого населения РС (Я) в норме и в патологии».*

### Литература

1. Григорьева А.А. Содержание биологически активных веществ в кормовых травах пастбищных угодий Центральной Якутии / А.А. Григорьева, Г.Е. Миронова // Вестник СВФУ им. М.К. Аммосова. – 2015. – Т.12, №1. – С.25-31.
2. Grigoryeva A.A. The content of biologically active substances in fodder grasses of pasture lands of Central Yakutia / A.A. Grigorieva, G.E. Mironova // Vestnik of the NEFU named after M.K. Ammosov. – 2015. Т. 12. – №1. – p. 25-31.
3. Мартинчик А. Н. Тиамин (Витамин В<sub>1</sub>). Методы оценки и контроля витаминной обеспеченности населения / А.Н. Мартинчик. – М.: Изд-во «Наука», 1984. – С. 62-72.
4. Martinchik A.N. Thiamine (Vitamin B<sub>1</sub>). Methods for assessing and controlling the vitamin supply of the population / A.N. Martinchik. – M.: Publishing House "Science", 1984. – p. 62-72.
5. Некоторые параметры пищевого статуса коренного населения Крайнего Севера / Г. Е. Миронова [и др.] // Вопросы питания. – 2001. – Т.70. – С.3-6.
6. Mironova G. E. Some parameters of the nutritional status of the indigenous population of the Far North / G. E. Mironova [et al.] // Nutrition issues. – 2001. Т.70. – p. 3-6.
7. Островский Ю. М. Тиамин / Ю.М. Островский. – Минск: Изд-во «Беларусь», 1971. – С.144.
8. Ostrovsky Yu.M. Thiamin / Yu.M. Ostrovsky. – Minsk: Publishing House. "Belarus", 1971. – 144 p.
9. Пушкина Н.Н. Витамины на Севере / Н.Н. Пушкина. – М.: Медгиз, 1961. – С. 127.
10. Pushkina N.N. Vitamins in the North / N.N. Pushkina. – M.: Medgiz, 1961. – 127 p.
11. Поголовская К.Л. Флуорометрический метод определения рибофлавина / К.Л. Поголовская, Н.И. Зайцева, Е.П. Скоробогатова // Витаминные ресурсы и их использование. – М.:1995. – С. 108-120. (ГОСТ 4398-87).
12. Povolotskaya K. L. Fluorometric method for determining riboflavin / K. L. Povolotskaya, N. I. Zaitseva, E. P. Skorobogatova // Vitamin resources and their use. – M.: 1995. – p. 108-120. GOST 4398-87.
13. Спиричев В. Б. Сколько витаминов человеку надо / В.Б. Спиричев. – М., 2000. – 174 с.
14. Spirichev V. B. How many vitamins a person needs / V. B. Spirichev – M., 2000. – 174 p.
15. Соловьева Е. А. Тиохромный метод определения тиамин. Методическое руководство по определению витаминов / Е.А. Соловьева. – М.: Медгиз, 1960. – С. 58 -74 . ГОСТ № 4399-87.
16. Solovieva E.A. Thiochrome method for determining thiamine. Guidelines for the determination of vitamins / E.A. Solovieva. – M.: Medgiz, 1960. – p. 58-74. GOST No. 4399-87.
17. Сафонова С.Л. Проблемы рационального питания и витаминной обеспеченности населения Севера / С.Л. Сафонова, Д.Г. Тихонов // сб. науч. тр. изд. Якутского госуниверситета. – Якутск, 1989. – С. 88.
18. Safonova S. L. Problems of rational nutrition and vitamin supply of the population of the North / S.L. Safonova, D.G. Tikhonov // coll. of scientific papers. Yakut State University. – Yakutsk, 1989. – p. 88.
19. Спиричев В.Б. Современные представления о роли витаминов в питании. Методы оценки и контроля витаминной обеспеченности населения / В.Б. Спиричев. – М.: Изд-во «Наука», 1984. – С. 3-25.
20. Spirichev V. B. Modern views on the role of vitamins in nutrition. Methods for assessing and controlling the vitamin supply of the population / V.B. Spirichev. – M.: Nauka Publishing House, 1984. – P. 3-25.
21. Тутьельян В.А. К вопросу коррекции дефицита микронутриентов с целью улучшения питания и здоровья детского и взрослого населения на пороге третьего тысячелетия / В.А. Тутьельян // Ваше питание. – 2000. – №4. – С. 6-7.
22. Tutelian V.A. On the correction of micronutrient deficiencies in order to improve the nutrition and health of children and adults at the threshold of the third millennium / V.A. Tutelian // Your Nutrition. – 2000. – №4. – p. 6-7.
23. Химический состав российских пищевых продуктов: справочник / Под ред. член-корр. МАИ, проф. И.М. Скурихина и академика РАМН, проф. В.А. Тутельяна. – М.: ДеЛи принт, 2002. – С. 236.
24. The chemical composition of Russian food products: Handbook / Ed. Corresponding Member MAI, prof. I.M. Skurikhin and academician of RAMS, prof. V.A. Tutelian. – M.: DeLi print, 2002. – p. 236.
25. Ball F.M. George. Riboflavin in Vitamins in Foods, Analysis, Bioavailability, and Stability. Taylorand Francis Group. NewYork, 2006. – p. 168-175.
26. Somogyi J.C. Biochemical aspects of the antimetabolites of thiamine. Nutritioetdieta, 1966. – p. 874.

С.А. Евсеева, А.Г. Егорова, М.С. Саввина, Т.Е. Бурцева,  
М.П. Слободчикова

## ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.22

УДК 613.955:613.2

В статье представлены результаты исследования рационов питания учащихся, проживающих в с. Кысыл-Сыр Намского района Республики Саха (Якутия). Дана оценка питания и состояния здоровья детей. Анкетный опрос выявил, что дети потребляют в недостаточном количестве рыбу, молочные продукты, овощи, фрукты и яйца при избыточном потреблении сахара, соли.

Осмотр детей показал наибольшую распространенность стоматологической патологии, болезней органов дыхания и костно-мышечной системы.

**Ключевые слова:** питание, школьники, Республика Саха (Якутия).

The article presents the results of a study of the diets of students living in v. Kysyl-Syr of the Namsky district of the Republic of Sakha (Yakutia). A questionnaire survey revealed that children do not consume enough fish, dairy products, vegetables, fruits and eggs with excessive consumption of sugar and salt. Medical examination of children showed the greatest prevalence of dental pathology, respiratory diseases and musculoskeletal system diseases.

**Keywords:** food, schoolchildren, Republic of Sakha (Yakutia).

**Введение.** Эпидемиологические исследования, проведенные в разных регионах России, свидетельствуют о значительных нарушениях питания и здоровья школьников. К этим нарушениям относятся нерациональное соотношение основных пищевых веществ, недостаточное содержание полиненасыщенных жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов (кальция, железа, йода и др.), пищевых волокон. Повсеместно отмечается избыточное потребление хлебобулочных и кондитерских изделий, соли и добавленного сахара. Вследствие нарушений принципов рационального питания ухудшаются показатели здоровья детей и подростков.

Питание детей и подростков Республики Саха (Якутия) имеет свои региональные особенности, которые характеризуются низкой энергетической ценностью рационов, наличием дефицита основных компонентов пищи, несбалансированностью нутриентного состава, а также недостаточным формированием у детей традиций и культуры питания. Рационы не имеют разнообразия продуктов и блюд, характерно недостаточное потребление

основных продуктов, таких как молочные, мясные, рыбные, яйца, овощи, фрукты и ягоды. Наблюдается изменение традиционного питания коренных народов Севера, в среднем 10% детей редко употребляют национальные продукты и блюда. Такое нерациональное питание является причиной нарушения здоровья и развития болезней в детском возрасте и в последующие годы жизни человека [7]. Вследствие нарушений принципов рационального питания ухудшаются показатели здоровья и антропометрические характеристики детей и подростков [2, 3, 6, 8]. С целью снижения риска переизбытка и формирования избыточной массы тела у детей необходимо проводить разъяснительную работу с родителями, в доступной форме информировать их о рационе и количестве съедаемой ребенком пищи в образовательных учреждениях [5].

**Цель исследования:** анализ рациона питания детей школьного возраста в с. Кысыл-Сыр Намского района Республики Саха (Якутия).

**Материалы и методы исследования.** Для того, чтобы рассмотреть отношение школьников к рациональному режиму питания, мы провели анкетирование. Включили в состав сплошной выборки 64 детей-учащихся 6-10 классов средней образовательной школы с. Кысыл-Сыр Намского района РС (Я) (у родителей получено информированное согласие на участие детей в исследовании). Фактическое питание учащихся изучалось методом анализа частоты потребления пищи [9]. Вопросник включал 55 видов продуктов. Дополнительно уточнялись данные о ре-

жиме питания и пищевом поведении. Период исследования 2017-2018 гг.

Работа выполнена по теме НИР «Мониторинг состояния здоровья детей Республики Саха (Якутия)».

Базу данных составляли с использованием программных средств Excel. Статистический анализ результатов проводили с использованием программ пакета Statistica for Windows (ver.6).

**Результаты и обсуждение.** В результате анализа данных установлено, что в ежедневном рационе сельских школьников преобладают мясные продукты, в частности говядина (60,9%). Рыбу дети употребляют редко, всего несколько раз в месяц (48,4%) и даже реже 1 раза в месяц (37,5%) (табл.1). Молочные продукты употребляет ежедневно только меньшая половина исследуемых (39%), остальные употребляют их несколько раз в неделю (37,5%). Существенным недостатком является редкое употребление овощей и фруктов. Ежедневно употребляют овощи только 15,6%, фрукты - 12,5%.

Подавляющее большинство (75 %) детей выпивали молоко и молочные продукты по 1 стакану лишь 2 или 3 раза в неделю. Ежедневно употребляют конфеты, шоколад 25%, из них конфет по 3-4 шт. – 39%, много – 11, 3-4 шт. шоколада – 32,8, много – 17,2%, что значительно превышает рекомендуемое количество. Из данных, представленных в табл. 1, следует, что из опрошенных школьников ежедневно употребляли яйцо лишь 20,3%, 2-3 раза в неделю – 46,9%, а 37,5% употребляют яйцо несколько раз в месяц. По 1-2 шт. яиц употребляют 54,7%, 3-4 шт. – 31,2%. Мучные продукты

ЯНЦ КМП: **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – к.м.н., с.н.с., sarda79@mail.ru, **ЕГОРОВА Айтилина Григорьевна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, aitalina@mail.ru, **САВВИНА Майя Семеновна** – к.м.н., с.н.с., maya\_savvina@mail.ru, **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., в.н.с.-руковод. лаб., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru, **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – преподаватель СПбГПМУ, limelight@mail.ru

Таблица 1

## Рацион питания школьников в с. Кысыл-Сыр Намского района РС (Я)

Пищевой продукт	Доля школьников, употребляющих продукт, %				
	несколько раз в день	ежедневно	несколько раз в неделю	несколько раз в месяц	реже 1 раз в месяц
Мясные продукты	9,3	60,9	25	1,6	3,1
Молоко и молочные продукты	9,3	39	37,5	9,3	4,7
Овощи	0	15,6	67,1	10,9	6,2
Рыба и рыбопродукты	3,1	1,6	9,4	48,4	37,5
Яйца	1,6	20,3	46,9	37,5	3,1
Фрукты	0	12,5	51,6	31,3	4,7
Масло	14,1	57,8	17,2	7,8	3,1
Макаронные изделия	4,7	21,9	68,8	4,7	0
Каша	3,1	23,4	35,9	23,4	14
Колбасные продукты	3,1	6,3	56,2	26,6	7,8
Конфеты, шоколад	3,1	25	56,3	15,6	0
Газированные напитки	6,3	3,1	28,1	50	12,5
Натуральные соки в тетрапакетах	4,7	4,7	18,7	48,4	23,4
Жареное	1,6	12,5	48,4	29,7	7,8
Мучное	3,1	9,4	42,2	37,5	7,8

(оладьи, пирожки) ежедневно употребляют 9,4%, несколько раз в неделю 42,2%, по 3-4 шт. употребляют 40,6%, много – 43,8%. Газированные напитки несколько раз в неделю употребляют 28,1%, несколько раз в месяц – 50, по 1-2 стакана – 45,3, 2-3 стакана – 29,7% (табл. 2-3). Что касается употребления школьниками соли, то оно было явно избыточным — большинство школьников (60,1%) указали, что любят соленую пищу, тогда как не любят соленую пищу значимое меньшинство школьников (21,9%). Острую пищу предпочитают 17,2%.

В рамках данного исследования также провели осмотр детей и выявили структуру заболеваемости детского населения в с. Кысыл-Сыр Намского района РС (Я) (табл. 4).

Как показано в табл. 4, наиболее часто у детей встречаются стоматологические заболевания (53,1%), в основном представленные множественным кариесом (39%). Известно, что одним из факторов развития кариеса является

низкая концентрация фторида в питьевой воде. Был проведен анализ минерального состава основных источников питьевой воды региона по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Саха (Якутия)» за период 2009-2010 гг. (реки Лена, Алдан, Колыма, Индигирка, Яна, Вилюй и подземный источник питьевой воды г. Нерюнгри). Так, в исследованных водоисточниках отмечается очень низкий уровень содержания фторидов - от 0,04 до 0,3 мг/л, что в комплексе с другими факторами оказывает влияние на уровень заболеваемости кариесом зубов [1]. В зимнее время население употребляет талую воду, где концентрация фторида еще ниже. В Намском районе употребляют воду из р. Лена. Активные ионы фтора, поступающие в организм с питьевой водой, играют важную роль в структурной резистентности твердых тканей зубов.

Таблица 2

## Распределение опрошенных школьников в соответствии с употребляемым количеством продуктов, %

Пищевой продукт	1-2 стакана	2-3 стакана	3 стакана	Не употребляют
Молоко и молочные продукты	75	12,5	12,5	0
Газированные напитки	45,3	29,7	25	0
Натуральные соки в тетрапакетах	54,7	40,6	4,7	0

Кроме того, одним из факторов развития кариеса считается употребление сладкого. В нашем исследовании у многих детей установлено избыточное употребление сладостей, конфет.

На втором месте по частоте встречаемости находятся болезни органов дыхания (37,5%), в основном представленные ЛОР-заболеваниями (гипертрофическими и гиперпластическими изменениями лимфоузлов, хроническими тонзиллитами, искривлением носовой перегородки без нарушения дыхания). Иммунодефицит, скорее всего, связан с неблагоприятными условиями внешней среды, хроническими инфекциями, неправильным питанием и стрессом.

На третьем месте находятся болезни костно-мышечной системы (26,6%), в основном представленные нарушением осанки (18,8%), что в основном связано с дефицитом витамина Д из-за недостатка солнечного света на Севере и, как выявил опрос, недостаточного потребления продуктов, содержащих витамин Д (рыбу, яйцо, молоко).

**Заключение.** Таким образом, проведенный анкетный опрос школьников позволил установить, что дети потребляют рыбу, молочные продукты, овощи, фрукты и яйца в недостаточном количестве при избыточном потреблении сахара, соли.

Кроме того, полученные данные позволили прийти к выводу, что качественная сторона питания школьников также не соответствует нормативам и рекомендациям — нередко дети предпочитают утолять голод с помощью сладостей (конфет, шоколада, газированных напитков), питаются преимущественно мясом с макаронами и выпечкой (оладьи, пирожки). Ситуация усугубляется тем фактом, что большинство опрошенных детей не осознавали возможных негативных последствий для их здоровья такого паттерна питания.

По структуре заболеваемости у 53,1% обследованных детей выявлены стоматологические патологии, у 37,5 – заболевания органов дыхания, у 26,6% – болезни костно-мышечной системы.

В целом полученные данные свидетельствуют о серьезных нарушениях питания школьников Намского района, что требует разработки комплекса мероприятий, направленных на оптимизацию их питания.

Модернизация организации питания предусматривает применение новшеств в соответствии с последними современными требованиями и нор-

Таблица 3

Распределение опрошенных школьников в соответствии с употребляемым количеством продуктов, %

Пищевые продукты	1,2 шт.	3,4 шт. или ч.л.	Много	Не ест
Конфеты	50	39	11	0
Шоколад	50	32,8	17,2	0
Яйцо	54,7	31,2	14	0
Хлеб	28,1	53,1	18,8	0
Печенье	15,6	43,8	40,6	0
Сахар	26,6	32,8	40,6	0
Оладьи, пирожки	15,6	40,6	43,8	0

Таблица 4

Патологическая пораженность детского населения в с. Кысыл-Сыр Намского района

Заболеваемость	Количество школьников	
	абс.	%
Болезни эндокринной системы	9	14,1
Болезни органов дыхания	24	37,5
Болезни органов пищеварения	7	10,9
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	17	26,6
Болезни нервной системы	8	12,5
Болезни глаз	12	18,8
Болезни сердечно-сосудистой системы	7	10,9
Стоматологические заболевания	34	53,1

мами. Сложность перехода заключается в том, что предприятия школьного питания – это социальные предприятия с устаревшей системой управления, финансирования, производства. Трансформация и активизация этого процесса возможны в условиях инновационного развития региона [4].

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№18-05-60035\_Арктика).

## Литература

1. Алексеева Н.А. Клинико-физиологическое обоснование профилактики кариеса зубов у детей в Республике Саха (Якутия): Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Алексеева. – Иркутск, 2010. – С 8-7.

Alekseeva N.A. Clinical physiological rationale for the prevention of dental caries in children in the Republic of Sakha (Yakutia): Abstract of thesis for candidate of medical science / N.A. Alekseeva. – Irkutsk, 2010. – P. 8-7.

2. Каранов Б.С. Питание подростков: современные взгляды и практические рекомендации / Б.С. Каранов, Х.Х. Шарифетдинов, А.К. Батурин // Качество жизни. – 2008. – №1. – С. 56-64.

Kaganov B.S. Nutrition of adolescents: modern views and practical recommendations / B.S. Kaganov, H.H. Sharafetdinov, A.K. Baturin // Quality of life. – 2008. – 1. – P. 56-64.

3. Лебедева У.М. Основы рационального питания населения Якутии / У.М. Лебедева, А.Ф. Абрамов. – Якутск : Изд-во СВФУ, 2015. – С. 74-101.

Lebedeva U.M. Basics of rational nutrition population of Yakutia / U.M. Lebedeva, A.F. Abramov. – Yakutsk: SVFU, 2015. – P. 74-101.

4. Маюрникова Л.А. Модернизация школь-

ного питания на основе бизнес-процесса развития предприятия в региональных условиях / Л.А. Маюрникова, С.В. Новоселов // Индустрия питания. – 2018. – Т.3, №2. – С. 60-68. DOI: 10.29141/2500-1922-2018-3-2-10.

Mayurnikova L.A. Modernization of school meals based on the business process of enterprise development in regional conditions / L.A. Mayurnikova, S.V. Novoselov // Food Industry. – 2018. – 2.3. – P. 60-68. DOI: 10.29141/2500-1922-2018-3-2-10.

5. Мажаева Т.В. Некоторые аспекты структуры и организации питания детей в ряде регионов России / Т.В. Мажаева, О.В. Чугунова, Д.В. Гращенко // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, №6. – С. 95-102. DOI : 10.24411/0042-8833-2016-00083.

Mazhaeva T.V. Some aspects of the structure and organization of nutrition of children in some regions of Russia / T.V. Mazhaeva, O.V. Chugunova, D.V. Grashchenkov // Nutrition Issues. – 2016. – №6. – P. 85.95-102. DOI: 10.24411 / 0042-8833-2016-00083.

6. Маркова А.И. Образ жизни родителей как детерминанта здоровья детей / А.И. Маркова, А.В. Ляхович, М.Р. Гутман // Гигиена и санитария. – 2012. – № 2. – С. 55-61.

Markova A.I. Parents' lifestyle as a determinant of children's health / A.I. Markova, A.V. Lyakhovich, M.R. Gutman // Hygiene and Sanitation. – 2012. – №2. – P. 55-61.

7. Организация питания детей и подростков на региональном уровне / У.М. Лебедева, П.П. Баттахов, К.М. Степанов [и др.] // Вопросы питания. – 2018. – Т.87, №6. – С. 49-55. DOI:10.24411/0042-8833-2018-10066.

Organization of nutrition of children and adolescents at the regional level / U.M. Lebedeva, P.P. Battahov, K.M. Stepanov [et al.] // Nutrition Issues. – 2018. – P. 6:87.49-55. DOI:10.24411/0042-8833-2018-10066.

8. Организация питания детей дошкольного и школьного возраста организованных коллективах: методические рекомендации. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016. –14 с.

Organization of nutrition of children of preschool and school age of organized groups: methodical recommendations. M.: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотреб-Supervision. 2016. 14 p.

9. Разработка метода исследования фактического питания по анализу частоты потребления пищевых продуктов: создание вопросника и общая оценка достоверности метода / А.Н. Мартинчик, А.К. Батурин, В.С. Баева [и др.] // Вопросы питания. – 1998.- №3.- С. 8-13

Development of a method for researching actual nutrition by analyzing the frequency of food consumption: creating a questionnaire and a general assessment of the reliability of the method / A.N. Martinchik, A.K. Baturin, A.S. Baeva [et al.] // Nutrition issues. – 1998. – №3. –P. 8-13.

Д.М. Винокурова, У.М. Лебедева, М.Н. Петрова,  
И.З. Борисова

## ТРАНСФОРМАЦИЯ КУЛЬТУРЫ ПИТАНИЯ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ ЯКУТИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНУЮ СИТУАЦИЮ В РЕГИОНЕ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.23

УДК 392.81: 616.01/-09

В статье представлены результаты исследования по выявлению происходящей трансформации культуры повседневного питания сельского населения, позволяющие говорить об изменениях в культуре повседневного питания в двух условно разделенных аспектах: материальном и духовном, понимаемом как традиции, табу, пословицы и поговорки, связанные с едой или конкретными блюдами. В статье дана комплексная характеристика фактического питания и анализ общей заболеваемости взрослого населения Республики Саха (Якутия) за последние 20 лет по основным классам болезней.

**Ключевые слова:** культура повседневного питания, еда быстрого приготовления, кухни народов, фактическое питание.

The article presents the results of a study to identify the ongoing transformation of the culture of everyday food of the rural population, allowing us to talk about changes in the culture of everyday food in two conditionally separated aspects: material and spiritual, understood as traditions, taboos, proverbs and sayings related to food or specific dishes. The article presents a comprehensive description of the actual nutrition and analysis of the overall morbidity of the adult population of the Republic of Sakha (Yakutia) over the past 20 years by the main classes of diseases.

**Keywords:** culture of everyday food, fast food, ethnos cuisine, actual food, health, morbidity.

**Введение.** В комплексе систем жизнеобеспечения любого этноса основная роль принадлежит пище как одной из составляющей повседневной витальной потребности человека. Издревле важную роль в жизнеобеспечении коренных народов Севера играла традиционная модель питания, основанная на употреблении мясной, рыбной пищи, а также продуктов собирательства, что наиболее ярко отражено в лексике, связанной с традиционной пищей. Но в XX в. Россия прошла период кардинальных экономических, социальных и политических трансформаций, что не могло не сказаться на развитии коренных малочисленных народов Севера, на их традиционной хозяйственной деятельности, что в первую очередь привело к трансформации культур этих народов, в том числе культуры питания [6].

Массовое распространение урбанизированных стилей жизни, интенсивность современного ритма жизни, развитие глобального рынка товаров и услуг, увеличение доступности в сельской местности разнообразной «поваренной» информации, техники и технологий приготовления повседневной еды не могут не привести к смешению кухонь народов на глобальном уровне. Влияние общественного мнения и СМИ, тиражирующих информацию о «вредной» и «полезной» пище, расширение сферы разнообразных услуг по питанию, появление различных диет, медиализация сферы питания корректируют вкусовые пристрастия сельских жителей [8]. Употребление ими продуктов питания масштабного промышленного производства происходит еще и потому, что эти продукты дешевле по стоимости, чем натуральные. Заимствование разнообразных блюд других народов с адаптацией их под свою кухню с ингредиентами из местного сырья и с применением других технологий приготовления можно назвать метисацией кухонь, т.к. от блюд других национальностей фактически могут остаться только их названия. Более того, при опросе сельчане указывают названия блюд других народов как свои национальные блюда [3]. Поэтому научный взгляд на межкультурное взаимодействие опирается на глобальные и локальные подходы [2].

Пища обеспечивает поступление в организм человека веществ, составляющих основу процессов анаболизма – синтеза индивидуальных веществ

организма для формирования и обновления клеток и тканей, возмещения энергозатрат организма, нормализации физического и нервно-психического развития организма, улучшения работоспособности. Поэтому с ранних лет человек должен иметь основанные на научных достижениях знания и устойчивые навыки по культуре и гигиене питания. Один из таких навыков заключается в том, что пища должна быть разнообразной и содержать все обязательные компоненты: белки, жиры, углеводы, минеральные соли, витамины и воду [4].

Многочисленные публикации и материалы исследований показывают, что фактическое питание отдельных групп населения России характеризуется в последние годы снижением потребления мясных, молочных, рыбных продуктов, растительного масла, свежих овощей и фруктов. Как неблагоприятный факт следует рассматривать понижение потребления с пищей энергии (91%), особенно за счёт белков животного происхождения. Это создаёт предпосылки для формирования у отдельных, особенно низко доходных и проживающих в экстремальных условиях Крайнего Севера, категорий населения признаков белково-энергетической недостаточности. Содержание витаминов в рационах питания отдельных групп населения составляет 55-60% от рекомендованного уровня. На самом деле у большинства населения выявлено нарушение полноценного питания, обусловленное как энергетическим дисбалансом, так и

СВФУ им. М.К. Аммосова: **ВИНОКУРОВА Декабрина Михайловна** – к.социол.н., доцент Института психологии, dorofdm1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3259-3907>, **ЛЕБЕДЕВА Ульяна Михайловна** – к.м.н., руковод. Центра лечебного и профилактич. питания НИЦ Медицинского института, ulev@bk.ru, ORCID: 0000-0002-8990-3876, **ПЕТРОВА Милана Николаевна** – к.м.н., доцент Медицинского института, ORCID: 0000-0001-5443-5905, **БОРИСОВА Изабелла Захаровна** – к.пед.н., доцент-исследователь Института зарубежной филологии и регионоведения, директор Центра сотрудничества с франкоязычными странами (французский ресурсный центр), <https://orcid.org/0000-0001-8589-2869>.

недостаточным потреблением питательных веществ, в первую очередь витаминов, макро- и микроэлементов, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, с нерациональным их соотношением [14-16]. В структуре питания стало меньше белковых продуктов, следовательно незаменимых аминокислот, и питание населения стало носить выраженный углеводно-липидный характер со сниженным содержанием витаминов, минералов, пищевых волокон и других жизненно важных нутриентов и большим потреблением рафинированных продуктов [1, 8]. Все это наряду с отрицательным влиянием на процессы акклиматизации и иммунитета нашло свое отражение в распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний и алиментарно-зависимых патологий [5, 12].

В среднем по РФ, ДВФО и РС (Я) наблюдается рост заболеваемости (при этом в республике фиксируются более высокие темпы). Так, уровень заболеваемости населения в 2017 г. по сравнению с 1998 г. в РС (Я) вырос на 41,1% (составив 1021,1 случая на 1000 чел. населения), в среднем в РФ – на 16,2%, ДВФО – на 21,8% (778,9 и 796,1 случая на 1000 чел. населения).

**Цель исследования** – выявить изменения в традиционной культуре питания в сельской местности и дать характеристику фактического питания и анализ общей заболеваемости взрослого населения Республики Саха (Якутия) за последние 20 лет по основным классам болезней.

**Материалы и методы исследования.** Было проведено социологическое исследование с использованием выборочного метода - анкетирование жителей сельских поселений в Мирнинском, Намском, Верхневилуйском, Оймяконском, Сунтарском, Томпонском и Усть-Алданском районах, за исключением г. Мирный. Также были опрошены студенты, прибывшие из сельских поселений. Опрос проведен в июле-августе 2017 г. по квотной выборке (n=1648), доверительный интервал составил  $\pm 5\%$ . Выборочный метод составлен с учетом структуры генеральной совокупности по удаленности мест проживания респондентов от районных центров. Вопросы анкетирования касались повседневной культуры питания всей семьи респондентов. Обработка и анализ данных произведен в программном приложении SPSS Statistics 22.0.

Хотя квотный отбор наиболее распространен среди неслучайных

видов выборки и конкурирует по точности с вероятностными видами, однако для наполнения квот интервьюеры подбирают при опросе тех, кто наиболее им доступен. Доступность относится также к «охвату» населенных пунктов, т.е. к возможности выезда в те или иные населенные пункты. В выборке были соблюдены пропорции только одного указанного признака (места проживания), поэтому количественные характеристики остальных признаков могут не совпадать со структурой генеральной совокупности.

Оценка фактического питания проводилась методом индивидуального интервьюирования респондентов в соответствии со стандартами международной программы ВОЗ по интегрированной профилактике неинфекционных заболеваний – CINDI. В работе использована специальная анкета ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России и ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи», адаптированная для обследованного населения в соответствии с местными условиями проживания и традициями питания населения Якутии. Проведен анализ суточных дневников питания респондентов. Оценка количества потребляемой пищи проводилась в соответствии с нормами, указанными в «Альбоме порций продуктов и блюд» [10]. Кодирование блюд осуществлялось в соответствии со справочником «Химический состав российских пищевых продуктов» [14]. При анализе заболеваемости населения по основным классам болезней использованы данные Федеральной службы государственной статистики за 1998-2017 гг. [7].

**Результаты и обсуждение.** Повседневную домашнюю трапезу семьи в исследовании мы разделили на составные части: приготовление еды, которое связано с распределением обязанностей между членами семей, технологией, скоростью приготовления, знанием и соблюдением каких-то национальных традиций, ритуалов, желанием разнообразить меню, источниками информации для новых рецептов и т.п. В такой последовательности мы и проследили, как происходит метисация современной кухни опрошенных сельчан. Анализ полученных данных показывает, что приготовлением повседневной еды занимаются женщины, однако и другие члены семей респондентов «не стоят в стороне» (табл.1). Сегодня ус-

ложняется социальная реальность в связи с развитием постиндустриализма и социокультурных коммуникаций, ускоряется ритм жизни не только в городах, но и сельской местности. На вопрос «Как в подобных условиях сохраняется традиционная технология приготовления национальных блюд?» и «Насколько востребованы новые технологии в приготовлении блюд?» респонденты ответили, что стараются соблюдать традиционные технологии приготовления национальных блюд. 25,4% опрошенных ответили, что используют специальную посуду, 22,5% - современные технологии и бытовую технику для ускорения приготовления, хотя считают, что вкус блюда меняется. 16,8% респондентов не видят большой разницы в технологии приготовления, поэтому используют современную технологию и технику. 14,7% думают, что жизнь развивается, поэтому и технологии приготовления блюд меняются. Незначительная часть (7,0%) опрошенных сельчан признаётся, что не знает традиционные технологии, поэтому используют современные технологии.

Как было отмечено выше, современный повседневный ритм жизни требует экономии времени на бытовые нужды, в том числе при приготовлении еды. Как видно по данным табл. 2, большинству опрошенных сельчан такие виды еды позволяют сэкономить время (61,4%), а также и затраты на еду (27,9%). Как известно, не только ритм жизни вынуждает потреблять фабричные полуфабрикаты, фастфуды, но и цены натуральных продуктов питания, которые в настоящее время не всем доступны [13].

По-видимому, стремление к разнообразию в еде настолько значимо, что сельчане для семьи готовят блюда других народов. Так, 72,9% опрошенных ответили, что у них в семье принято готовить блюда других народов. Отрицательный ответ дала почти четверть опрошенных (24,1%). Однако учитывая, насколько глубоко смешались кухни народов бывшего СССР, эти данные могут свидетельствовать о том, что блюда других народов, «освоенные» ещё в советское время, уже не воспринимаются респондентами как «чужие». На просьбу указать в анкете название любимых блюд были названы многие массово распространенные блюда народов бывшего СССР, а также европейских, восточных кухонь.

Каждому второму респонденту нравятся национальные традиционные блюда, а 46,3% не имеют особых

Таблица 1

Кто обычно готовит повседневную еду в семье опрошенных сельчан, %

Обычно занимается приготовлением еды	Всего	Район (улус)					
		Мирнинский	Намский	Оймяконский	Сунтарский	Томпонский	Усть-Алданский
Обычно я сама (сам) готовлю для семьи	42,3	23,1	51,5	39,8	55,4	29,6	38,6
Мне некогда, поэтому в большей степени этим занимается мой супруг (супруга)	6,3	2,8	7,0	8,2	7,4	1,9	15,9
У нас есть бабушка (дедушка), обычно она (он) готовит на нашу семью	8,0	6,0	10,5	10,2	5,8	14,8	6,8
У нас в семье установлена очередность и все ее соблюдаем	4,1	7,4	4,5	4,1	1,9	1,9	2,3
У детей больше времени, поэтому они для семьи готовят, когда мы на работе	2,1	2,3	0,5	4,1	1,6	3,7	2,3
Кто приходит домой раньше остальных, тот и начинает готовить	27,9	30,6	23,0	31,6	24,8	42,6	29,5
Мать/отец	5,7	19,9	2,0	-	0,4	1,9	2,3
Сестра/брат	0,7	2,3	-	-	0,4	-	-
Нет ответа	2,9	5,6	1,0	2,0	2,3	3,7	2,3

Таблица 2

Оценка факторов распространения еды быстрого приготовления (фастфуды), полуфабрикаты, %

Фактор распространения	Всего	Район (улус)					
		Мирнинский	Намский	Оймяконский	Сунтарский	Томпонский	Усть-Алданский
Эти продукты более дешевые	27,9	39,8	21,0	30,6	22,1	31,5	25,0
Они удобные, быстро можно приготовить, много времени не требуется	61,4	62,0	60,5	50,0	64,3	63,0	68,2
Такие блюда вкуснее, чем наша традиционная пища	7,9	12,5	8,0	10,2	5,0	-	6,8
Все сегодня питаются такой едой, не хочется отставать от жизни	5,2	4,2	9,5	9,2	2,7	1,9	-
Своя повседневная еда надоедает, почему бы время от времени не поесть чего-то нового	11,7	10,2	20,0	4,1	10,5	7,4	11,4
Такая еда полезна для здоровья, малокалорийна, не дает набирать лишний вес	0,8	0,9	-	3,1	0,8	-	-
Другое	7,7	6,0	4,0	11,2	11,6	1,9	9,1
Нет ответа	27,9	39,8	21,0	30,6	22,1	31,5	25,0

предпочтений, но любят мясные блюда. Почти треть опрошенных (37,0%) признались, что им нравятся мучные изделия, выпечка, а четверть респондентов предпочитают блюда из рыбы. На вопрос «Знают ли респонденты ритуальные блюда и ритуальную еду?», большинство (77,4%) ответило, что знают, не знали 17,0% опрошенных.

В табл. 3 приведены мнения опрошенных сельчан по поводу, что сегодня

утрачивается в культуре питания, разделённой условно на каждодневные практики совершаемых действий и духовные составляющие, т.е. использование пословиц и поговорок, относящихся в целом к питанию. Утрату традиций и ритуалов в культуре повседневного питания респонденты отметили в одинаковой доле, чуть меньше указали утрату ограничений (табу) в еде. Отнесем это к каждодневной

практике, т.е. совершению неких действий, которым придаются определенные смыслы и представления.

По результатам исследований, проведенных сотрудниками Центра питания НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, имеют место различия в суточной калорийности рациона среди респондентов в зависимости от пола и этнической принадлежности. Суточное потребление энергии у мужчин со-

Таблица 3

## Оценка респондентами утраты традиций и ритуалов в культуре повседневного питания, %

Утрата	Всего 778 чел.	Район (улус)					
		Верхне Вилуйский 32 чел.	Мирнинский 229 чел.	Намский 175 чел.	Оймяконский 20 чел.	Сунтарский 277 чел.	Усть- Алданский 45 чел.
Традиций в питании	29,2	31,3	29,3	22,9	35,0	31,0	37,8
Ритуалов, связанных с едой	28,9	18,8	27,5	29,7	60,0	30,3	17,8
Запретов на употребление в пищу некоторых продуктов	22,9	25,0	23,1	20,6	35,0	24,2	15,6
Пословичного наследия об еде (пословицы, поговорки)	15,7	18,8	14,4	18,3	55,0	13,4	6,7
Традиционных систем хранения продуктов питания	13,5	15,6	13,1	12,6	30,0	14,4	4,4
Другое	0,4	-	0,9	-	-	0,4	-
Считаю, что некоторые традиции сохраняются, а не которые забываются	12,0	15,6	15,7	14,9	-	8,3	6,7
Нет, считаю, что традиции сохраняются	11,2	6,3	12,7	8,6	-	12,3	15,6
Нет ответа	17,5	18,8	16,2	15,4	10,0	19,1	24,4

ставило 2308, у женщин 1801,3 ккал ( $p < 0,05$ ). Калорийность рациона сельского населения была статистически значимо выше (1787,1 и 2129,2 ккал соответственно,  $p < 0,05$ ). Самая высокая калорийность рациона наблюдается в Сунтарском улусе (у женщин в среднем 1983, у мужчин – 2777 ккал/сут). Самая низкая калорийность отмечается в Мирнинском районе (у женщин в среднем 1566, у мужчин – 1730 ккал/сут).

В исследовании изучалось также потребление минералов и витаминов. Так, в потреблении железа во всех районах отмечается дефицит, в целом 11,8 против 18 мг в сутки. Потребление кальция также во всех районах значительно ниже нормы (1000 мг), а в некоторых в 2 и более раза. Потребление фосфора в среднем по республике составило 893,9 мг в сут (норма 800 мг), калия – 2039,3 мг против 2500 мг (норма). Потребление магния также было ниже рекомендуемых цифр (220,5 против 400 мг в сут).

В потреблении всех основных видов витаминов отмечается также значительный дефицит, так, дефицит витамина С составляет более 37 %. По витаминам В1-В2 недостаток составляет около 50%. По витамину РР и ретинолу отмечается также существенный дефицит (52–70% от рекомендуемой нормы). Среднесуточное потребление белков и жиров ниже физиологической потребности. Население потребляет недостаточное количество мяса, рыбы, молочных продуктов, яиц, картофеля, овощей и фруктов. Избы-

точным является потребление хлеба и хлебных продуктов (макарон, круп, муки). За счет последней группы продуктов восполняется калорийность рациона. Следовательно, в питании населения произошел сдвиг в сторону увеличения в рационе доли углеводов, в некоторых районах которая составляет до 61%, при этом вклад белков и жиров значительно ниже рекомендуемых норм питания [11].

В Республике Саха (Якутия) рост заболеваемости в последние годы отмечается по многим классам причин, но особенно следует выделить существенное увеличение онкологических заболеваний. Обращаемость по поводу онкологической патологии выросла в 2017 г. к уровню 1998 г. в 2,6 раза (составив 10,5 случая на 1000 чел. населения), при этом в среднем по стране рост составил 148,1%, по ДВФО – 163,2% (11,4 и 11,1 случая на 1000 чел. населения соответственно).

Болезни системы кровообращения являются основной причиной преждевременной смерти населения. Если в среднем по стране наблюдается рост болезней системы кровообращения (в 2017 г. относительно 1998 г. – в 2,1 раза, составив 32,1 случая на 1000 чел. населения), то в РС (Я), напротив, с 2014 г. отмечается снижение заболеваемости по данной причине (в 2017 г. к уровню 2013 г. на 46,3%, к 1998 г. – на 12,6%, составив 20,2 случая на 1000 чел.). В среднем по ДВФО после заметного снижения уровня заболеваемости в 2014 г. вновь зафиксирован его рост – в 2017 г. 24 случая на 1000

чел.. Уровень заболеваемости населения болезнями системы кровообращения в Республике Саха (Якутия) в 2015–2017 гг. был ниже, чем в среднем по РФ, тогда как в предыдущие годы существенно превышал среднероссийские значения.

Снижение смертности населения от болезней органов пищеварения в республике в определенной степени обусловлено уменьшением уровня заболеваемости по данному классу болезней. Число зарегистрированных соответствующих заболеваний у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни, сократилось в 2017 г. по сравнению с 2013 г. (отмечено наибольшее значение в рассматриваемом периоде) на 39,2% и составило 58,3 случая на 1000 чел. населения (однако это существенно выше уровня 1998 г. – на 72,5%). Необходимо отметить, что если в среднем по стране и ДВФО динамика данного показателя была относительно стабильной, то в РС (Я) она имела тенденцию заметного роста в период 2000–2013 гг. с последующим значительным ее снижением. Показатель по республике значительно превышает данные в среднем РФ и ДВФО (в 2017 г. – на 71,5 и 43,6%).

**Заключение.** В условиях интенсивной диффузии отдельных составляющих культур народов и глобализации культуры питания происходит метисация кухни народов, проживающих на Северо-Востоке РФ, и не только в городских, но и сельских условиях. Метисация сопровождается сменой не только продуктов местными компо-

нентами, но и технологий. Как следует из полученных данных, происходят изменения и в распределении обязанностей в семье при приготовлении еды. В традиционной культуре обязанности приготовления еды лежали на женщине. Теперь среди 42,3% занимающихся готовкой для семьи только половину составили женщины. Еще более «гибкой» формой адаптации к современным условиям является ответ «Кто приходит домой раньше остальных, тот и начинает готовить» (27,9%). О смещении метисации кухни разных народов свидетельствует перечень любимых блюд (респонденты сами вписывали названия), среди которых национальные блюда не только своего, но и других народов. На вопрос «С какой скоростью происходит утрата компонентов культуры питания», менее трети сельчан ответили, что сегодня забываются традиции и ритуалы, табу в повседневном питании и выходят из оборота в речи пословицы, поговорки, связанные с едой. Возможно, эти явления связаны с недостаточным потреблением сельчанами основных продуктов питания, таких как мясо, рыба, молочные продукты. Для них характерно избыточное потребление хлеба и хлебных продуктов (макарон, круп, муки). За счет последней группы продуктов восполняется калорийность рациона.

Таким образом, при трансформации культуры питания в фактическом питании населения произошел сдвиг в сторону увеличения в рационе доли простых углеводов и насыщенных жиров с дефицитом практически всех обследуемых витаминов (С, В1, В2, РР, ретинол (мкг.рет.экв.)) и минеральных веществ (железо, кальций, калий, магний). Эти факторы, безусловно, сказываются на состоянии здоровья населения и высоком росте заболеваемости. В связи с чем трансформация культуры питания не может не повлиять на медико-социальную ситуацию и не сказаться на устойчивом развитии региона.

*Научно-исследовательская работа проведена в рамках научного проекта РГНФ № 17-21-08001 «Проблема валоризации и популяризации культуры питания народов Севера в современных условиях (на примере Якутии)» и выполнения государственного за-*

*дания Минобрнауки России по заявке № 17.6344.2017/ БЧ и регистрационного номера ААА-А17-117021310139-5 «Клинико-генетические аспекты заболеваний, характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях».*

## Литература

1. Агабян Е.В. Фактор питания и предвестники атеросклероза у мальчиков 14-16 лет по данным эпидемиологических исследований / Е.В. Агабян, А.А. Буганов // Мед. труда и пром. экол.- 2003. – № 4. – С. 10-15.
2. Агабян Е. В. Nutrition factor and precursors of atherosclerosis in boys 14-16 years according to epidemiological studies / E. V. Agabalyan, A. A. Buganov // Med. labor and prom. ecol.- 2003. № 4.- Pp. 10-15.
3. Альбом порций продуктов и блюд/ А.Н. Мартинчик, А.К. Батурин, В.С. Баева [и др.] // Институт питания РАМН. – М., 1995. – 64 с.
4. Album of portions of products and dishes/ A. N. Martinchik, A. K. Baturin, V. S. Baeva [et al.] // Institute of nutrition RAMS. – М., 1995. – 64 p.
5. Бек У. Что такое глобализация? / Ульрих Бек; перевод с нем. А.Григорьева и В.Седельника. – М.: Прогресс-Традиция, 2001. – 304 с.
6. Bek, U. Chto takoe globalizatsiya? / Ul'rix Bek; perevod s nem. A.Grigor'eva i V.Sedel'nika. – М.: Progress-Tradiatsiya, 2001. – 304 s.
7. Винокурова Д.М. Питание сельских жителей Крайнего Севера: традиции и трансформации / Д.М. Винокурова, У.М. Лебедева, И.З. Борисова // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 5. Прил. – С.76.
8. Vinokurova D.M. Pitaniye sel'skikh zhitelej Krajnego Severa: traditsii i transformatsii / D.M. Vinokurova, U.M. Lebedeva, I.Z. Borisova // Voprosy pitaniya. – 2018. – Tom 87. – № 5. – Prilozhenie. – S.76.
9. Гурвич М.М. Диетология / М.М.Гурвич. – М.: ЭКСМО, 2015.-540 с.
10. Gurvich M.M. Dietologiya / M.M.Gurvich; M.: E'KSMO, 2015.-540 s.
11. Еганян Р.А. Особенности питания жителей Крайнего Севера России (обзор литературы) / Р.А.Еганян // В помощь специалисту. Профилактическая медицина. – 2013. – №5. – С. 41-47.
12. Eganyan R.A. Osobennosti pitaniya zhitelej Krajnego Severa Rossii (obzor literatury) / R.A.Eganyan // V pomoshh' specialistu. Profilakticheskaya medicina. – 2013. – №5. – S. 41-47.
13. Ёсида Ацуси. Культура питания гыданских ненцев (интерпретация и социальная адаптация) / Ацуси Ёсида.– М.: Изд-во РАН, 1997. – 252 с.
14. Yosida Aczusi. Kul'tura pitaniya gy'danskikh nencev (interpretatsiya i social'naya adaptatsiya) / Aczusi Yosida.– М.: Izd-vo RAN, 1997. – 252 s.
15. Заболеваемость населения по основным классам болезней / Данные Минздрава России. Расчет Росстата © 1999—2019 Copyright Федеральная служба государственной статистики.
16. Zaboлеваemost' naseleniya po osnovny'm

klassam bolezney / Danny'e Minzdrava Rossii. Raschet Rosstata © 1999—2019 Copyright Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki.

9. Кириленко С.А. Культурная унификация в сфере питания как отражение функционализации телесного опыта / С.А. Кириленко // Альманах «Studia culturae», Studia culturae. – СПб: Санкт-Петербургское философское общество, 2002. – Вып. 3. – С.111-125. Kirilenko S.A. Kul'turnaya unifikatsiya v sfere pitaniya kak otrazhenie funktsionalizatsii telesnogo opy'ta / S.A. Kirilenko // Al'manah «Studia culturae», Studia culturae. – Vy'pusk 3. – №3 Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskoe filosofskoe obshhestvo, 2002. – С.111-125.

10. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методич. рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 36 с.

Normy' fiziologicheskikh potrebnostey v e'nergii i pishhev'y'x veshhestvax dlya razlichny'x grupp naseleniya Rossijskoj Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii.

11. О состоянии санитарно-эпидемиологического населения Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. – 206 с.

O sostoyanii sanitarno-e'pidemiologicheskogo naseleniya Rossijskoj Federatsii v 2014 godu: Gosudarstvenny'j doklad. М.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashhity' prav potrebitелей i blagopoluchiya cheloveka, 2015. –206 s.

12. Смирнова Г. Е. Superfoods в современной российской культуре: гастрономические практики и полезные продукты / Г.Е. Смирнова // Традиционная культура в современном мире. История еды и традиции питания народов мира: мат-лы III междунар симпозиума. –М., 2017. – Т. 3. С.261-275.

Smirnova G. E. Superfoods v sovremennoj rossijskoj kul'ture: gastronomicheskie praktiki i polezny'e produkty' materialy' III mezhdunarodnogo simpoziuma "Traditsionnaya kul'tura v sovremennom mire. Istoriya edy' i traditsii pitaniya narodov mira. – Т. 3 iz – Centr po izucheniyu vzaimodejstviya kul'tur – Moskva, 2017. – S. 261–275.

13. Химический состав российских пищевых продуктов: справочник / Под ред. член-корр. МАИ, проф. И. М. Скурихина и акад. РАМН, проф. В. А. Тутельяна. – М.: ДеЛи принт, 2002. – 236 с. [Химический состав российских пищевых продуктов: Справочник/Под ред. член-корр. МАИ, проф. И. М. Скурихина и академика РАМН, проф. В. А. Тутельяна. – М.: ДеЛи принт, 2002. – 236 с. (In Russ.)];

14. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series, No. 916. Geneva: World Health Organization; 2003.

15. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. FAO Food and Nutrition Paper 91. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2010.

Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, Brown T, Summerbell CD, Skeaff CM. Effects of total fat intake on body weight. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (8):CD011834.

## АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А.В. Грибанов, А.Н. Нехорошкова, И.С. Депутат,  
М.Н. Панков, И.С. Кожевникова

## ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ЭНЕРГОМЕТАБОЛИЗМ У ДЕТЕЙ–СЕВЕРЯН С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.24

УДК 612[66+821] +616.89

**Цель** исследования - определить особенности распределения уровня постоянного потенциала (УПП) головного мозга у детей с высоким уровнем тревожности, проживающих в Арктическом регионе. Выявлено повышение абсолютных значений постоянного потенциала во всех отведениях у высокотрехотных детей-северян, нарушение принципа «купообразности» распределения нейроэнергетических затрат, сдвиг распределения УПП в затылочную область головного мозга. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о более высоких энергозатратах головного мозга в целом у детей, проживающих в Арктическом регионе, что выражается в увеличении суммарных показателей УПП за счет повышения значений потенциалов в каждой области головного мозга, а также возрастание УПП при наличии фактора высокой тревожности.

**Ключевые слова:** дети, тревожность, уровень постоянного потенциала, Север, Арктический регион.

The **purpose** of the study is to determine the characteristics of the distribution of the level of DC potential of the brain in children with a high level of anxiety living in the Arctic region. We have revealed an increase in the absolute values of the constant DC potential of high-anxious children living in the Arctic region. The results of the study indicate a higher energy consumption of the brain in children living in the Arctic region. An increase in total DC potentials indicators was recorded. In children with high anxiety, these indicators show even greater DC potentials.

**Keywords:** children, anxiety, DC potential, North, Arctic region.

**Введение.** Известно, что проживание в условиях северных широт негативно влияет на здоровье человека и становится причиной более интенсивного использования и быстрого истощения адаптационных резервов организма [4, 7]. Детский организм более интенсивно реагирует на внешние воздействия, поскольку находится в процессе формирования функциональных систем, в связи с этим изучение специфики функционального состояния ЦНС у детей, проживающих в условиях Арктического региона, приобретает особую актуальность. Возраст 9-10 лет является периодом структурно-функциональных перестроек центральной нервной системы, требует больших энергетических затрат и характеризуется высокой чувствительностью к внешним воздействиям, в том числе к неблагоприятным климатическим факторам высоких широт [1, 11]. В связи с этим особую значимость в изучении функционального состояния ЦНС при-

обретает исследование энергообмена головного мозга с помощью метода регистрации уровня постоянного потенциала (УПП) [2, 3]. Регистрация основана на оценке интенсивности церебрального метаболизма и является методом его биохимической нейровизуализации. Высокая готовность реагировать по тревожному типу является одной из значимых характеристик дистресса на Севере [8]. Ребенок с высокой тревожностью будет находиться в группе повышенного риска уязвимости к действию неблагоприятных факторов среды в связи с необходимостью организма затрачивать большее количество усилий на обработку поступающей информации и формирование ответных реакций [5, 10, 12]. При этом исследование взаимосвязи детской тревожности с особенностями функционального состояния ЦНС детей-северян немногочисленны, а изучению особенностей протекания церебральных энергетических процессов при высокой тревожности у детей не уделяется должного внимания. Исходя из этого, **цель** нашего исследования – определить особенности распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у детей с высоким уровнем тревожности, проживающих в Арктическом регионе.

**Материалы и методы исследования.** В поперечном одномоментном исследовании принимали участие 105 детей в возрасте 9-10 лет. Все дети обучались в третьих классах общеоб-

разовательных школ г. Архангельска. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Северного Арктического федерального университета им. М.В. Ломоносова. Обследование детей проводилось с письменного информированного согласия родителей. Уровень личностной тревожности детей оценивался с помощью теста «Многомерной оценки детской тревожности (МОДТ)».

Для регистрации и анализа интенсивности церебрального энергетического обмена использовался 5-канальный аппаратно-программный комплекс «НЕЙРО-КМ» ООО НМФ «СТАТОКИН» (Россия). Уровень постоянного потенциала регистрировали монополярно в лобном (Fz), центральном (Cz), затылочном (Oz), правом височном (Td) и левом височном (Ts) отведениях по международной схеме 10–20. Запись значений постоянного потенциала осуществлялась через 5-6 мин после наложения электродов на точки отведения и далее велась непрерывно в течение всего исследования. Анализ постоянного потенциала проводился путем картирования монополярных значений и расчета межэлектродной разности. Для оценки локальных значений постоянного потенциала в каждом из отделов, исключая влияние референтного электрода, был про-

Институт медико-биологических исследований САФУ им. М.В. Ломоносова: **ГРИБАНОВ Анатолий Владимирович** – д.м.н., проф., гл.н.с., a.gribanov@narfu.ru, ORCID 0000-0002-4714-6408, **НЕХОРОШКОВА Александра Николаевна** – к.б.н., с.н.с., **ДЕПУТАТ Ирина Сергеевна** – к.б.н., доцент, с.н.с., **ПАНКОВ Михаил Николаевич** – к.м.н., доцент, директор, ORCID 0000-0003-3293-5751, **КОЖЕВНИКОВА Ирина Сергеевна** – к.б.н., с.н.с., ORCID 0000-0001-7194-9465.

изведен расчет отклонений УПП от среднего в каждом из отведений по всем областям коры головного мозга. Полученные характеристики распределения УПП сравнивались со среднестатистическими нормативными значениями, выделенными для соответствующих возрастных групп средних широт России.

Поскольку статистически значимых различий между группами мальчиков и девочек по исследуемым показателям не было выявлено, школьники, проживающие в Арктическом регионе, были разделены на две группы: с высоким уровнем личностной тревожности (40 чел.) и с нормальным уровнем тревожности (65 чел.). В группу контроля включили результаты картирования детей из средней полосы России, встроенные в программное обеспечение аппаратно-программного комплекса «НЕЙРО-КМ» ООО НМФ «СТАТОКИН».

Обработка данных проводилась с использованием статистического пакета программ «SPSS 17 for Windows». Производилась оценка распределения признаков на нормальность с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Так как распределение показателей соответствовало критериям нормальности, для выявления различий между сравниваемыми группами использовали *t*-критерий Стьюдента, для описательной статистики показателей – их средние арифметические значения. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Полученные нами результаты, характеризующие протекание церебральных энергетических процессов у детей-северян, указывают как на напряжение физиологических систем организма в целом, характерное для жителей Крайнего Севера, так и на изменение энергозатрат головного мозга у детей-северян с высоким уровнем тревожности (рисунк).

Показано, что интенсивность церебрального метаболизма у детей снижается после 9-летнего возраста [2]. Однако наши результаты свидетельствуют, что у детей, проживающих в условиях Арктического региона, показатели интенсивности церебрального энергообмена имеют высокие значения. Так, суммарные церебральные энергозатраты детей-северян как в группе с нормальным уровнем тревожности, так и в группе детей с высокой тревожностью превышают норматив-

ные значения на 37 и 85% соответственно. Абсолютные значения постоянного потенциала детей-северян обеих групп также превышают показатели группы контроля по всем отведениям. Исключение составляют показатели лобного отведения в группе детей-северян с нормальным уровнем тревожности – они практически идентичны показателям детей средней полосы России (*Fz* 8,1 мВ и 8,5 мВ соответственно), тогда как у высокотренированных детей-северян он повышен практически в два раза по сравнению с двумя другими группами.

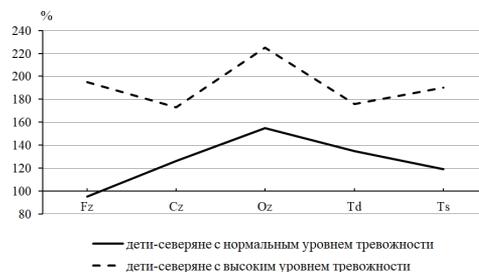
Анализ относительных значений постоянного потенциала позволил подтвердить предположение о более медленных темпах созревания некоторых структур и функций головного мозга у детей Арктического региона по сравнению с их сверстниками из средней полосы России. Об относительной незрелости лобных структур головного мозга детей 9-10 лет, проживающих в условиях Арктического региона, в обеих экспериментальных группах говорит снижение энергозатрат в лобных отделах относительно других участков мозга. По нормативным значениям, эта разность составляет 2,4 мВ, у детей-северян с нормальным уровнем тревожности – 5,7 мВ и с высоким уровнем тревожности – 4,2 мВ.

В группе высокотренированных детей обращает на себя внимание высокое значение показателя, характеризующего энергозатраты в левой височной области (*Ts* 20,1 мВ; *p* ≤ 0,001), которое практически в два раза превышает аналогичные значения в двух других группах. Помимо этого абсолютные значения постоянного потенциала в данной группе достоверно выше показателей двух других групп по всем отведениям почти в два раза. В нормальных условиях кора головного мозга человека может тормозить нижележащие центры, что позволяет организму смягчать проявления или

регулировать интенсивность тревоги [6]. Осуществление подобного контроля на оптимальном уровне возможно лишь при функциональной зрелости неокортекса, в частности лобных отделов. Функциональные системы мозга, обеспечивающие произвольную регуляцию, активно созревают и совершенствуются на протяжении всего периода младшего школьного возраста [3, 9]. Вероятно, высокая тревожность в возрасте 9-10 лет является фактором, активно влияющим на динамику протекания этих процессов, что подтверждается наибольшим повышением показателей УПП у детей с тревожностью в лобном и левом височном отделах головного мозга.

Зарегистрированные в центральных отделах мозга значения постоянного потенциала у детей-северян также превышают таковые в остальных отведениях. Однако относительное распределение их постоянного потенциала не соответствует куполообразному: практически отсутствует различие в энергозатратах между центральным и затылочным отделами головного мозга (0,8 мВ), тогда как у детей средней полосы при сравнении показателей по данным отведениям оно является максимальным (3,1 мВ). При этом по показателям отклонения от среднего значения УПП в центральных отделах головного мозга группы детей не имеют статистически достоверных отличий (*p* = 0,616), а по показателям отклонения от среднего значения УПП в затылочных отделах разница между младшими школьниками-северянами и их сверстниками из средней полосы России значительна (*p* = 0,014).

У детей-северян с высокой тревожностью максимальные значения постоянного потенциала зарегистрированы в затылочном отведении, а разница в энергозатратах между центральным и затылочным отделами головного мозга практически отсутствует. При этом по показателям отклонения от среднего значения постоянных потенциалов в затылочных отделах разница между высокотренированными младшими школьниками и их сверстниками с нормальным уровнем тревожности значима (*p* = 0,034). Следовательно, нарушение принципа куполообразности распределения нейроэнергозатрат в группе детей с высокой тревожностью в еще большей степени обусловлено увеличением у них постоянного потенциала в затылочных отделах головного мозга. Известно, что лобальный постоянный потенциал в



Профиль распределения показателей постоянного потенциала.

Примечание. Нормативные значения контрольной группы приняты за 100%.

затылочной области в определенной мере отражает изменения энергетического метаболизма в стволовых структурах, участвующих в регуляции эмоций. В то же время установлено, что структуры гипоталамо-гипофизарной системы и стволовой ретикулярной формации активируются при стрессе. Очевидно, сдвиг распределения постоянного потенциала в затылочную область головного мозга у тревожных детей также может быть связан с усилением функциональной активности неспецифических ретикуло-лимбико-кортикальных нейронных связей при высокой тревожности.

Таким образом, нарушение принципа куполообразности распределения нейроэнергетических ресурсов в группе детей, проживающих в условиях Крайнего Севера, обусловлено существенным увеличением постоянного потенциала в затылочных отделах головного мозга. При этом повышенный уровень тревожности выступает фактором, обуславливающим усиление энергообмена в затылочных областях мозга.

**Заключение.** Таким образом, нами показано, что у детей, проживающих в Арктическом регионе, увеличены суммарные показатели УПП за счет повышения значений потенциалов в каждой области головного мозга и увеличены показатели УПП при высоком уровне тревожности. Выявленное нарушение принципа «куполообразности» распределения нейроэнергетических ресурсов обусловлено сдвигом распределения УПП в затылочную область головного мозга, может быть связано как с воздействием неблагоприятных климато-экологических условий проживания в целом, так и с усилением функциональной активности неспецифических ретикуло-лимбико-кортикальных нейронных связей при высокой тревожности.

Уменьшение энергозатрат в лобных отделах относительно других участков у детей-северян по сравнению с их сверстниками из центральных регионов России можно расценивать как проявление функционального напряжения центральной нервной системы при проживании в условиях Арктического региона.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Архангельской области в рамках научного проекта № 18-415-292004.*

### Литература

1. Криволапчук И.А. Функциональное состояние детей 6-8 лет при напряженных тестовых нагрузках различного типа / И.А. Криволапчук, М.Б. Чернова // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2017. – Т. 67, №2. – С. 165-179. DOI: 10.7868/S0044467717010099
2. Krivolapchuk I.A. 6-8 Aged Children's Functional State Under Intensive Test Tensions of Different Type / I.A. Krivolapchuk, M.B. Chernova // Journal of higher nervous activity I.P. Pavlov. – 2017. – №67(2). – P. 165-179.
3. Нейроэнергетический метаболизм у детей младшего школьного возраста с агрессивным поведением / Е.В. Сидорова, И.В. Антонова, А.Н. Подоплекин [и др.] // Экология человека. – 2015. – №2. – С. 51-56.
4. Neuroenergetabolism in primary school-aged children with aggressive behavior / E.V. Sidorova, I.V. Antonova, A.N. Podoplekin [et al.] // Human Ecology. – 2015. – №2. – P. 51-56.
5. Резникова Т.Н. Особенности метаболизма структур головного мозга при осознанной и неосознанной тревоге / Т.Н. Резникова, И.Ю. Терентьева, Г.В. Катаева // Физиология человека. – 2008. Т. 34, №5. – С. 5-12.
6. Reznikova T.N. Metabolic characteristics of brain structures during conscious and unconscious anxiety / T.N. Reznikova, I.Yu. Terentyeva, G.V. Kataeva // Human Physiology. – 2008. – N 34(5). – P. 5-12. DOI: 10.1134/S0362119708050010
7. Хаснулин В.И. Психоземональный стресс и метеореакции как системные проявления дизадаптации человека в условиях из-

менения климата на Севере России / В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулин // Экология человека. – 2012. – №8. – С. 3-7.

Hasnulin V.I. Psycho-emotional stress and meteorereaction as systemic manifestations of human disadaptation under changing climatic conditions in the North of Russia / V.I. Hasnulin, A.V. Hasnulin // Human Ecology. – 2012. – №8. – P. 3-7.

5. Частотно-топографические корреляты субъективного и вегетативного компонентов эмоции / В.В. Коренек, С.В. Павлов, Н.В. Рева, И.В. Брак // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, №4. – С. 124-131.

Oscillatory and topographic correlates of experiential and autonomic components of emotion / V.V. Korenek, S.V. Pavlov, N.B. Reva, I.V. Brak // Bulletin of RAMS. – 2010. – N 30(4). – P. 124-131.

6. Content-Specific Interpretation Bias in Children with Varying Levels of Anxiety: The Role of Gender and Age / L. Mobach, M. Rinck, E.S. Becker [et al.] // Child Psychiatry & Human Development. – 2019. DOI: 10.1007/s10578-019-00883-8

7. Going global by adapting local: a review of recent human adaptation / S. Fan, M.E. Hansen, Y. Lo, S.A. Tishkoff // Science. – 2016. – 354. – P. 54-59. DOI: 10.1126/science.aaf5098

8. Murray L. The development of anxiety disorders in childhood: an integrative review / L. Murray, C. Creswell, P. Cooper // Psychological Medicine. – 2009. – 39(9). – P. 1413-1423. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291709005157>

9. Psychometric properties of the Child Anxiety Life Interference Scale – Preschool Version / T.J. Gilbertson, A.J. Morgan, R.M. Rapee [et al.] // Journal of Anxiety Disorders. – 2017. – 52. – P. 62-71. DOI: 10.1016/j.janxdis.2017.10.002

10. Research Review: Is anxiety associated with negative interpretations of ambiguity in children and adolescents? A systematic review and meta-analysis / S. Stuijzand, C. Creswell, A.P. Field [et al.] // The Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 2017. DOI: 10.1111/jcpp.12822

11. Stassart C. The role of parental anxiety sensitivity and learning experiences in children's anxiety sensitivity / C. Stassart, B. Dardenne, A.M. Etienne // The British journal of developmental psychology. – 2017. – 35 (3). – P. 359-375. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjdp.12172>

12. Weger M. High anxiety trait: A vulnerable phenotype for stress-induced depression / M. Weger, C. Sandi // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2018. – 87. – P. 27-37. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.012

Н.А. Мальцева, Э.А. Мордовский, О.Г. Новыш,  
А.Г. Соловьев, А.Л. Санников

## ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭВОЛЮЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ НАСЕЛЕНИЯ ЦИРКУМПОЛЯРНОГО РЕГИОНА (НА ПРИМЕРЕ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ)

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.25

УДК 616-006.81.04

С целью установить особенности эволюции первичной заболеваемости меланомой кожи населения циркумполярного региона Российской Федерации (на примере Архангельской области) в 2007-2017 гг. выполнено сплошное ретроспективное обсервационное регистровое исследование. Выявлено, что в исследуемый период г. первичная заболеваемость меланомой кожи мужской популяции Архангельской области меланомой кожи выросла на 103,1% (с 3,2 до 6,5 на 100 000 нас.), женской – на 33,3% (с 8,7 до 11,6 на 100 000 нас.). Гендерной группой риска развития новообразования являлись женщины, возрастной – пожилые граждане. В динамике значений по возрастных показателей инцидентности меланомы кожи выражены положительный «когортный» (внутрипоколенческий) и «периодный» (межпоколенческий) эффекты.

**Ключевые слова:** меланома кожи, первичная заболеваемость, циркумполярные регионы, Архангельская область, когортный эффект, периодный эффект.

To establish the features of primary incidence of melanoma evolution in the population of circumpolar region of the Russian Federation (on the example of the Arkhangelsk region) in 2007 – 2017 a retrospective observational register-based study was performed. In study period, incidence rate of a skin melanoma in the male population of the Region increased by 103.1% (from 3.2 to 6.5 cases per 100.000 population); in the female population – by 33.3% (from 8.7 to 11.6 cases per 100.000 population). Women were in the gender group at risk of developing this kind of neoplasms; older and elderly people were in the age group at risk. Cohort (intra-generational) and period (inter-generational) effects in the dynamic of age-specific indicators of the incidence rate of skin melanoma were revealed.

**Keywords:** melanoma, primary morbidity, circumpolar regions, Arkhangelsk region, cohort effect, period effect.

**Введение.** Меланома кожи (С43.0-9) представляет собой злокачественное новообразование нейроэктодермального происхождения, исходящее из меланоцитов; на кожу приходится до 95% всех локализаций данного вида опухолей. Инцидентность состояния в глобальном масштабе имеет тенденцию к росту; в группе особого риска (до 80% всех новых случаев) – представители европеоидной расы, проживающие в Северной Европе, Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии [17]. Наиболее высокая первичная заболеваемость меланомой кожи отмечена среди потомков европейских переселенцев стран Океании

(62,7 случая на 100 тыс. населения в 2015 г.), США (до 40-50 случаев на 100 тыс. населения) [15]. В Российской Федерации в начале XXI в. инцидентность новообразования также имеет тенденцию к росту; в период с 2006 по 2015 г. значение показателя выросло на 34,6% (с 5,2 до 7,0 на 100 тыс. населения). По прогнозам экспертов, к 2020 г. первичная заболеваемость населения меланомой кожи вырастет еще на 20-25% [1,3].

Этиологический фактор формирования меланомы не установлен. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) утверждают, что до 80% всех новых случаев новообразования являются следствием повреждения чувствительных участков кожи ультрафиолетовым излучением [17]. Риск последнего особенно высок среди представителей европеоидной расы, постоянно проживающих в северных (в т.ч. приполярных) регионах, но периодически отдыхающих на юге. Учитывая, что число россиян, в т.ч. жителей северных (циркумполярных) регионов, совершающих поездки в страны «дальнего» зарубежья, постоянно растет (в 2017 г. по сравнению с 2016 г. – на 31,6%) [2], вероятность ухудшения эпидемической ситуации с заболеваемостью населения новообразования-

ми кожи, в т.ч. меланомы, достаточно высока [5,7,13]. В этой связи целесообразным представляется решение задачи идентификации половозрастных характеристик популяционной группы риска развития онкопатологии, для чего необходимо установить внутри- и межпоколенческие особенности эволюции ее инцидентности.

**Цель исследования** – установить особенности эволюции первичной заболеваемости населения циркумполярного региона Российской Федерации (на примере Архангельской области) меланомой кожи (С43.0-9) в 2007 – 2017 гг.

**Материалы и методы исследования.** Выполнено сплошное ретроспективное обсервационное регистровое исследование. Из базы данных Архангельского областного канцер-регистра (АОКР) извлечена анонимная информация обо всех случаях первичной диагностики меланомы кожи (С43.0-9) медицинскими работниками Архангельской области в 2007-2017 гг. (n = 1044) [12]. Сформированная база данных содержала следующие переменные: пол пациента, дата установления диагноза, возраст (лет) на момент установления диагноза, место жительства (городские / сельские поселения), клинический диагноз (с

Архангельский клинич. онкологич. диспансер: **МАЛЬЦЕВА Наталья Александровна** – врач-методист, malcevana@onko29.ru, orcid.org/0000-0003-1194-9767, **НОВЫШ Ольга Глебовна** – зам. гл. врача, гл. внештат. онколог МЗ Архангельской области, orcid.org/0000-0002-3762-8761; Северный ГМУ (г. Архангельск) МЗ России: **МОРДОВСКИЙ Эдгар Артурович** – к.м.н., доцент, ulimwengumea@gmail.com, orcid.org/0000-0002-2346-9763, **СОЛОВЬЕВ Андрей Горюнович** – зав. кафедрой, ASoloviev1@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-0350-1359, **САННИКОВ Анатолий Леонидович** – д.м.н., проф., orcid.org/0000-0001-5856-8051.

шифром МКБ-10). Из последующего анализа были исключены повторные записи по поводу лечения рецидивов и прогрессирования заболевания (n = 223). Сведения о динамике численности населения Архангельской области в 2007–2017 гг. предоставлены Территориальным органом Федеральной службы государственной статистики (Архангельскстат); о возрастном-половой структуре населения Российской Федерации в 2017 г. – Федеральной службой государственной статистики (Росстат) [4].

На основе полученных данных были рассчитаны фактические значения показателей первичной заболеваемости населения меланомой кожи (в т.ч. в половозрастных группах). Соответствующие им стандартизованные величины рассчитаны прямым методом (по У.Оглю) с учетом возрастной структуры мужского и женского населения России на 01.01.2017 г. Методика APC-анализа (Age-Period-Cohort analysis) [16] была использована для определения внутри- и межпоколенческих особенностей динамики (эволюции) показателей первичной заболеваемости населения региона меланомой кожи. Для статистической обработки данных был использован пакет прикладных программ STATA 12.0. Расчет границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) частот (значений показателей инцидентности) методом Fisher был выполнен с помощью программы WinPepi.

**Результаты.** За 2007–2017 гг. в Архангельской области зарегистрировано 1044 новых случая меланомы кожи, в т.ч. среди мужчин – 323 (30,9%), среди женщин – 721 (69,1%). Инцидентность новообразования среди мужского и женского населения Архангельской области значительно выросла в исследуемый период (темп прироста значений показателя составил +103,1% и +33,3%, соответственно) (рис. 1).

Первичная заболеваемость меланомой кожи сельского населения региона была в 1,4–1,8 раза ниже, чем городского, вплоть до 2015 г. (рис. 2). В 2015 г. произошло выравнивание значений индикатора в популяционных группах.

Для анализа внутри- и межпоколенческой динамики показателей первичной заболеваемости меланомой кожи населения Архангельской области использованы данные за 2007 и 2017 гг. Гендерной группой риска развития новообразования в исследуемый период являлись женщины, возрастной - на-

селение пожилого возраста, о чем свидетельствует выраженный возрастной (age effect, изменение частоты встречаемости состояния, соотносимое с возрастом респондентов на момент исследования) эффект в динамике значений показателей инцидентности состояния в 2017 г. по сравнению с 2007 г. (таблица).

Обращает на себя внимание положительный внутривозрастной (когортный, birth cohort effect) эффект в динамике значений по возрасту показателей первичной заболеваемости населения региона меланомой кожи (например, темп прироста значений индикатора в группе женщин, которым в 2007 г. было 40–49 лет, а в 2017 г. – 50–59 лет, составил (за десятилетие) +107,7%). Среди молодых поколений северян когортный эффект был более выраженным.

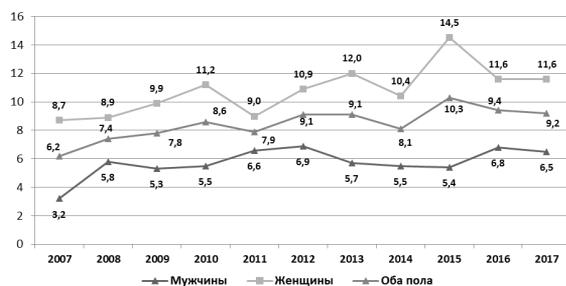
Положительный межпоколенческий (периодный, period effect) эффект (увеличение частоты встречаемости состояния к определенному возрасту у представителей последующих поколений граждан) в динамике значений показателей инцидентности меланомы кожи также свидетельствует об утяжелении эпидемической ситуации с новообразованием в Архангельской области. Так, в поколении женщин, родившихся в 1980-е гг., к моменту

достижения возраста 20–29 лет (в 2007 г.) инцидентность состояния составила 2,9 случая на 100 000 населения; в следующем поколении женщин, родившихся в 1990-е гг., к моменту достижения возраста 20–29 лет (в 2017 г.) – уже 6,5 случая на 100 000 (темп прироста: + 124,1%). В целом положительный межпоколенческий эффект в группе мужчин в исследуемый период времени был более выраженным, чем в группе женщин.

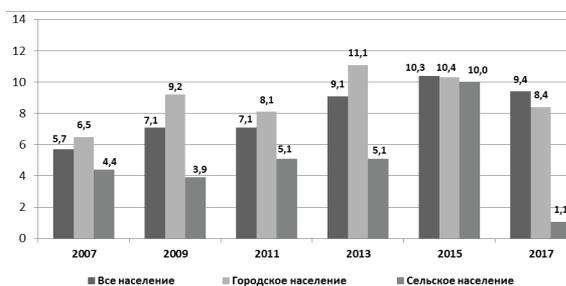
**Обсуждение результатов.** Высокий уровень заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями признан одним из ведущих факторов риска в состоянии общественного здоровья, угрозой национальной безопасности страны в начале XXI в. [10,11]. Поиск условий, сопутствующих увеличению онкологического бремени, разработка мероприятий, направленных на снижение его масштаба, приобрели высокую актуальность в связи с утверждением Указов Президента Российской Федерации № 598 от 07.05.2012 г. «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» и № 214 от 07.05.2018 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», началом реализации с 2019 г. нового национального проекта «Здравоохранение»,

важным элементом которого является федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» [8,9].

Эпидемическая ситуация со злокачественными новообразованиями в северных регионах страны, в т.ч. Архангельской области, остается достаточно сложной. Показатели первичной заболеваемости населения региона меланомой кожи в 2007–2017 гг., темп прироста их значений были более высокими, чем в целом по стране (в Архангельской области: 6,2 в 2007 г. и 9,2 на 100 тыс. населения в 2017 г., темп прироста за десятилетие +48,4%; в Российской Федерации: 5,2 в 2007 г. и 7,0 на 100 тыс. населения в 2016 г., темп прироста +34,6% за десятилетие). Необходимо отметить, что начало



**Рис. 1.** Стандартизованные значения коэффициента первичной заболеваемости населения Архангельской области меланомой кожи в 2007–2017 гг. (на 100 000 населения соответствующего пола)



**Рис. 2.** Фактические значения показателей первичной заболеваемости городского и сельского населения Архангельской области меланомой кожи в 2007–2017 гг. (на 100 000 населения)

реализации программы диспансеризации взрослого населения в 2013 г. практически не отразилось на выявляемости злокачественного новообразования, что косвенно свидетельствует о низком уровне онконастороженности медицинских работников области.

В глобальном масштабе инцидентность новообразования в группе мужчин и женщин практически идентичная [17]. В Российской Федерации, напротив, в гендерной структуре пациентов значительно преобладают женщины (например, в 2016 г. на их долю пришлось 61,0% от общего числа вновь выявленных случаев заболевания) [6]. В Архангельской области в 2007–2017 гг. первичная заболеваемость меланомой кожи в группе женщин была в 1,6–1,8 раза выше, чем в группе мужчин. Причины указанных особенностей эпидемического процесса достоверно не установлены. Эксперты определяют использование косметологических услуг (в т.ч. солярия) в качестве дополнительного фактора риска, обуславливающего более высокую вероятность развития новообразования у женщин [1].

Инцидентность злокачественного новообразования среди жителей сельских поселений региона была заметно ниже, чем среди жителей городов вплоть до 2015 г. (рис. 2). Полагаем, это обусловлено разной степенью подверженности влиянию ведущего фактора риска - избыточной инсоляции (вследствие более высокой платежеспособности горожане чаще пользуются косметологическими услугами, проводят отпуск в заграничные в тропических, субэкваториальных странах),

эффективностью диагностической работы (онконастороженностью) медицинских работников [3,12-14]. Вместе с тем степень влияния каждого из указанных факторов на динамику значений показателей выявленной первичной заболеваемости меланомой кожи остается неизвестной.

В масштабе страны наиболее высокая инцидентность новообразования традиционно регистрируется в группе граждан пожилого и старческого возраста [17]. Аналогичная ситуация отмечена в мужской и женской популяциях Архангельской области (таблица). Вместе с тем указанная особенность не является достаточным доказательством этиологической роли возраста в патогенезе новообразования. Следует принять во внимание низкое значение показателя активного выявления больных меланомой кожи в Российской Федерации (по оценкам Н.П. Малишевской и соавт., +25,8% в 2016 г.), а также неудовлетворительное качество самосохранительного поведения граждан [6,7,13].

Достоверным свидетельством влияния возрастного фактора на инцидентность новообразования являются результаты APC-анализа, в частности положительный внутриспоколенческий (когортный) эффект в динамике значений повозрастных показателей (таблица). В большей степени он был выражен среди представителей молодых поколений северян (родившихся в 1980-е-1990-е гг.), подверженных избыточному воздействию ведущих факторов риска развития заболевания. Причины сокращения регистрируемой

первичной заболеваемости меланомой кожи в поколении мужчин, родившихся в 1980-е гг., должны быть изучены в последующих исследованиях, но, по мнению авторов статьи, имеет место гиподиагностика состояния вследствие указанных выше обстоятельств.

О прогрессирующем ухудшении эпидемической ситуации с заболеваемостью населения Архангельской области меланомой кожи свидетельствует положительный межпоколенческий эффект в динамике значений повозрастных показателей ее инцидентности (таблица). В исследуемый период (2007–2017 гг.) он был более выражен в группе мужчин. В мировой популяции отмечена та же тенденция, что объясняется экспертами прогрессирующей гендерной унификацией факторов риска развития новообразования [15].

Суммируя выявленные повозрастные особенности динамики первичной заболеваемости меланомой кожи населения Архангельской области, авторы статьи определяют следующие векторы ее эволюции в следующем десятилетии:

1. Дальнейший устойчивый рост инцидентности состояния в гендерных, возрастных группах населения региона.

2. Изменение гендерной структуры инцидентности состояния, - постепенное выравнивание значений показателей первичной заболеваемости новообразования среди женщин и мужчин.

3. Изменение характеристик возрастной группы риска развития новообразования - опережающего роста инцидентности состояния в группе граждан трудоспособного возраста (30-49 лет).

#### Выводы

1. Первичная заболеваемость мужского и женского населения Архангельской области меланомой кожи в 2007–2017 гг. имела тенденцию к росту; темп прироста инцидентности состояния в группе мужчин составил +103,1%, в группе женщин +33,3%. Гендерной группой риска развития новообразования являлись женщины; возрастной - население пожилого возраста.

2. Положительный внутриспоколенческий (когортный) эффект в динамике значений показателей первичной заболеваемости мужского и женского населения Архангельской области меланомой кожи доказывает влияние возрастного фактора на риск развития заболевания.

3. Положительный межпоколенческий (периодный) эффект в динамике значений показателей инцидентности

**Внутри- и межпоколенческий эффекты в динамике фактических значений показателей первичной заболеваемости меланомой кожи населения Архангельской области в 2007 и 2017 гг. (на 100 000 соотв. населения)**

Возрастная группа, лет	Пол	Первичная заболеваемость (95% ДИ)		Темп прироста (когортный эффект), %
		2007 г.	2017 г.	
0-19	муж.	0,7 (0,0 – 3,8)	0,0 (0,0 – 2,9)	
	жен.	0,7 (0,0 – 4,0)	0,8 (0,0 – 4,6)	
20-29	муж.	1,8 (0,2 – 6,7)	2,8 (0,3 – 10,3)	+300,0
	жен.	2,9 (0,6 – 8,5)	6,5 (1,8 – 16,5)	+828,6
30-39	муж.	2,3 (0,3 – 8,4)	1,1 (0,0 – 6,0)	-38,9
	жен.	4,7 (1,3 – 12,1)	5,8 (1,9 – 13,4)	+100,0
40-49	муж.	0,0 (0,0 – 3,9)	4,1 (0,8 – 12,0)	+78,3
	жен.	13,0 (6,9 – 22,2)	16,8 (8,9 – 28,7)	+257,4
50-59	муж.	7,4 (2,7 – 16,2)	17,2 (9,2 – 29,4)	+∞
	жен.	9,8 (4,7 – 18,0)	14,4 (7,7 – 24,7)	+107,7
60-69	муж.	5,6 (0,7 – 20,0)	15,8 (7,2 – 30,0)	+113,5
	жен.	16,8 (8,0 – 30,8)	27,2 (17,1 – 39,7)	+177,6
> 70	муж.	11,4 (2,4 – 33,4)	22,5 (8,3 – 49,0)	+301,8
	жен.	18,2 (9,7 – 31,1)	16,6 (8,6 – 29,0)	-1,2

меланомы кожи, более выраженный в группе мужчин, позволяет ожидать в ближайшем будущем изменений гендерной структуры инцидентности состояния, опережающего роста инцидентности состояния в группе граждан трудоспособного возраста (30-49 лет).

## Литература

1. Блох А.И. Этиология и факторы риска немеланомных раков кожи и меланомы: обзор литературы / А.И. Блох // Медицина в Кузбассе. - 2015. - Т.14, № 4. - С. 71-76.
2. Blokh A.I. Etiology and risk factors for non-melanoma skin cancers and melanoma: a review of literature / A.I. Blokh // Medicine in Kuzbass. - 2015. - Vol. 14, № 4. - P. 71-76.
3. Выезд граждан России [Электронный ресурс] : Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). - Режим доступа : <https://www.fedstat.ru/indicator/38480> (Дата обращения: 01.06.2019).
4. Departure of Russian citizens. Unified Interdepartmental Information and Statistical System (UISS). - URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/38480>
5. Демин Е.В. Современный взгляд на проблему раннего выявления рака / Е.В. Демин, В.А. Чулкова // Вопросы онкологии. - 2013. - Т.59, № 5. - С. 651-655.
6. Demin E.V. The current view on the problem of early detection of cancer / E.V. Demin, V.A. Chulkova // Oncology Issues. - 2013. - Vol.59, № 5. - P. 651-655.
7. Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб. / Росстат. - М., 2017. - 263 с.
8. Demographic Yearbook of Russia. 2017: statistical materials. - Moscow, 2017. - 263 p.
9. Динамика заболеваемости и причины поздней диагностики рака желудка у населения Архангельской области в 2006 - 2015 гг. / Ю.В. Рубцова, Э.А. Мордовский, Е.Ф. Потехина [и др.] // Российский онкологический журнал. - 2017. - Т.22. - № 6. - С. 329-335.
10. Dynamics of incidence rate and causes of the late diagnosis of gastric cancer in the Arkhangelsk region in 2006-2015 / Y.V. Rubtsova, E.A. Mordovskiy, E.F. Potehina [et al.] // Russian Oncological Journal. - 2017. - Vol.22. - № 6. - P. 329-335. DOI: 10.18821/1028-9984-2017-22-6-329-334
11. Малишевская Н.П. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи в Российской Федерации и федеральных округах / Н.П. Малишевская, А.В. Соколова, Л.В. Демидов // Медицинский совет. - 2018. - № 10. - С. 161-165.
12. Malishevskaya N.P. The incidence of skin melanoma in the Russian Federation and federal districts / N.P. Malishevskaya, A.V. Sokolova, L.V. Demidov // Medical advice. - 2018. - № 10. - P. 161-165. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-161-165
13. Мордовский Э.А. Социально-демографический и алкогольный статус умерших от новообразований в трудоспособном и в пожилом возрасте / Э.А. Мордовский, А.Г. Соловьев, А.Л. Санников // Наркология. - 2016. - Т.15, № 2. - С. 13-19.
14. Mordovskiy E.A., Socio-demographic and alcoholic status died of tumors in the working-age and in old age / E.A. Mordovskiy, A.G. Soloviev, A.L. Sannikov // Narcology. - 2016. - Vol.15, № 2. - P. 13-19.
15. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года [Электронный ресурс] : указ Президента Рос. Федерации от 07.05.2018 г. № 204. - Режим доступа : <https://base.garant.ru/71937200/> (Дата обращения: 01.06.2019).
16. On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period until 2024: Presidential Decree dated 07.05.2018 No. 204. URL: <https://base.garant.ru/71937200/>
17. О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения [Электронный ресурс] : указ Президента Рос. Федерации от 07.05.2012 г. № 598. - Режим доступа : <https://base.garant.ru/70170948/> (Дата обращения: 01.06.2019).
18. On improving public health policy: Presidential Decree dated 07.05.2012 No. 598. URL: <https://base.garant.ru/70170948/>
19. О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации [Электронный ресурс] : указ Президента Рос. Федерации от 31.12.2015 г. № 683. - Режим доступа : <https://base.garant.ru/71296054/> (Дата обращения: 01.06.2019).
20. On the National Security Strategy of the Russian Federation: Presidential Decree dated 31.12.2015 No. 683. URL: <https://base.garant.ru/71296054/>
21. Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года [Электронный ресурс] : указ Президента Рос. Федерации от 09.10.2007 г. № 1351. - Режим доступа : <https://base.garant.ru/191961/> (Дата обращения: 01.06.2019).
22. On approval of the Concept of the demographic policy of the Russian Federation for the period until 2025: Presidential Decree dated 09.10.2007 No. 1351. URL: <https://base.garant.ru/191961/>
23. Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения / Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П. [и др.] // Экология человека. - 2017. - № 5. - С. 54-62.
24. The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare / M.Yu. Valkov, A.A. Karpunov, M.P. Coleman [et al.] // Human Ecology. - 2017. - № 5. - P. 54-62.
25. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. - 236 с.
26. The status of cancer care for the population of Russia in 2016 / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. - Moscow, 2016. M.: Publishing House of the Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Herzen; 2016. - 236 p.
27. Чернышев А.В. Пути повышения эффективности государственных федеральных программ в снижении смертности населения от управляемых причин / А.В. Чернышев // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. - 2013. - Т.18. - № 5-3. - С. 2899-2901.
28. Chernyshev A.V. Ways to improve the effectiveness of federal government programs in reducing mortality from controllable causes / A.V. Chernyshev // Bulletin of the Tambov University. Series Natural and Technical Sciences. - 2013. - Vol.18. - № 5-3. - P. 2899-2901.
29. Miller A.J. Melanoma / A.J. Miller, M.C. Jr. Mihm // New England Journal of Medicine. - 2006. - Vol.355. - № 1. - P. 51-65. DOI: 10.1056/NEJMra052166.
30. Szklo M. Epidemiology: beyond the basics. 3rd ed. / M. Szklo, F.J. Nieto. - Burlington: Jones & Bartlett Learning. - 2012. - 495 p.
31. World Cancer Report / Ed. B.W. Stewart, P. Kleihues P. - Lyon: IARC Press. - 2003. - 342 p.

## В.В. Епанов, А.А. Епанова, О.Н. Колосова, А.П. Борисова МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ ОСЕВОГО СКЕЛЕТА У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.26

УДК 616.71-003.84

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЕПАНОВ Виктор Владимирович** – к.м.н., доцент, зав. лаб. клиники, Viktor.epanov@mail.ru, **ЕПАНОВА Анастасия Александровна** – к.м.н., доцент, **БОРИСОВА Аграфена Павловна** – магистрант; **КОЛОСОВА Ольга Николаевна** – д.б.н., проф., гл.н.с. ИБПК СО РАН.

В исследовании оценивалась взаимосвязь между ожирением и минеральной плотностью кости (МПК) осевого скелета у женщин в постменопаузальном периоде, проживающих в условиях Якутии. Выявлено, что индекс массы тела статистически значимо влияет на минеральную плотность костной ткани, при этом очень важно соотношение мышечной ткани и жировой ткани. Повышение минерализации костной ткани осевого скелета у женщин постменопаузального периода напрямую зависит от степени ожирения.

**Ключевые слова:** плотность костной ткани, ожирение, композитный состав тела.

The study evaluated the relationship between obesity and mineral bone density (BMD) of the axial skeleton in postmenopausal period of women living in the conditions of Yakutia. It was

revealed that the body mass index statistically significantly affects the mineral density of bone tissue, while the ratio of muscle tissue to adipose tissue is very important. The increased mineralization of the bone tissue of the axial skeleton in postmenopausal women directly depends on the degree of obesity.

**Keywords:** bone density, obesity, composite body composition.

**Введение.** Постменопаузальный период характеризуется снижением выработки женских половых гормонов, приводящим к изменению обменных процессов в организме, что в дальнейшем обуславливает возникновение метаболических нарушений и может стать основой метаболических заболеваний, таких как остеопороз, ожирение [3]. Оба заболевания могут одновременно присутствовать у одного пациента, многократно усиливая свое патологическое действие, что является одной из причин высокого уровня заболеваемости и смертности [8].

Остеопороз (ОП) относится к многофакторным метаболическим заболеваниям скелета, характеризующимся снижением минеральной плотности кости (МПК) и нарушением ее микроархитектоники, обуславливающим ухудшение прочности кости и высокий риск переломов [5]. В настоящее время ОП считается одной из главных причин инвалидности, снижения качества жизни и преждевременной смертности пожилых людей [1]. Основными факторами риска и причинами нарушения обмена в костной ткани являются: снижение уровня половых гормонов, женский пол, недостаточная масса тела, переломы у родителей, недостаточная или избыточная физическая нагрузка, наличие сопутствующих заболеваний и прием препаратов, влияющих на костную ткань. Женский пол является одним из факторов риска остеопороза, так как с наступлением менопаузы женщины теряют костную массу от 0,86 до 1,21% в год в отличие от мужчин – от 0,04 до 0,90% [5]. Жировая ткань состоит из адипоцитов, является разновидностью соединительной ткани и выполняет в организме теплоизоляционную, энергетическую, эндокринную функции [4]. При ожирении происходит избыточное накопление подкожного и висцерального жира. В постменопаузальный период более чем у 50% женщин начинается развиваться ожирение или происходит его прогрессирование [7, 9, 22]. После наступления менопаузы у женщин в результате снижения уровня женских половых гормонов становится наиболее заметным накопление висцерального жира (абдоминальное ожирение). Кроме того, в этот период у 25-40% женщин развивается ОП [9, 27]. Жи-

ровая ткань, выполняя эндокринную функцию, может оказывать влияние на костную ткань самостоятельно или через продукцию адипокинов [9]. Использование метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в последние годы позволило селективно измерять количество минеральной, жировой и тощей массы и исследовать взаимоотношения между компонентами тела [2]. Результаты исследований взаимосвязи жировой и костной ткани достаточно противоречивы. По данным ряда исследований, ожирение может приводить к увеличению МПК за счет более высокого уровня эстрадиола и повышенной механической нагрузки [10, 11, 18, 19, 24]. В других работах приводятся данные о том, что избыточная жировая масса не может защитить человека от остеопороза, и увеличение жировой ткани приводит к снижению МПК, поскольку увеличение объема висцерального жира связано с более высокими уровнями провоспалительных цитокинов, которые усиливают активацию остеокластов, что, в свою очередь, приводит к увеличению костной резорбции и, следовательно, к снижению МПК [13, 14, 16, 17, 25]. Ргеаог М. и соавт. в своем исследовании показали значимое увеличение риска перелома бедра у женщин в постменопаузальном периоде с ожирением [20]. Сегодня появляется все больше доказательств того, что при висцеральном ожирении и метаболическом синдроме костная ткань становится еще более хрупкой, обуславливая повышение риска низкоэнергетических переломов [19]. Результаты биохимических исследований выявляют более низкие показатели формирования костной ткани у тучных женщин [11]. Предполагается, что увеличение жировых отложений подавляет образование новых коллагеновых структур. С открытием факта ожирения костного мозга внимание исследователей сосредоточилось на роли адипоцитов в костном мозге и их влиянии на образование костной ткани и развитие остеопороза [8]. На сегодняшний день вопрос о влиянии жировой ткани на минеральную плотность костей остается неоднозначным и требует дальнейшего изучения.

**Цель** настоящего исследования – изучить взаимосвязь между степенью

ожирения и минеральной плотностью кости (МПК) у женщин в постменопаузальном периоде, проживающих в условиях Якутии.

**Материалы и методы исследования.** В одномоментном observational исследовании в результате простой случайной выборки приняли участие 147 женщин в постменопаузальном периоде, проживающих в г. Якутске, с индексом массы тела (ИМТ) > 25, что соответствовало избыточной массе тела (Всемирная организация здравоохранения, 1997). Средний возраст исследуемых составил 61±6,6 года, период в менопаузе – 14±6,8 года. Все пациенты были распределены по типу ожирения на 4 группы: I – предожирение (ИМТ = 27,39±1,3; n = 64); II - ожирение 1-й ст. (ИМТ = 32,21±1,5; n = 52); III – ожирение 2-й ст. (ИМТ = 36,71±1,2; n = 24) и IV группа – ожирение 3-й ст. (ИМТ = 43,67±1,8; n=7). Исследования проводились при соблюдении этических норм (заключение локального комитета по биомедицинской этике МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, протокол №7 от 12.09.2016г.). От всех обследуемых было получено добровольное письменное согласие на участие в обследовании. Критериями исключения были отказ от участия в обследовании, все клинические проявления атеросклероза, эндокринные заболевания, сопровождающиеся избыточной массой тела, заболевания, вызывающие вторичный остеопороз, злокачественные заболевания, прием препаратов, влияющих на костный и жировой обмен.

Обследование выполнялось на рентгеновском аксиальном денситометре GE Lunar iDXA (США). Анализировались показатели (AP Spine) МПКТ для сегментов позвоночника L1–4 ( $г/см^2$ ), (Dual Femur) шейки бедренной кости, оценивались Т-критерии (сравнение с нормальной пиковой костной массой) и суммарное количество минералов (г). Для определения композитного состава тела (абсолютного и относительно количества жировой, мышечной и костной ткани) использовалась программа Body Composition.

Для обработки данных исследования использовались пакет статистической обработки экспериментальных данных на MS Excel и статистическая

программа Stat Soft STATISTICA Automated Neural Networks 10 for Windows Ru. Проверка законов нормального распределения сделана с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для выявления взаимосвязи между изучаемыми параметрами проводился корреляционный анализ по Пирсону ( $r$ ). Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений проведено с использованием модифицированного критерия Стьюдента. Статистически значимыми признаны результаты при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** МПК в поясничном позвонках (сегменты L1-L4) у женщин с ожирением в постменопаузальном периоде была выше, чем у женщин с предожирением (рис.1). Получена прямая корреляционная связь ( $r = 0,60$ ) между МПК и индексом массы тела. Наиболее высокая МПК выявлена у женщин IV группы ( $p < 0,001$ ).

Во всех группах было проведено исследование композитного состава тела женщин, где отдельно рассматривались жировая и мышечная массы тела (рис.2). Полученные результаты свидетельствуют, что у женщин II и III групп соотношение жировой ткани к

мышечной, равно 0,86, такое же, как и в I групп. В IV группе доля жировой ткани превышает мышечную и их соотношение становится больше единицы (1,04). Статистически значимое уменьшение мышечной массы в IV группе по сравнению с другими группами не является изолированным процессом, а происходит с одновременным накоплением жировой массы (рис.2). Доля жировой ткани в общей массе тела у женщин IV группы была достоверно выше, чем у женщин во всех остальных группах ( $p < 0,001$ ).

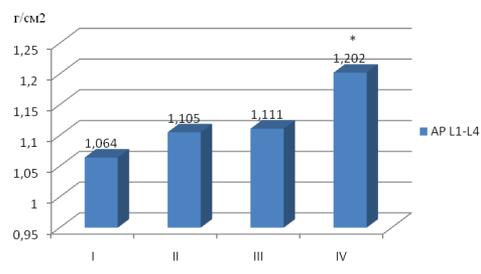
У женщин IV группы выявлены статистически значимая положительная зависимость между ИМТ, МПК поясничного отдела позвоночника и массой жировой ткани ( $r = 0,61$ ) и отрицательная корреляционная связь между ИМТ и массой мышечной ткани ( $r = - 0,57$ ) (рис.3).

При обследовании женщин была выявлена асимметрия МПК в левой и правой шейках бедренной кости (рис.4). МПКТ в левой шейке бедренной кости у обследованных женщин с ожирением во всех группах была выше, чем в I (рис. 4, А). В III группе МПКТ правой шейки бедренной кости была ниже, чем у женщин с предожирением (рис. 4, В).

**Обсуждение результатов.** Исследование взаимосвязи между степенью ожирения и МПК у женщин в постменопаузальном периоде, проживающих в условиях Якутии, имеет особый интерес в связи с тем, что у людей, проживающих в экстремальных климатических условиях Севера, выявляются высокий уровень психоэмоционального напряжения, высокая заболеваемость и быстрое прогрессирование хронических неинфекционных заболеваний, ускорение процессов старения, более раннее наступление менопаузы и сокращение продолжительности жизни [6].

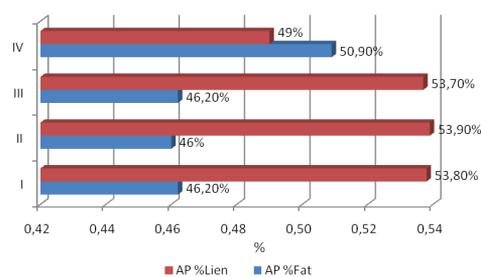
В результате изучения взаимосвязи между ИМТ и МПК осевого скелета у женщин в постменопаузальном периоде, проживающих в условиях Якутии, была выявлена прямая достоверная корреляция между этими показателями ( $r = 0,60$ ). В современной литературе сведения о связи между ожирением и остеопорозом у женщин в постменопаузальном периоде достаточно разноречивы [10, 11, 18, 19, 26]. Вероятно, это связано с тем, что исследователи не делили обследуемых на группы по степени ожирения и результаты исследования зависели от доли лиц с различной степенью ожирения в выборке. Поскольку ИМТ связывают с ожирением,

мы попытались проанализировать взаимосвязь между МПК и степенью ожирения. Исследование композитного состава тела у женщин с абдоминальным ожирением 1-й и 2-й степени свидетельствует, что соотношение мышечной и жировой ткани в данных группах достоверно не меняется. Наиболее высокие показатели МПК выявлены у женщин IV группы ( $p < 0,001$ ), у которых повышение доли жировой ткани (более 50%) на фоне снижения доли мышечной тка-

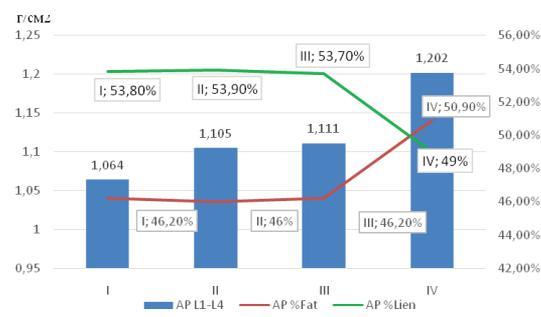


**Рис. 1.** Минеральная плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника (сегменты L1-L4) у женщин в постменопаузальном периоде в группах с различным индексом массы тела, г/см<sup>2</sup>

\* Достоверность различий с группой I -  $p < 0,0001$ , с группой II -  $p = 0,0039$ , с группой III -  $p < 0,042$



**Рис. 2.** Соотношение жировой (Fat) и мышечной массы тела (Lien) в зависимости от степени индекса массы тела

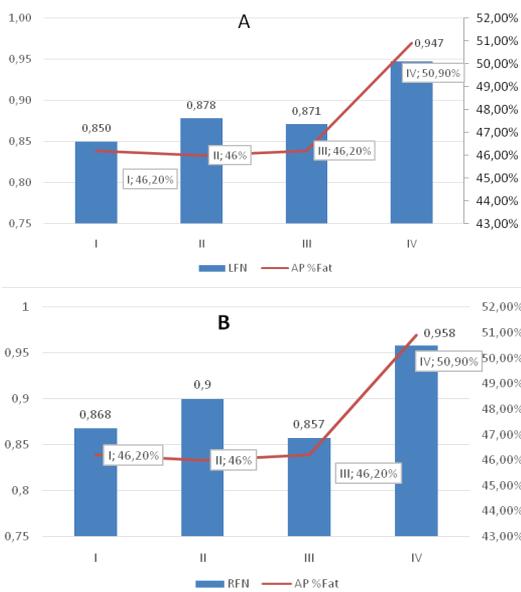


**Рис. 3.** Соотношение жировой (Fat), мышечной массы (Lien) и минеральной плотности костной ткани (AP L1-L4) в поясничном отделе позвоночника по группам, %

При ожирении у женщин II-IV групп выявляется неравномерный рост МПК. В III группе минерализация костной ткани в области шейки бедренных как слева (LFN), так и справа (RFN) имела более низкое значение, чем во II группе. При исследовании МПК в области шейки бедренных костей в группе IV обнаружена прямая статистически значимая умеренная связь с массой жировой ткани ( $r=0,449$ ) (рис.4). При повышении в организме выше 50% массы жировой ткани увеличивается МПК.

При ожирении у женщин II-IV групп приводит к повышению минеральной плотности губчатой костной ткани осевого скелета (позвоночник, шейка бедренной кости), что можно рассматривать как адаптивную защитную реакцию организма.

Поскольку у женщин в постменопаузальном периоде яичники больше не секретировать эстроген, доминирующим источником гормона становится внегонадный синтез эстрогена в жировой ткани, следовательно, в этот период роль адипоцитов как продуцентов эстрогена может стать достаточно важной для метаболизма костей [9].



**Рис. 4.** Минеральная плотность костной ткани левой (LFN; А), правой (RFN; В) шейки бедренной кости и %-ное отношение жировой массы (Fat) в поясничном отделе позвоночника женщин в постменопаузальном периоде

Возможно, у женщин IV группы выявленная положительная связь между жировой тканью и МПК связана с повышением синтеза эстрогена в жировой ткани, что может быть также одним из потенциальных механизмов адаптивной защитной реакции организма.

**Заключение.** Индекс массы тела статистически значимо влияет на минеральную плотность костной ткани, при этом очень важно соотношение мышечной ткани и жировой ткани. Повышение минерализации костной ткани осевого скелета у женщин постменопаузального периода напрямую зависит от степени ожирения.

*Работа выполнена в рамках Государственного задания «Обеспечение проведения научных исследований» №19.9242.2017/ИТР.*

## Литература

- Аметов А.С. Заболевание эндокринной системы и остеопороз / А.С. Аметов, Е.В. Доскина // *Русский медицинский журнал*. – 2004. – №17.1022с.
- Ametov A.S. Endocrine system disease and osteoporosis / A.S. Ametov, E.V. Doskina // *Russian medical journal*. – 2004. – №17. – 1022p.
- Диагностика и лечение остеопороза принципы использования костной денситометрии / D.T. Baran, K.G. Faulkner, H.T. Genant. [et al.] // *Остеопороз и остеопатии*. –1998. – №3. С.10-16.
- Diagnosis and treatment of osteoporosis principles of bone densitometry using / D.T. Baran, K.G. Faulkner, H.T. Genant [et al.] // *Osteoporosis and osteopathy*. – 1998. – №3. – P.10-16.
- Композитный состав тела, костная масса и адипокины у женщин в постменопаузе с разным кардиоваскулярным риском (SCORE) / П.А. Птичкина, И.А. Скрипникова, В.Е. Новиков, В.А. Метельская [и др.] // *Остеопороз и остеопатии*. – 2012. – №1. С.3-6.
- Composite body composition, bone mass and adipokines in postmenopausal women with different cardiovascular risk (SCORE) / P.A. Ptichkina, I.A. Skripnikova, V.E. Novikov, V.A. Metel'skaja [et al.] // *Osteoporosis and osteopathy*. –2012. – №1. –p. 3-6.
- Мисникова И.В. Саркопеническое ожирение / И.В. Мисникова, Ю.А.Ковалева, Н.А. Климина // *Русский медицинский журнал*. – 2017. – №1. С.24-29.
- Misnikova I.V. Sarcopenic obesity / I.V. Misnikova, Yu.A Kovaleva, N.A.Klimina // *Russian Medical Journal*. –2017.- №1.– p.24-29.
- Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение / под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2005. – 171 с.
- Osteoporosis: diagnosis, prevention and treatment / L.I. Benevolenskaya, O.M. Lesnyak // – М.: GEOTAR – Media, 2005. – 171p.
- Хаснулин В.И. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах / В.И. Хаснулин, П. В. Хаснулин // *Экология человека*. – 2012. – №1. С3-11.
- Khasnulin V.I. Modern views on the mechanisms of the formation of northern stress in humans at high latitudes / V.I. Khasnulin, P.V. Khasnulin // *Human Ecology*. – 2012. – №1. – p. 3-11.
- Чигарькова О. В. Состояние костной ткани у женщин с ожирением в постменопаузе. Влияние снижения массы тела на минеральную плотность кости и показатели костного метаболизма: автореф. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук (14.00.03) / Чигарькова Ольга Вячеславовна; Федеральное государственное учреждение Эндокринологический научный центр. – Москва, 2009. – 22с.
- Chigar'kova O. V. Bone tissue in postmenopausal obese women. The effect of weight loss on bone mineral density and bone metabolism: avtoref. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk (14.00.03) / Chigar'kova Od'ga Vyacheslavovna; Federal State Institution Endocrinological Research Center. Moskva, – 2009. – 22 p.
- Шишкова В.Н. Ожирение и остеопороз / В.Н.Шишкова // *Остеопороз и остеопатии*.-2011.-№1. С.21-26.
- Shishkova V.N. Obesity and osteoporosis / V.N. Shishkova // *Osteoporosis and osteopathy*.-2011.-№1. – p.21-26.
- Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis/ L.J. Zhao, H. Jiang, C.J. Papiasian, D. Maulik [et al.] // *J. of bone and mineral research*. -2008.-Vol.23, №1. – P.17-29. doi:10.1359/jbmr.070813/
- Determinants of bone mineral density in older men and women: Body composition as mediator/ S.M. Pluijm, M. Visser, J.H. Smit [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2001.– Vol.16, №11. – P. 2142-2151. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.11.2142.
- Differences in Axial Bone-Mineral Density, Serum Levels of Sex Steroids, and Bone Metabolism between Postmenopausal and Age-Matched and Body Size-Matched Premenopausal Subjects / H. Ohta, T. Ikeda, T. Masuzawa, K. Makita [et al.] // *Bone*.-1993. - Vol. 14, №2. – P.111-116.
- Felson D.T. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study / DT Felson, Y Zhang, MT Hannan, JJ Anderson// *J Bone Miner Res*. -1993.-Vol.8, №5. – P. 567-573. doi: 10.1002/jbmr.5650080507 View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Effects of the obese gene-product on body weight regulation in ob/ob mice/ M.A. Pelley-mounter, M.J. Cullen, M.B. Baker, R. Hecht [et al.] // *Science*.-1995. -Vol.269, №3.-P.540-543. doi: 10.1126/science.7624776
- Systemic bone loss and induction of coronary vessel disease in a rat model of chronic inflammation/ B.J. Smith, M.R. Lerner, S.Y. Bu, E.A. Lucas [et al.] // *Bone*. – 2006.– Vol.38, №3.– P.378–386. doi: 10.1016/j.bone.2005.09.008
- Hofbauer L.C. Clinical implications of the osteoprotegerin / RANKL/RANK system for bone and vascular diseases/ L.C. Hofbauer, M. Schoppet // *Jama-Journal of the American Medical Association*. -2004.-Vol.292, №4. – P. 490-495. doi: 10.1001/jama.292.4.490.
- Is adiposity advantageous for bone strength? A peripheral quantitative computed tomography study in late adolescent females/ N.K. Pollock, E.M .Laing, C.A. Baile, M.W. Hamrick [et al.] // *Am J Clin Nutr*. -2007.-Vol.86, №5. – P. 1530-1538. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1530
- Leptin, body composition and bone mineral density in premenopausal women/ M. Blum, S.S. Harris, A. Must, E.N. Naumova [et al.] // *Calcif Tissue Int*. -2003. – Vol. 73, №1. – P.27-32. doi:10.1007/s00223-002-1019-4.View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group / P. Ravn, G .Cizza, N.H. Bjarnason, D. Thompson [et al.] // *J Bone Miner Res*. – 1999. – Vol.14, №9.– P.1622-1627. doi:10.1359/jbmr.1999.14.9.1622.View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Nelson L.R. Estrogen production and action/ L.R. Nelson, S.E.Bulun // *Journal of the American Academy of Dermatology*. -2001. – Vol.45, №3. – P.116-124. doi: 10.1067/mjd.2001.117432. PubMedGoogle Scholar
- Obesity and fractures in postmenopausal women/ M.O. Premaor, L. Pilbrow, C. Tonkin [et al.] // *J. Bone and Mineral Research*. – 2010. – Vol.25, №2. – P.292-297. doi: 10.1359/jbmr.091004
- Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight / A. Goulding, R.W. Taylor, I.E. Jones, K.A. McAuley [et al.] // *Int J Obes Relat Metab Disord*. – 2000. – Vol.24, №5. – P.627-632. doi:10.1038/sj.ijo.0801207. View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition/ E.T. Poehlman// *Acta Obstet Gynecol Scand*. - 2002. Vol.81, №7. – P.603-11. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.810705.x
- Reid I.R. Relationships among body mass, its components, and bone/ I.R. Reid // *Bone*. – 2002. – Vol. 31, №5. – P.547-555.
- Reid I.R. Volumetric bone density of the lumbar spine is related to fat mass but not lean mass in normal postmenopausal women/ I.R. Reid, M.C. Evans, R.W. Ames // *Osteoporos Int*. – 1994. – Vol. 4, №6. – P.362-367. doi: 10.1007/BF01622199.View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women/ Y.H. Hsu, S.A. Venners, H.A. Terwedow, Y. Feng, T. Niu [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2006. – Vol.83,

№1. – P. 146-154. doi: 10.1093/ajcn/83.1.146 PubMedGoogle Scholar

26. Robling A.G. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling/ A.G. Robling, A.B. Castillo, C.H. Turner // Annual review of biomedical engineering. -2006. – №8. – P. 455-498. doi: 10.1146/annurev.bioeng.8.061505.

095721. View ArticlePubMedGoogle Scholar

27. The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity/ A. M. Rodrigues, R. B. Radominski, L. Suplicy Hde, S. De Almeida [et al.] // J Clin Endocrinol Metab.-2002. – Vol. 87, №4. – P.1621-6. doi: 10.1210/jcem.87.4.8420.

28. The role of pro/anti-inflammatory adipokines on bone metabolism in NAFLD obese adolescents: effects of long-term interdisciplinary therapy / R.M Campos, A. Piano, P.L. Silva, J. Carnier [et al.] // Endocrine. – 2012. – Vol.42, №1. – P.146-156. doi: 10.1007/s12020-012-9613-3.

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин

# ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ КОМОРБИДНЫХ АССОЦИАЦИЙ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.27

УДК 616.12-008.464

В обзоре литературы изложена современная информация о течении хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне коморбидных ассоциаций. Отдельное внимание уделено современным методам диагностики морфофункциональных параметров миокарда, важности иммунологического статуса, вопросам прогноза.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, коморбидность, современная диагностика ХСН, прогноз.

The literature review presents current information on the course of chronic heart failure (CHF) against the background of comorbid associations. Special attention is paid to modern methods of diagnosis of morphofunctional parameters of the myocardium, the importance of immunological status, prognosis.

**Keywords:** chronic heart failure, comorbidity, modern diagnosis of CHF, prognosis.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и относится к категории так называемых хронических неинфекционных заболеваний (ХНЗ). Распространенность ХСН продолжает неуклонно расти, закономерно побуждая решать новые вопросы диагностики и тактики терапии. В связи с активным развитием фармакологических подходов в лечении ХНЗ, в том числе и ХСН, продолжительность жизни пациентов растет. Поэтому практикующим специалистам приходится сталкиваться с ростом числа случаев ассоциаций различных заболеваний у одного больного. Данное явление неминуемо приводит к трудностям в ведении такого пациента, так как возникает значимое количество факторов и взаимосвязей, приводящих к нежелательным последствиям, ухудшающих течение как основного заболевания, так и сопутствующих, увеличивающих количество повторных госпитализаций. Также стоит отметить влияние данного явления на систему здравоохранения в целом, так как со-

четание нескольких заболеваний у одного пациента приводит к увеличению затрат на его лечение.

Данная взаимосвязь описывается в литературе как коморбидность. Под этим термином специалисты подразумевают сосуществование двух и более заболеваний, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой, у одного пациента. Нужно подчеркнуть, что нередко встречается термин мультиморбидность, употребляющийся как синоним. Однако мультиморбидность – это сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний различного генеза. В данном случае не подразумевается каких-либо причинно-следственных взаимосвязей. Следовательно, при описании данной проблемы логично использовать термин коморбидность [5].

**Сердечная недостаточность и коморбидность.** Среди ХНЗ, имеющих значимую актуальность, необходимо выделить сердечно-сосудистые заболевания. Сердечно-сосудистые заболевания, несмотря на огромные достижения медицины и фармации, остаются наиболее распространенной патологией во всем мире и являются первой причиной смертности в развитых странах. Классическим финалом наиболее распространенных ССЗ является хроническая сердечная недо-

статочность, распространенность которой в западных странах достигает от 1 до 2% в общей популяции, 10% у лиц старше 70 лет [19]. Абсолютное число лиц, имеющих ХСН, увеличилось в 2 раза за последние 20 лет: с 7,18 до 12,35 млн. чел. [8]. Данное явление обусловлено, по мнению специалистов, как ни странно, современными достижениями медицины в данной области. Однако увеличение продолжительности жизни пациентов с ХСН неминуемо ведет к увеличению количества случаев повторной госпитализации, повышению финансовой нагрузки на домашние хозяйства пациентов и систему здравоохранения в целом. По данным ВОЗ, глобальные расходы на лечение ССЗ составляют ежегодно около 863 млрд. долларов США. Примерно 10% от данной суммы приходится на сердечную недостаточность. Эксперты прогнозируют дальнейший рост финансовой нагрузки вследствие продолжающейся урбанизации, увеличения продолжительности жизни и старения населения [24].

Сердечно-сосудистая коморбидность в разрезе проблематики сердечной недостаточности – явление, имеющее высокую распространенность. Для пациентов, имеющих ХСН, данное явление имеет особую актуальность. Достаточно сложно указать конкретные цифры распространенности

тех или иных коморбидных состояний на фоне недостаточности, так как это зависит от множества различных факторов: уровень медицинской помощи отдельно взятого региона или страны, доходы населения, качество отслеживания пациентов с данными состояниями и т.д. Также необходимо учитывать незарегистрированных в наблюдениях пациентов, имеющих бессимптомную сердечную недостаточность [14].

Наиболее полной и объективной информацией по данному вопросу располагают специалисты из Центральной Европы и США. По данным европейского регистра EHFSII, включающего 3580 пациентов с ХСН всех функциональных классов с средним возрастом  $70 \pm 13$  лет, наиболее часто встречаемыми коморбидными ассоциациями при ХСН являются фибрилляция предсердий (ФП) – 39%, сахарный диабет II типа – 33% и хроническая болезнь почек (ХБП) III и IV стадии – 17% [18]. Однако в сравнении с регистром ADHERE (США) у пациентов с сердечной недостаточностью наиболее распространенным ассоциированным состоянием является анемия – 53%, затем СД II типа – 44, ФП, хроническая обструктивная болезнь легких – 31 и ХБП III и IV стадии – 30% [12]. Высокая частота встречаемости анемии была связана с проявлениями кардиоренального синдрома.

Доказано, что вышеописанные состояния являются ведущими причинами усугубления течения ХСН вне зависимости от ее этиологии и стадии, что неизбежно приводит к увеличению случаев повторных госпитализаций и ухудшению прогноза. Описанные данные демонстрируют доминирование СД среди указанных состояний. По данным метаанализов рандомизированных клинических исследований SOLVD, RESOLVD, BEST, ALLHAT и др., показана значимо высокая частота повторных госпитализаций на фоне декомпенсации ХСН и функции почек по сравнению с пациентами без диабета [15]. По данным DIABHYCAR, ежегодная смертность больных с ХСН на фоне СД в 12 раз выше [14].

Отдельной темой активных исследований за последнее время стали особенности течения ХСН на фоне патологии печени, онкологических заболеваний, в частности вопросы химиотерапии. Так, например, активно обсуждаются проблемы кардиотоксичности при использовании препаратов антрациклинового ряда [16].

Среди актуальных механизмов развития ССЗ, в частности ХСН, а также

причин ее декомпенсации, по мнению специалистов, стоит выделить системный воспалительный процесс. Актуальность представляет ХСН в сочетании с ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), псориатическим артритом (ПсА), остеоартрозом (ОА). Среди каскада иммунологических реакций, в первую очередь, стоит выделить прогрессирование атеросклероза на фоне хронического воспалительного процесса, что, безусловно, негативно влияет на прогрессирование сердечной недостаточности. Данный механизм обусловлен прогрессирующей эндотелиальной недостаточностью за счет постоянной выработки различных провоспалительных цитокинов и медиаторов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и С – реактивный белок (СРБ). Пациенты с данной ассоциацией имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий [7,20].

Помимо клинико-патогенетических взаимодействий вне зависимости от вида коморбидной ассоциации существуют ряд определенных механизмов, значительно усугубляющих течение сердечной недостаточности. В первую очередь стоит отметить снижение показателей качества жизни. По различным многочисленным исследованиям наиболее информативными опросниками в этом аспекте являются анкеты SF-36 и Charlson. Отмечается значительное ухудшение показателей физической активности, психоэмоционального состояния, жизненной активности, общего состояния здоровья.

**Современная диагностика сердечной недостаточности.** При анализе проблем диагностики сердечной недостаточности, ассоциированной с различными клиническими состояниями, актуальным является вопрос о своевременной диагностике ХСН, а также выявлении морфофункциональных особенностей миокарда у данной группы пациентов. Особенно стоит отметить пациентов, имеющих сохранную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В данной категории базовые критерии диагностики не дают полноценной картины клинических особенностей. Также необходимо понимать, что детально оцененные специфические морфофункциональные параметры могут быть использованы в моделях, по оценке прогноза для данной категории пациентов.

В отношении ЭхоКГ стоит отметить двухмерную спекл-трекинг технологию

с определением глобальной продольной деформации. Данный показатель является недоплеровским, а следовательно, угол-независимым, что позволяет увеличить объективность результатов. В отличие от импульсно-волнового режима данная технология позволяет определить систолическую продольную функцию, региональную продольную систолическую деформацию 17 сегментов на трех уровнях (базальном, медиальном и апикальном) с автоматическим формированием карты-схемы. По данным специалистов, величина систолической дисфункции в сопоставлении с другими морфофункциональными параметрами на фоне сохранной ФВ ЛЖ может быть весомым параметром для формирования групп кардиального риска на доклиническом этапе развития болезни [22].

Абсолютно безусловным критерием диагностики сердечной недостаточности на сегодняшний день является использование натрийуретических пептидов. Установлено, что повышение данных маркеров в крови ассоциировано с декомпенсацией ХСН и ухудшением прогноза для заболевания. Также использование данного маркера позволяет провести детальную дифференциальную диагностику [13].

Среди наиболее распространенных клинических ассоциаций с ХСН стоит выделить связь с метаболическим синдромом и сахарным диабетом (СД). В данном отношении интерес представляют маркеры, регулирующие энергетический гомеостаз, фиброз и гипертрофию миокарда. К таким относятся адипонектин. Предполагают, что с нарушением секреции адипонектина связывают развитие СД 2-го типа и инсулинорезистентность.

Прогностическая значимость адипонектина у больных ХСН к настоящему времени недостаточно изучена. Однако по данным некоторых исследований выявлено, что у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне ИБС низкий уровень адипонектина ассоциируется с диастолической дисфункцией [23].

Прогрессирующее ухудшение почечной функции является важнейшим прогностическим фактором неблагоприятного исхода хронической сердечной недостаточности [3, 5]. В данной взаимосвязи на фоне изучения динамики натрийуретического пептида стоит выделить роль цистатина С как маркера предиктора развития хронической болезни почек и поражения органов мишеней [10].

Последние несколько лет активно

обсуждаются механизмы влияния хронического воспаления на развитие, течение и прогноз сердечной недостаточности. Особенно актуальна данная взаимосвязь для пациентов, имеющих сердечную недостаточность на фоне воспалительных заболеваний суставов. В данном аспекте стоит выделить такие маркеры, как галектин-3 и пентраксин-3. Существует мнение специалистов о возможности использования галектина-3 в качестве маркера эффективности лечения РА [16]. Описаны наблюдения о повышении уровня галектина-3 при наличии положительного титра антител к циклическому цитруллиновому пептиду: 4,2 мкг/мл (3,6; 6,1) против 3,8 мкг/мл (3,0; 4,8);  $p < 0,01$  в группе контроля [17]. В отношении пентраксина-3 опубликованы данные об использовании данного белка у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. В частности в метаанализе (Китай) на 20 исследованиях у пациентов с РА, системной красной волчанкой и анкилозирующим спондилоартритом и рассеянным склерозом было отмечено значимое повышение уровня пентраксина-3 по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ) [11]. Исследований в отношении значения данного маркера у пациентов с коморбидным статусом при сердечной недостаточности нет, однако, учитывая широкую распространенность вышеуказанных заболеваний при ХСН и актуальность тематики воспаления при ССЗ, данный маркер, скорее всего, будет иметь значимый интерес в будущем.

Среди современных маркеров, подвскаживающихся на сегодняшний день активным исследованиям, стоит выделить ростовой фактор дифференцировки (РДС-15), остеопонтин, колетин. Исследования по данным цитокинам носят локальный характер и не имеют широкой доказательной. Однако уже сейчас имеются сведения, что данные маркеры имеют значимо большую специфичность по отношению к миокарду по сравнению со стандартными острофазовыми белками, а также обратные корреляционные связи с параметрами сократительной способности миокарда [21,25,26].

**Заключение.** На сегодняшний день можно уверенно утверждать, что ХСН – патология, нуждающаяся в мультидисциплинарном подходе разных специалистов. Пациенты, имеющие вышеописанные клинические ассоциированные состояния, должны обследоваться не только в рамках клинического стандарта. Особенно это касается оценки морфофункциональных

параметров миокарда и прогноза сердечной недостаточности. В целом описанная проблема требует дальнейших исследований и разработок.

## Литература

1. Анкудинов А.С. Оценка базовых клинических параметров хронической сердечной недостаточности у женщин, страдающих ревматоидным артритом (предварительные данные) / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – Т. 3. – С. 93-98.
2. Анкудинов А.С. Evaluation of the basic clinical parameters of chronic heart failure in women with rheumatoid arthritis (preliminary data) / A.S. Ankudinov, A.N. Kalyagin // Zabaikalsky Medical Vestnik. – 2018. – Vol.3. – p. 93-98.
3. Ефремова Е.В. Проблема коморбидности при хронической сердечной недостаточности / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, Е.О. Бородулина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – №4. – С.46-52.
4. Ефремова Е.В. The problem of comorbidity in chronic heart failure / E.V. Efremova, A.M. Shutov, E.O. Borodulina // Ulyanovsk medical-biological Journal. – 2015. – 4. – P.46-52.
5. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии / Е.А. Медведова, Н.В. Шилияева, Э.Н. Шукин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – V.22, №1. – С. 136-141.
6. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnosis, prognosis and treatment options / Y.A. Medvedeva, N.V. Shilyaeva, E.N. Schukin [et al.] // Russian Journal of Cardiology. – 2017. – V.22, №1. – p. 136-141.
7. Кардионкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиоотоксичности / Ю.А. Васюк, Е.Л. Школьник, В.В. Несветов [и др.] // Кардиология. – 2016. – №12 (56). – С. 72-79. doi: 10.18565/cardio.2016.12.72-79.
8. Cardiac oncology: modern aspects of prophylaxis of anthracycline cardiotoxicity / Yu.A. Vasiuk, E.L. Shkolnik, V.V. Nesvetov [et al.] // Cardiology. – 2016. – №12 (56). – pp.72-79. doi: 10.18565 / cardio.2016.12.72-79.
9. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – №16(6). – С.5-56. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
10. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations / R.G. Oganov, I.N. Denisov, V.I. Simanenkova [et al.] // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2017. – №16 (6). – P.5-56. doi: 10.15829 / 1728-8800-2017-6-5-56
11. Коморбидные состояния при различных типах кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью / С.Ю. Волкова, К.А. Томашевич, Н.А. Маматулина [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т.18, № 4. – С.13-17.
12. Comorbid conditions in various types of cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure / S.Yu. Volkova, K.A. Tomashevich, N.A. Mamatulina [et al.] // Medical science and education of the Urals. – 2017. – V.18, №4. – P.13-17.
13. Насонов Е.Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность / Е.Л. Насонов, А.В. Гордеев, Е.А. Галушко // Терапевтический архив. – 2015. – №5. – С. 4-9.
14. Nasonov E.L. Rheumatic diseases and multimorbidity / E.L. Nasonov, A.V. Gordeev, E.A. Ga-

lushko // Therapeutic archive. – 2015. №5. – p. 4-9.

8. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т.8. – С.7-13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.

Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federations: what we know today and what we should do / Russian Cardiology Journal // I.V. Fomin. – 2016. – Т.8. – С.7-13. doi: 10.15829 / 1560-4071-2016-8-7-13.

9. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – 37 (27): P.2129–200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.

10. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism / A. Huerta, B. Lopez, S. Ravassa [et al.] // J Hypertens. – 2016 – Vol. 34 (1). – P.130-8.

11. Association of Pentraxin-3 with Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Med Res / X.L. Huang, L. Zhang, Y. Duan [et al.] // J. Arcmed. – 2016. – Vol. 47(3). – P. 223-31. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.05.006.

12. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design and preliminary observations from the first 100 000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE) / K.F. Adams Jr, C.C. Fonarow [et al.] // Am Heart J. – 2005. – 149: P. 209-15.

13. Clinical Utility of Three B-Type Natriuretic Peptide Assays for the Initial Diagnostic Assessment of New Slow-Onset Heart Failure / J.C. Kelder, M.J. Cramer, W.M. Verweij // Journal of Cardiac Failure. – 2011. – Vol. 17 (9). – P. 729–34. doi:10.1016/j. cardfail. 2011.04.013.

14. Development of congestive heart failure in type 2diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26 (3): P.855-860.

15. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population / A.M. From, C.L. Leibson, F. Bursi // Am. J. Med. – 2006. – 119 (7): P. 591-599.

16. Galectin-3 is Persistently Increased in Early Rheumatoid Arthritis (RA) and Associates with Anti-CCP Seropositivity and MRI Bone Lesions, While Early Fibrosis Markers Correlate with Disease Activity / S.F. Issa, A.F. Christensen, H.M. Lindegaard [et al.] // Scand J Immunol. – 2017. – Vol. 86(6). – P. 471-478. doi: 10.1111/sji.12619.

17. Galectin-3, a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis? / Q. Xie, M. Ni, S.C. Wang [et al.] // Scand J Immunol. – 2018. – Vol. 87 (2). – P.108. doi: 10.1111/sji.12631.

18. Heart failure register: a valuable tool for improving the management of patients with heart failure / A. Jonsson, E. Magnus, A. Urban [et al.] // European Heart Journal. – 2010. – 12. P.25–31.

19. Mosterd A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A.W. Hoes // Heart. – 2007. – 93 (9). P.1137–46. doi: 10.1136/hrt. 2003.025270

20. Nurmohamed M.T. Cardiovascular comor-

bidity in rheumatic disease / M.T. Nurmohamed, M. Heslinga, G.D. Kitas // *Nat Rev Rheumatol.* – 2015. –11. P.693-704. doi:10.1038/nr-rheum.2015.112

21. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure / S. Suzuki, Y. Takeishi, T. Niizeki [et al.] // *Am Heart J.* – 2008. – Vol. 155 (1). – P.75–81. Association.

22. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European As-

sociation of Cardiovascular imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Journal American Society Echocardiography.* – 2015. – Vol. (28). – P. 1-39. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.

23. Relation of plasma levels of adiponectin to left ventricular diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease / H. Fukuta, N. Ohte, K. Wakami [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2011. – Vol. 15 (108). – P. 1081–5.

24. The Global Economic Burden of Non communicable Diseases / D.E. Bloom, E.T. Cafiero,

E. Jané-Llopis [et al.] // *Geneva: World Economic Forum.* – 2011.

25. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction / R. Stahrenberg, F. Edelmann, M. Mende [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2010. –Vol. 12 (12). – P. 1309–16.

26. Utility of biomarkers in the differential diagnosis of heart failure in older people: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFinCH) diagnostic accuracy study / J.M. Mason, H.C. Hancock, H. Close [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 535-60. Recommenda

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.28

УДК 616.853-079.4

## К.Д. Яковлева, М.Р. Сапронова, А.А. Усольцева, Ю.С. Панина, С.Н. Зобова, Д.В. Дмитренко БИОМАРКЕРЫ ЭПИЛЕПСИИ

На сегодняшний день не существует методов лечения и профилактики для предотвращения развития эпилепсии у лиц группы риска. Всё это указывает на потребность в поиске биомаркеров эпилептогенеза, диагностики, прогрессирования заболевания, ответа на лекарственное средство и безопасности лечения. В качестве биомаркеров эпилепсии на сегодняшний день рассматриваются: электрофизиологические изменения, наличие клинического приступа, генетические изменения, микро рибонуклеиновой кислоты (микроРНК) плазмы / сыворотки / ликвора; белковые биомаркеры, биомаркеры экзосом плазмы, микроРНК мозговой ткани коры головного мозга; биомаркеры, тензометрических изображений / диффузионно-взвешенных изображений магнитно-резонансной томографии (МРТ). Авторами приведен обзор литературы о современных исследованиях различных биомаркеров эпилепсии, которые позволяют персонализированно подходить к оценке диагностики, лечения и ответа на терапию эпилепсии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, эпилептические приступы, биомаркеры, микроРНК.

To date, there are no methods of treatment and prevention of the development of epilepsy in people at risk. All this indicates the need for a search for biomarkers of epileptogenesis, diagnosis, disease progression, drug response and treatment safety.

As biomarkers of epilepsy, the following are considered: electrophysiological changes, the presence of a clinical attack, genetic changes, micro ribonucleic acid (microRNA) of plasma / serum / cerebrospinal fluid; protein biomarkers, plasma exosome biomarkers, cerebral cortex microRNAs; biomarkers, strain gauge images / diffusion-weighted images of magnetic resonance imaging (MRI).

The authors review the literature on modern studies of various biomarkers of epilepsy, which allow a personalized approach to assessing the diagnosis, treatment and response to epilepsy therapy.

**Keywords:** epilepsy, epileptic seizures, biomarkers, microRNA.

**Введение.** Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, на сегодняшний день в мире насчитывается более 50 млн пациентов, страдающих эпилепсией. Контроль над эпилептическими приступами достигается лишь в 70% случаев, несмотря на использование различных комбинаций противозепилептических препаратов (ПЭП). Оставшуюся группу составляют пациенты с неконтролируемыми эпилептическими приступами, поиск кон-

троля над которыми является важной и актуальной проблемой, требующей разработки новых подходов, как в диагностике, так и в лечении эпилепсии [15].

Актуальность поиска новых неинвазивных биомаркеров для диагностики эпилепсии высока ввиду того, что отсутствуют диагностические подходы и терапевтические методы, позволяющие своевременно выявить, приостановить или ослабить процесс эпилептогенеза у лиц в группах риска по формированию эпилепсии [25]. Дальнейшие исследования по поиску новых биомаркеров эпилепсии позволяют сформировать информативные и доступные тест-системы, которые помогут в диагностике заболевания [12].

Биомаркер – это показатель, использующийся для оценки, нормальных или патогенных биологических процессов, а также ответов на различные воздействия на организм, включая терапевтические вмешательства [7].

В настоящее время ведутся активные исследования по поиску биомар-

керов при онкологических [26], некоторых нейродегенеративных заболеваниях, например болезни Альцгеймера [17], разработанные стратегии можно будет применять и для поиска биомаркеров эпилепсии.

В настоящей практике биомаркер должен соответствовать следующим критериям: специфичность, чувствительность, прогностическая ценность, надежность и доступность. Биомаркеры имеют различные характеристики: молекулярные, гистологические, рентгенологические и физиологические.

В 2015 г. Национальный институт здравоохранения США совместно с Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными веществами (The National Institutes of Health and the Food and Drug Administration (FDA-NIH)) разработали классификацию биомаркеров «The BEST biomarker categories», которая включает в себя: биомаркеры риска возникновения заболевания; диагностические биомаркеры; биомаркеры мониторинга; биомаркеры прогноза заболева-

ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ России: **ЯКОВЛЕВА Кристина Дмитриевна** – клинический ординатор, лаборант кафедры, Kris\_995@mail.ru, **САПРОНОВА Маргарита Рафаильевна** – к.м.н., доцент, **УСОЛЬЦЕВА Анна Александровна** – клинический ординатор, лаборант кафедры, **ПАНИНА Юлия Сергеевна** – н.с., **ДМИТРЕНКО Диана Викторовна** – д.м.н., зав. кафедрой; **ЗОБОВА Светлана Николаевна** – к.м.н., н.с. КрасГМУ; ФИЦ Красноярский НЦ СО РАН, Обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера».

ния (прогностические); предиктивные биомаркеры; фармакодинамические биомаркеры (биомаркеры ответа на лекарственное средство (ЛС)); биомаркеры безопасности терапии [11].

Границы между различными категориями биомаркеров не являются строгими. Один биомаркер может быть разделен на подтипы и включен в несколько категорий в зависимости от того, когда и как часто он измеряется. Разработка новых биомаркеров происходит в процессе аналитической и клинической валидации с демонстрацией клинической значимости [17].

Около 30 публикаций за последние 4 года посвящены исследованию различных типов биомаркеров в области эпилепсии: микроРНК плазмы / сыворотки / ликвора; белковые биомаркеры, биомаркеры экзосом плазмы, микроРНК мозговой ткани коры головного мозга; биомаркеры, тензометрических изображений / диффузионно-взвешенных изображений МРТ; электрофизиологические биомаркеры: диагностики эпилепсии [18, 24], височной эпилепсии [27], генетической генерализованной эпилепсии [8], фармакорезистентной эпилепсии [12]. Ни один из найденных биомаркеров в настоящее время не используется в широкой практике для диагностики эпилепсии, а потребность в поиске таковых остается актуальной [7].

Рассмотрим основные биомаркеры эпилепсии.

#### **Диагностические биомаркеры.**

Диагностические биомаркеры используются для выявления или подтверждения наличия заболевания, для которого может быть показано лечение. К диагностическим биомаркерам эпилепсии относятся маркеры эпилептогенеза, лекарственной устойчивости, а также высокого риска развития эпилептического статуса. Некоторые из биомаркеров эпилептогенеза могут быть рассмотрены и как прогностические для лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Также к прогностическим биомаркерам можно отнести показатели исхода оперативного лечения и прогноза фармакотерапии эпилепсии.

«Золотой» стандарт диагностики эпилепсии – эпилептические приступы. Эпилепсия — заболевание с гетерогенной этиологией и, как следствие, с различными исходами/прогнозами и ответами на проводимую терапию [20]. «Золотым» стандартом диагностики эпилепсии является возникновение клинического или электрографического эпилептического приступа, что ис-

пользуется в качестве эталонной диагностики на этапе определения эпилептической, либо не эпилептической природы приступа. Однако существует много ситуаций, когда эпилептический приступ возникает как естественное, острое, симптоматическое или спровоцированное событие в ответ на преходящее патологическое состояние [5], которое не гарантирует диагноз эпилепсии. Многие люди, испытавшие спровоцированный или реактивный эпилептический приступ, не страдают эпилепсией.

По данным ВОЗ, до 10% людей во всем мире переносят единственный эпилептический приступ, что не говорит о наличии эпилепсии, так как для постановки диагноза необходимо соблюдение следующих критериев: 1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ( $\geq 60\%$ ) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет; 3) диагноз эпилептического синдрома [4, 20].

Тип клинического или электрографического приступа служит прогностическим биомаркером для ответа на противоэпилептическую терапию. Различные генетические маркеры (например, гены эпилептических энцефалопатий), связанные с конкретным типом эпилептического приступа, могут предсказывать течение заболевания, то есть они также являются прогностическими биомаркерами. Таким образом, диагностический биомаркер (в данном случае клинический или электрографический приступ) может не только идентифицировать заболевание, но и использоваться для диагностической классификации, следовательно, служить как прогностическим, так и предиктивным биомаркером эпилепсии [7].

#### **Прогностические биомаркеры.**

Прогностические биомаркеры используются для определения прогноза заболевания, его рецидива или прогрессирования, например, биомаркеры оценки развития когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией. Прогностические биомаркеры отличаются от биомаркеров риска возникновения заболевания, поскольку применяются к группам людей, страдающих эпилепсией, получающих или не получающих терапию [7]. Важно, что тип ПЭП может влиять на чувствительность и специфичность прогностических биомаркеров при дифференциальной оценке

результатов. Ответ на применяемые методы лечения может быть различным. Чаще всего и более ожидаемо – это уменьшение симптомов заболевания, с улучшением показателей выживаемости пациентов, однако в ряде случаев приходится сталкиваться и с развитием неблагоприятных эффектов [15].

Прогностические биомаркеры могут быть использованы в исследованиях для стратификации пациентов с эпилепсией на биомаркер-положительные и биомаркер-отрицательные группы лечения, причем основной конечной точкой будет являться эффект в биомаркер-положительной группе пациентов. Исследования прогностических биомаркер-позитивных субъектов важны для демонстрации возможностей развития исследуемых методов лечения, например противоэпилептических препаратов. Важно отметить, что прогностическими биомаркерами для оценки эффективности терапии эпилепсии могут быть характеристики биологической конституции человека или самого процесса заболевания. Например, тип эпилептогенного поражения головного мозга (структурные изменения) или генетические особенности пациента (варианты генетических эпилепсий) могут прогнозировать ответ на тот или иной ПЭП, подчеркивая актуальность персонализированного подхода и проведения дальнейших исследований по поиску новых прогностических биомаркеров. M.J. Gallek и соавт. обнаружили, что носительство комбинации генов: *ZNF852*, *CDCEP2*, *PRRT1*, *FLJ41170* с пониженной регуляцией экспрессии в латеральной височной коре головного мозга является прогностическим биомаркером положительного результата хирургического лечения эпилепсии [13].

#### **Фармакодинамические биомаркеры.**

Фармакодинамический биомаркер или биомаркер ответа — используется для доказательства возникновения биологической реакции в ответ на воздействие медицинского продукта или фактора окружающей среды. Изменение уровня фармакодинамических биомаркеров в ответ на лечение может давать информацию, что оно является биологически активным и/или оказывает влияние на клиническую конечную точку, кроме того становится возможным определить диапазон доз лекарственного средства для дальнейшей терапии, её продолжительности, а также спрогнозировать риск развития нежелательных реакций. Фармакодинамические биомаркеры требуют

серийной оценки, в результате чего они часто попадают под категорию мониторинга.

На сегодняшний день только в одном из опубликованных исследований по поиску маркеров эпилепсии проводилась оценка фармакодинамических биомаркеров/ биомаркеров ответа. Walker L.E. и соавт. на животной модели эпилепсии показали, что лечение анакинрой / VoxA / ифенпродиллом предотвращает повышение уровня белка амфотерина (high-mobility group protein B1 - HMGB1) в плазме крови у крыс с эпилептическим статусом. HMGB1 является ключевым активатором воспаления после развития эпилептического приступа [24]. Однако оценка уровня HMGB1 проведена только во время лечения без исследования эффекта после лечения и дозозависимого эффекта [15, 24].

**Биомаркеры мониторинга.** Биомаркер мониторинга — показатель, измеряемый последовательно для оценки состояния заболевания с целью доказательства эффекта медицинского продукта или фактора окружающей среды. Последовательный характер измерений позволяет зафиксировать изменение значений биомаркера как индикатора текущего состояния человека. Таким образом, категория мониторинговых биомаркеров может включать другие группы биомаркеров, представленные в классификации, когда они измеряются последовательно. В качестве примера можно привести регистрацию на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) эпилептических спайков, комплексов «острая-медленная волна» в кортикальной области, соответствующих месту повреждения головного мозга (например, после черепно-мозговой травмы).

**Биомаркеры безопасности.** Биомаркеры безопасности — это показатели, измеряемые до или после воздействия медицинского продукта или фактора окружающей среды для определения вероятности, наличия неблагоприятного воздействия и степени его токсичности. Одной из задач, в данном случае, является выделение группы риска среди пациентов с эпилепсией, для которых не следует назначать некоторые ПЭП из-за значительного риска возникновения нежелательных реакций [1]. К маркерам безопасности ответа на лекарственное средство можно отнести фармакогенетические особенности фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности ПЭП. Например, для пациентов с эпилепсией разработаны алгоритмы

персонализированного подбора дозы вальпроевой кислоты, учитывая носительство однонуклеотидного варианта (ОНВ) гена *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*. Использование персонализированного подхода выбора суточной дозы ПЭП с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма пациента позволяет минимизировать риски развития нежелательных реакций (НР) [2,3,6].

**Биомаркеры восприимчивости/ риска развития эпилепсии.** Биомаркеры восприимчивости/риска или маркеры эпилептогенеза указывают на повышенный или, наоборот, меньший риск развития эпилепсии у здорового человека.

Например, на животной модели показано, что мыши линии CD1, носители мутации гена *APP/PS1* имели более высокий риск развития эпилепсии после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [29]. Таким образом, биомаркеры восприимчивости/риска позволяют выявлять лиц группы риска развития эпилепсии, нуждающихся в динамическом наблюдении, а также актуализируют применение профилактических мероприятий.

В настоящее время большое внимание уделяется нейрофизиологическим и нейровизуализационным биомаркерам диагностики эпилепсии. Однако отсутствуют скрининговые диагностические биомаркеры эпилептогенеза [14]. Разработка новых методов лечения эпилепсии остается приоритетным международным направлением современных исследований [22]. Поиск новых биомаркеров эпилептогенеза является трудоемким, в том числе потому, что требует проведения длительных ЭЭГ мониторингов. Единственный известный на сегодня сывороточный биомаркер, подтвержденный на животной модели эпилепсии — уровень белка HMGB1. Исследование его концентрации позволяет дифференцировать эпилептогенные и неэпилептогенные зоны головного мозга крыс после эпилептического статуса [24]. Поэтому для диагностики эпилепсии продолжается поиск неинвазивных или малоинвазивных, информативных и экономически выгодных биомаркеров.

В недавнем времени в качестве новых биомаркеров, отвечающих поставленным требованиям, было предложено исследование микроРНК [18].

МикроРНК являются кандидатами для использования в качестве биомаркеров при сердечно-сосудистых, онкологических заболеваниях, острых состояниях: ишемических инсультах, ЧМТ [10, 23]. Было доказано участие

нескольких микроРНК в регулировании холестерина в головном мозге, нарушения в метаболизме которого могут провоцировать развитие нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Нимана-Пика тип С, болезнь Смита-Лемли-Опица, болезнь Гентингтона и болезнь Паркинсона [28]. В психиатрической практике микроРНК рассматриваются для диагностики депрессивных расстройств, шизофрении, заболеваний аутистического спектра [19].

Предпосылками использования микроРНК как возможного биомаркера эпилепсии является стабильность в сыворотке крови. Кроме того, это хорошая изученность уровней экспрессии в тканях мозга и циркуляции в периферической крови на животных моделях эпилепсии [12, 18], а также наличие отдельных данных об изменении уровня микроРНК как в периферической крови, так и в тканях головного мозга больных эпилепсией [12, 15].

За последние 5 лет проведено несколько целевых и широкогеномных исследований уровня экспрессии микроРНК при эпилепсии. По полученным данным изменения обнаружены более чем в 100 различных микроРНК на животной модели и у больных эпилепсией, что доказывает связь уровней экспрессии микроРНК с эпилепсией [12, 30].

МикроРНК представляют собой важный класс небольших некодирующих РНК, которые играют критическую роль в развитии и функционировании мозга. Новые исследования показывают, что уровни нескольких микроРНК изменяются в результате судорожной активности на животных моделях, а также отличаются в тех областях мозга, из которых происходят приступы у пациентов с эпилепсией (например, в гиппокампе) [16]. Однако большинство исследований были выполнены с использованием небольших выборок и/или без группы контроля. В подавляющем большинстве исследований не сообщается никаких предельных значений биомаркеров, позволяющих дифференцировать эпилепсию с контрольной группой [15]. Недостаточно изучена специфика биомаркеров эпилепсии по сравнению с другими заболеваниями головного мозга, важными для дифференциальной диагностики. Проблема, связанная с исследованием биомаркеров эпилепсии, связана также с использованием антиконвульсантов [21], которые регулируют экспрессию микроРНК. С другой стороны, прием и других лекарственных

препаратов может влиять на анализ микроРНК [9].

В дальнейшей перспективе поиск биомаркеров позволит сформировать тест-системы и улучшить диагностику эпилепсии и эпилептогенеза.

*Исследование поддержано внутривузовским грантом для молодых ученых в соответствии с заявкой на получение Гранта № 2.2, приказ №203 осн. от 26.03.2019 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.*

## Литература

1. Биологические маркеры эффективности и безопасности противозэпилептических препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика / Р.Ф. Насырова, Н.А. Сивакова, Л.В. Липатова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – №1(103). – С.17-25.
2. Biological markers of efficacy and safety of antiepileptic drugs: pharmacogenetics and pharmacokinetics / R.F. Nasyrova, N.A. Sivakova, L.V. Lipatova [et al.] // Siberian medical review. – 2017. – №1 (103). – P. 17-25
3. Генетические особенности метаболизма вальпроатов как фактор риска развития нежелательных лекарственных явлений / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, Ю.Б. Говорина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №5. – С.1-9.
4. Genetic characteristics of the metabolism of valproate as a risk factor for adverse drug events / D.V. Dmitrenko, N.A. Shnayder, Y.B. Govorina [et al.] // Modern problems of science and education. – 2015. – №5. – P.1-9.
5. Дмитренко Д.В. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 у женщин, принимающих вальпроаты / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер // Медицинская генетика. – 2015. – №10. – С. 36-42.
6. Dmitrenko D.V. Study of CYP2C9 gene polymorphism in women taking valproates / D.V. Dmitrenko, N.A. Shnayder // Medical genetics. – 2015. – №10. – P.36-42.
7. Классификация эпилепсии Международной противозэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года / Г.Н.Авакян, Д.В. Блинов, А.В. Лебедева [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – №9(1). – С.6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
8. Ilae classification of the epilepsies: the 2017 revision and update / G.N. Avakyan, D.V. Blinov, A.V. Lebedeva [et al.] // Epilepsy and paroxysmal conditions. – 2017. – №9(1). – P.6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
9. Лимбический энцефалит: клиничко-лабораторная гетерогенность / Н.А. Шнайдер, И.А. Киселев, Ю.С. Панина [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2015. – №1(49). – С.60-64.
10. Limbicencephalitis: clinical and laboratory heterogeneity / N.A. Shnayder, I.A. Kiselev, Yu.S. Panina [et al.] // Yakut medical journal. – 2015. – №1 (49). – P.60-64,
11. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с замедленным высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода / П.Н. Власов, Н.В. Орехова, М.В. Антонюк [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – №9. – С.11-20.
12. Efficacy and safety of valproic acid drugs with delayed release of the active substance in adults in real clinical practice from the perspective of pharmacokinetic and pharmacogenetic approach / P.N. Blasov, N.V. Orekhova, M.V. Antonyuk [et al.] // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2017. №9. – P.11-20.
13. Advances in the development of biomarkers for epilepsy / A. Pitkänen, W. Löscher, A. Vezzani [et al.] // Lancet Neurol. – 2016. – №8. – P. 843-856. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00112-5.
14. Altered visual contrast gaincontrol is sensitive for idiopathic generalized epilepsies / D. Won, W. Kim, W.A. Chaovalitwongse [et al.] // Clin. Neurophysiol. – 2017. – №128. – P.340-348. DOI:10.1016/j.clinph.2016.12.008.
15. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as abiomarker for the progression of vascular disease / H.C. De Boer, C. van Solingen, J. Prins [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – №34. P.3451-3457. DOI:10.1093/eurheartj/eh007.
16. Atif H. A Review of MicroRNA Biomarkers in Traumatic Brain Injury / H. Atif, S.D. Hicks // J Exp Neurosci. – 2019. – №13:1179069519832286. DOI: 10.1177/1179069519832286.
17. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [WWW Document]. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>.
18. Circulating microRNAs are promising novel biomarkers for drug-resistant epilepsy / J. Wang, L. Tan, L. Tan [et al.] // Sci Rep. – 2015. №5:10201. DOI: 10.1038/srep10201.
19. Cortical gene expression: prognostic value for seizure outcome following temporal lobectomy and amygdalohippocampectomy / M.J. Gallek, J. Skoch, T. Ansay [et al.] // Neurogenetics. – 2016. – №4. –P.211-218. DOI:10.1007/s10048-016-0484-2.
20. Epilepsy biomarkers / I.J. Enge, A. Pitkänen, J.A. Loeb [et al.] // Epilepsia. – 2013. – №54. – P.61-69. DOI: 10.1111/epi.12299.
21. Epilepsy biomarkers – Toward etiology and pathology specificity / A. Pitkänen, X. EkolleNdode-Ekane, N. Lapinlampi [et al.] // Neurobiol Dis. – 2019. – №123: – P. 42-58. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.05.007.
22. Epilepsy Research Priorities in Europe. On Behalf of Epilepsy Advocacy Europ e/ E. Perucca, M. Glynn, M. Baulac [et al.] // Epilepsia. – 2015. – №11. – P.1687-1695. DOI:10.1111/epi.13201
23. Frisoni G.B. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers/ G.B. Frisoni, M. Boccardi, F. Barkhof // Lancet Neurol. – 2017. – №8. – P.661-676. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30159-X
24. Genome-wide circulating microRNA expression profiling indicates biomarkers for epilepsy / A.J. Wang, J.T. Yu, L. Tan [et al.] // Sci Rep. – 2015. – №5:9522. DOI: 10.1038/srep09522.
25. Hicks S.D. A Comparative Review of microRNA Expression Patterns in Autism Spectrum Disorder / S.D. Hicks, F.A. Middleton // Front Psychiatry. – 2016. – №4; 7:176. DOI: 10.3389/fpsy.2016.00176
26. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / R.S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou [et al.] // Epilepsia. – 2014. – №4. – P.475-482. DOI: 10.1111/epi.12550.
27. In vitro antineoplastic effects of brivaracetam and lacosamide on human glioma cells / A. Rizzo, S. Donzelli, V. Girgenti [et al.] // J Exp Clin Cancer Res. – 2017. – №36: 76. DOI:10.1186/s13046-017-0546-9.
28. Kelley M.S. The NINDS epilepsy research benchmarks / M.S. Kelley, M.P. Jacobs, D.H. Lowenstein // Epilepsia. – 2009. – №50. – P.579-582. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01813.x.
29. MicroRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Ischemic Stroke-A Comprehensive Review and Bioinformatic Analysis / C. Eyleten, Z. Wicik, S. De Rosa [et al.] // Cells. – 2018. – №6; 7(12). DOI: 10.3390/cells7120249.
30. Molecular isoforms of high-mobility group box 1 are mechanistic biomarkers for epilepsy / L.E. Walker, F. Frigerio, T. Ravizza [et al.] // J Clin Invest. – 2019. – №5:2166. DOI: 10.1172/JCI129285.
31. Personalized translational epilepsy research – Novel approaches and future perspectives: Part I: Clinical and network analysis approaches / S. Bauer, N. van Alphen, A. Becker [et al.] // Epilepsy Behav. – 2017. – №76. P.13-18. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.06.041.
32. Phases of biomarker development for early detection of cancer / M.S. Pepe, R. Etzioni, Z. Feng [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2001. – №14. – P. 1054-1061. DOI: 10.1093/jnci/93.14.1054
33. Reduced local diffusion homogeneity as a biomarker for temporal lobe epilepsy / H.H. Liu, J. Wang, X.M. Chen [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – №95:e4032. DOI:10.1097/MD.0000000000004032.
34. Regulation of MicroRNAs-Mediated Autophagic Flux: A New Regulatory Avenue for Neurodegenerative Diseases With Focus on Prion Diseases / S.Z.A. Shah, D. Zhao, T. Hussain [et al.] // Front Aging Neurosci. – 2018. – №10: 139. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00139.
35. Traumatic Brain Injury Increases the Expression of Nos1, A $\beta$  Clearance, and Epileptogenesis in APP/PS1 Mouse Model of Alzheimer's Disease / D. Miszczuk, K.J. Dębski, H. Tanila [et al.] // Mol. Neurobiol. – 2016. – №10. – P.7010-7027. DOI:10.1007/s12035-015-9578-3.
36. vanDijkman S.C. Biomarkers in epilepsy – A modelling perspective / S. C. van Dijkman, R. A. Voskuyl, E. C. de Lange // Eur J Pharm Sci. – 2017. – №109. – P.47-52. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.05.035.

И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов, М.М. Винокуров, И.Л. Саввина,  
С.Г. Мелоян

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПОСОБОВ БЛОКАДЫ НИЖНЕГО ЛУНОЧКОВОГО НЕРВА

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.29

УДК 616.314-089.5-031.85

В обзоре представлены методы блокады нижнего луночкового нерва, используемые при оказании лечебно-профилактической стоматологической помощи. При этом предложенные методы имеют различные технологические особенности в зависимости от цели медицинского вмешательства, которые связаны с анатомо-топографическими ориентирами челюстно-лицевой области. Тем временем, имеющиеся различные анатомо-топографические ориентиры для блокады нервов третьей ветви тройничного нерва являются сложно запоминающимися и требуют определенного опыта и навыка у специалиста, что создает определенные трудности. Изложенное диктует необходимость дальнейшего усовершенствования методов мандибулярной анестезии с целью максимального упрощения техники выполнения анестезии, что будет способствовать повышению безопасности и обезболивающего эффекта, а также более широкому их внедрению в стоматологическую практику.

**Ключевые слова:** нижний луночковый нерв, мандибулярная анестезия, вне- и внутриворотные методы, верхнечелюстная артерия, эффективность и безопасность обезболивания.

The review presents the methods of blockade of the lower branch of the nerve, used in the provision of therapeutic and preventive dental care. Moreover, the proposed methods have various technological features depending on the purpose of the medical intervention, which are associated with the anatomical and topographic landmarks of the maxillofacial region. Meanwhile, the various anatomical and topographic landmarks for blockade of nerves of the third branch of the trigeminal nerve are difficult to remember and require some experience and skill from a specialist, which creates certain difficulties. The above dictates the need for further improvement of methods of mandibular anesthesia in order to simplify the technique of performing anesthesia as much as possible, which will increase the safety and analgesic effect, as well as their wider implementation in dental practice.

**Keywords:** lower alveolar nerve, mandibular anesthesia, extra - and intra oral methods, maxillary artery, efficiency and safety of anesthesia.

В настоящее время приоритетными направлениями развития здравоохранения являются совершенствование и повышение качества оказываемой медицинской помощи за счет широкого внедрения инновационных технологий, оказывающих позитивное влияние на укрепление и сохранение здоровья населения [2, 15, 26, 32]. В клинической стоматологии одним из ключевых факторов является адекватная анестезия при проведении лечебно-профилактических мероприятий, которая постоянно совершенствуется и проводится поиск эффективных методов, средств [1, 25].

Следует отметить, что для блокады нижнего луночкового нерва существуют множество способов обезболивания, которые имеют различные технологические и методологические особенности [3, 4, 6, 18, 28, 29]. Общим ориентиром для всех видов обезболивания является введение ане-

стетика в область нижнечелюстного отверстия и верхний задний квадрант ветви нижней челюсти [3, 4]. При этом используются множество анатомо-топографических ориентиров, которые врач стоматолог при выполнении проводникового местного обезболивания должен для себя четко представить. Так, для ориентирования применяются 11 ориентировочных точек иглы, 6 направлений продвижения иглы в горизонтальном и 5 – в вертикальном положении, 9 «точек-мишеней» непосредственно в области нижнечелюстного отверстия и 12 – на ветви нижней челюсти, в которых должен осуществляться контакт иглы с внутренней поверхностью ветви нижней челюсти. Такая ситуация вызывает определенные трудности в запоминании анатомии и топографии органов и тканей полости рта, челюстно-лицевой области и выполнении существующих методов блокады нижнего луночкового нерва [3, 4, 21, 29].

Необходимо подчеркнуть, что анатомо-топографические особенности нижнего луночкового нерва позволяют провести его блокаду с вне- и внутриворотными доступами [3, 4]. При этом к внеротовым доступам относятся подскуловой путь через вырезку нижней челюсти, подчелюстной путь – со стороны нижнего края нижней челюсти и со стороны заднего края ветви ниж-

ней челюсти. Подскуловой путь, как правило, используется при методах Берше (1922) и П.М. Егорова (1985), где происходит релаксация жевательной группы мышц за счет выключения двигательных ветвей нижнечелюстного нерва [17]. При этом происходит расслабление мышц, поднимающих нижнюю челюсть, и данные методы анестезии используются при наличии воспалительной контрактуры нижней челюсти. Также существует метод Берше-Дубова, отличающийся глубиной продвижения иглы вглубь тканей на 1 см дальше, при котором кроме жевательного нерва блокируются нижний луночковый и язычный нервы. При этом имеются трудности, связанные с глубиной погружения иглы и возможностью травмирования крупных сосудов слуховой трубы. Подчелюстной путь используется при затрудненном открывании рта и имеет недостаток, связанный с трудностями определения глубины погружения иглы. Доступ со стороны заднего края ветви нижней челюсти сопряжен с прохождением иглы через околоушную слюнную железу, в тканях которой располагаются наружная сонная артерия и ветви лицевого нерва, что обуславливает вероятность развития осложнений травматического характера [3, 4, 18].

На сегодняшний день на стоматологическом амбулаторно-поликлиниче-

ском и стационарном приеме широко применяется мандибулярная анестезия [5, 9]. Среди внутриротовых методов обезболивания наиболее часто в клинической стоматологии применяются пальпаторный и аподактильный способы мандибулярной анестезии, а также торусальная анестезия.

Метод обезболивания по Гоу-Гейтсу имеет свою особенность, которая характеризует его эффективность в условиях воспаления тканей нижней челюсти [23, 29]. Это связано с одновременной блокадой нижнего луночкового, язычного, челюстно-подъязычного, ушно-височного и щечного нервов [18, 30]. По мнению С.А. Рабинович с соавт. (1999), адекватное обезболивание при использовании данного метода достигается в 90–97 % случаев, положительная аспирационная проба отмечается почти в 10 раз меньше, чем при других методах обезболивания, а местные постинъекционные осложнения возникают крайне редко [11]. Это связано с тем, что на всем пути продвижения иглы отсутствуют мышцы и крупные нервно-сосудистые пучки, а внутренняя верхнечелюстная артерия остается ниже продвижения иглы на уровне вырезки нижней челюсти. Но в то же время остается вероятность травмирования верхнечелюстной артерии и крыловидно-венозного сплетения [10].

Несмотря на свои положительные качества при выполнении анестезии существует трудность, вызванная определением направления погружения иглы в ткани, что связано с нахождением индивидуальных внутри- и внеротовых ориентиров. Для устранения этого недостатка С.А. Рабиновичем и О.Н. Московцом (1999) предложен мануальный прием, упрощающий его практическое применение, где его могут проводить только специалисты, имеющие определенные навыки и опыт.

По мнению П.М. Егорова, для достижения эффективной блокады нижнего луночкового нерва находить его кончик иглы в глубине тканей необязательно. Высокая концентрация местного анестетика вокруг участка этого нерва может быть создана при введении анестетика в крыловидно-челюстное клетчаточное пространство, по которому проходит нерв [18]. При этом автор метода внутреннюю поверхность ветви нижней челюсти условно делит на 4 квадранта двумя пересекающимися линиями. Внутренняя поверхность заднего верхнего квадранта ветви нижней челюсти как раз и огра-

ничивает крыловидно-челюстное клетчаточное пространство. Причем в этом же квадранте определяется и нижнечелюстное отверстие. Его верхний край располагается в переднем нижнем углу квадранта. Наименее травматичным и эффективным для блокады нижнего луночкового нерва является середина верхнего заднего квадранта. Необходимо отметить, что задняя граница этого квадранта особенно опасна для возникновения постинъекционных осложнений. Там заканчивается крыловидно-челюстное клетчаточное пространство и начинается околушная слюнная железа, в которой располагаются ветви лицевого нерва [42]. Для удобства использования этого способа в практической работе П.М. Егоров и С.А. Рабинович (1990) предлагают врачу проводить ориентацию при помощи кончиков пальцев. При этом кончик среднего пальца помещают в воображаемый верхний задний квадрант, что будет указывать на проекцию крыловидно-челюстного клетчаточного пространства и отверстия нижней челюсти, который будет способствовать проведению адекватной анестезии [3, 4, 23, 31].

В клинических ситуациях, связанных с ограничением открывания рта, для блокады нижнего луночкового нерва применяются способы Вазириани-Акинози, Лагарди и Егорову-Лапис [22, 27]. Эффективность обезболивания составляет 80-85 %. Важно подчеркнуть, что, несмотря на положительные стороны, имеются определенные недостатки, связанные со сложностью определения индивидуальных ориентиров, особенно глубины погружения иглы, и высокая вероятность возникновения постинъекционных осложнений [10, 22].

Еще одним видом проводниковой анестезии является торусальная анестезия по М.М. Вейсбрему. При этой анестезии обезболивающий раствор вводят в область нижнечелюстного валика. Анестезия после введения раствора наступает через 5 мин [11, 13, 22]. Тем временем, на практике применяется модифицированный внутриротовой способ ментальной анестезии, рекомендованный S. Malamed. При этом значительно снижается уровень травматичности анестезии, так как нет необходимости, в отличие от классической ментальной анестезии, нахождения ментального отверстия иглой и продвижения по каналу, что не только упрощает технику обезболивания, но и повышает ее безопасность. После окончания инъекции и выведения иглы

из тканей давление в мягких тканях сохраняют в течение еще не менее 2 мин для предотвращения вытекания введенного раствора из отверстия. Анестезия наступает через 3 мин [18].

Необходимо отметить, что для блокады нижнечелюстного нерва используется стволовая анестезия у овального отверстия по методу С.Н. Вайсблата. Эта методика используется при проведении травматических операций, требующих обезболивания в области тканей всей нижней челюсти. Исследование С.Н. Вайсблата показало, что наиболее простым и доступным ориентиром при блокаде III ветви тройничного нерва является наружная пластинка крыловидного отростка клиновидной кости. Овальное отверстие находится в одной плоскости с наружной пластинкой крыловидного отростка и располагается кзади от нее. Для стволовой анестезии необходимо использовать иглу длиной 7-8 см. Анестезия наступает через 10-15 мин. Зона обезболивания: все ткани и органы, получающие иннервацию от III ветви тройничного нерва. Данная методика применяется крайне редко, что связано с вероятностью возникновения осложнений. Во время выполнения стволовой анестезии иглой можно попасть в полость носа или слуховую трубу и, следовательно, занести инфекцию к основанию черепа. Может возникнуть диплопия, произойти механическое повреждение глазодвигательных нервов. Пропитывание анестетиком зрительного нерва может привести к временной потере зрения. Возможно повреждение внутренней челюстной и основно-небной артерий, средней артерии мозговой оболочки, крыловидного венозного сплетения [22]. Профилактикой осложнений является тщательное соблюдение техники проведения анестезии [7, 12, 14, 31].

Необходимо отметить, что в крыловидно-челюстном клетчаточном пространстве располагаются помимо нижнего луночкового, также язычный и щечный нервы [22, 23]. В связи с этим у большинства больных одновременно с выключением нижнего луночкового нерва наступает блокада язычного, а часто и щечного нерва. При использовании проводниковой анестезии нижнего луночкового нерва большинство пациентов, как правило, не отмечают болевых ощущений при проведении стоматологических лечебных манипуляций [20]. Тем временем, для исключения появления болевых ощущений, необходимо дополнительно провести инфльтрационную анестезию с ве-

стибулярной стороны для полной блокады щечного нерва [18].

**Выводы.** Таким образом, методы блокады нижнего луночкового нерва в клинической стоматологии для выполнения лечебно-профилактических мероприятий применяются широко, при этом используется множество анатомо-топографические ориентиров, требующих определенного опыта и навыка у специалиста, что вызывает определенные трудности. Данная ситуация диктует необходимость дальнейшего усовершенствования методов мандибулярной анестезии с целью максимального упрощения техники выполнения анестезии, что будет способствовать повышению безопасности и обезболивающего эффекта, а также более широкому их внедрению в стоматологическую практику.

## Литература

1. Богатов А.И. Новый способ подглазничной анестезии / А.И. Богатов, М.А. Малахова, И.А. Захарова // Образование, наука и практика в стоматологии по объединенной тематике «Обезболивание в стоматологии»: сб. тр. 6-й Всерос. науч.-практ. конф. / под ред. О.О. Янушевича, И.Ю. Лебедеико, С.А. Рабиновича. – СПб.: Человек, 2009. – С.29-30.
2. Bogatov A.I. A new way of infraorbital anesthesia / A.I. Bogatov, M.A. Malahova, I.A. Zaharova // Education, science and practice in dentistry on the joint topic "Anesthesia in Dentistry": proceedings of the 6th All-Russian Scientific and Practical Conference / Ed. O.O. Yanushevich, I.Yu. Lebedenko, S.A. Rabinovich. – SPb., 2003. – P. 29-30.
3. Богачевская С.А. Медицинская помощь при болезнях системы кровообращения в Дальневосточном федеральном округе с позиций организаторов здравоохранения / С.А. Богачевская, Н.А. Капитоненко, А.Н. Богачевский // Якутский медицинский журнал. – 2017. – Т.58, №2. – С.25-27.
4. Bogachevskaya S.A. A medical care at blood circulatory system diseases in the Far Eastern Federal District from positions of organizers of health care / S.A. Bogachevskaya, N.A. Kapitonenko, A.N. Bogachevsky // Yakut medical journal. – 2017. – V.58, № 2. – P. 25-27.
5. Егоров П.М. Анализ внутриротных способов выключения нижнего луночкового и язычного нервов / П.М. Егоров // Стоматология. – 1985. – № 2 (64). – С. 51–53.
6. Egorov P.M. Analysis of intra oral ways of deprivation of the lower alveolar and lingual nerves / P.M. Egorov // Odontology. – 1985. - № 2 (64). - P.51–53.
7. Егоров П. М. Местное обезболивание в стоматологии / П. М. Егоров. – М.: Медицина, 1985. – 160 с.
8. Egorov P. M. Local anesthesia in odontology / P.M. Egorov. – M.: Medicina, 1985. - 160 p.
9. Зеленский В.А. Детская хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия: учебник / В.А. Зеленский, Ф.С. Мухорамов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
10. Zelensky V.A. Children's surgical odontology and maxillofacial surgery: textbook / V.A. Zelensky, F.S. Muhoramov. – M.: GEOTAR-Media, 2008. – 208 p.
11. Зерзева Е.Д. Метод сравнительной оценки различных видов мандибулярной анестезии (блокада нижнего луночкового нерва) / Е.Д. Зерзева, А.А.Абрамян // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т.3, №4 (15). – С.128-129.
12. Zerzeva E.D. Method of comparative assessment of different types of mandibular anesthesia (block of the lower alveolar nerve) / E.D. Zerzeva, A.A. Abramyan // Bulletin of Council of young scientists and experts of Chelyabinsk region. – 2016. - V.3, №4 (15). - P.128-129.
13. Зорян Е.В. Ошибки и осложнения при проведении местной анестезии в стоматологии (Проблемы и решения). Ч. 1 / Е.В. Зорян, С.А. Рабинович, Е.Г. Матвеев. – М., 2007. – 90 с.
14. Zoryan E.V. Mistakes and complications of local anesthesia in odontology (Problems and decisions). Part 1 / E.V. Zoryan, S.A. Rabinovich, E.G. Matveev. - M., 2007. - 90 p.
15. Зорян Е.В. Пожилой пациент: критерии выбора местноанестезирующих препаратов / Е.В. Зорян, С.А. Рабинович, Е.Г. Матвеева // Институт стоматологии. – 2008. – №3. – Т.40. – С. 86-87.
16. Zoryan E.V. Elderly patient: criteria of the choice of local anesthesia medicines / E.V. Zoryan, S.A. Rabinovich, E.G. Matveeva // Institute of Dentistry. – 2008. - V.40, №3. - P. 86-87.
17. Ибрагимов З.И. Топографо-анатомическое обоснование проведения методик проводниковой анестезии третьей ветви тройничного нерва / З.И. Ибрагимов, С.С. Дыдыкин, В.А. Семкин // Актуальные проблемы неотложной помощи в практическом здравоохранении: сб. науч. работ. Т.12. – М., 2006. – С.29-30.
18. Ibragimov Z.I. Topographic-anatomical justification of conduction anesthesia techniques of the third branch of trigeminal nerve / Z.I. Ibragimov, S.S. Dydikin, V.A. Semkin // Current problems of acute management in practical health care. – M., 2006. - P. 29-30.
19. Ибрагимов З.И. Новый метод мандибулярной анестезии, профилактика и лечение постинъекционной контрактуры нижней челюсти / З.И. Ибрагимов, В.А. Семкин, С.С. Дыдыкин // Образование, наука и практика в стоматологии по объединенной тематике «Обезболивание в стоматологии»: сб. тр. 6-й Всерос. науч.-практ. конф. / под ред. О.О. Янушевича, И.Ю. Лебедеико, С.А. Рабиновича. – СПб.: Человек, 2009. – С. 44–46.
20. Ibragimov Z. I. A new method of mandibular anesthesia, prophylaxis and treatment of post-injection contracture of mandible / Z.I. Ibragimov, V.A. Semkin, S.S. Dydikin // Education, science and practice in odontology on subject "Anesthesia in odontology. – SPb.: Chelovek, 2009. - P. 44–46.
21. Ибрагимов З.И. Анатомо-экспериментальное обоснование развития постинъекционной контрактуры нижней челюсти / З.И. Ибрагимов, В.А. Семкин, С.С. Дыдыкин // Сборник статей Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы стоматологии». – Уфа, 2010. – С.41-42.
22. Ibragimov Z.I. Anatomical-experimental justification of development of post-injection contracture of mandible / Z.I. Ibragimov, V.A. Semkin, S.S. Dydikin // Topical issues of odontology. - Ufa, 2010. - P.41-42.
23. Кононенко Ю.Г. Местное обезболивание в амбулаторной стоматологии / Ю.Г. Кононенко, Н. М. Рожко, Г.П. Рузин. – М.: Книга плюс, 2008. – 304 с.
24. Kononenko Ju. G. Local anesthesia in out-patient odontology / Ju.G. Kononenko, N.M. Rozhko, G.P. Ruzin. – M.: Kniga plus, 2008. - 304 p.
25. Кузин А.В. Повышение эффективности местных методов обезболивания зубов нижней челюсти с учетом анатомической variability их иннервации : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.В. Кузин. – М., 2014. – 23 с.
26. Kuzin A.V. Increase in effectiveness of local methods of anesthesia of teeth of a mandible taking into account anatomic variability of their innervation: thesis of .... candidate of medical science / A.V. Kuzin. – M., 2014. - 23 p.
27. Кузин А.В. Перелом инъекционной иглы при мандибулярной анестезии: алгоритм профилактики и лечения / А.В. Кузин, А.Н. Гурин, А.М. Щербаков // Стоматология. – 2018. – Т.97, №3. –С.56-59.
28. Kuzin A.V. A change of a syringe needle at mandibular anesthesia: algorithm of prophylaxis and treatment / A.V. Kuzin, A.N. Gurin, A.M. Scherbakov // Odontology. - 2018. - V. 97, № 3. - P. 56-59.
29. Кулаков А.А. Тезисы VIII научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 55-летию Центрального научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии «Современные научные достижения в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» / А.А. Кулаков, Р.Ш. Гвиладзе, А.И. Неробеев // Стоматология. – 2017. – Т.96, №3. – С.57-83.
30. Kulakov A.A. Theses of the VIII scientific and practical conference of young scientists devoted to the 55 anniversary of Central Research and Development Institute of odontology and maxillofacial surgery "The modern scientific achievements in stomatology and maxillofacial surgery / A.A. Kulakov, R.Sh. Gvitadze, A.I. Nerobeev // Stomatologija. – 2017. - V.96, №3. - P. 57-83.
31. Обеспечение безопасности при проведении местной анестезии в стоматологии. Первая помощь при неотложных состояниях: уч.-метод. пособие / С.А. Рабинович, Е.В. Зорян, Ю.Л. Васильев и [и др.]. – М., 2014. – 80 с.
32. Safety of local anesthesia in odontology. First aid at medical emergencies: manual / S.A. Rabinovich, E.V. Zoryan, Ju.L. Vasiliev [et al.]. – M., 2014. - 80 p.
33. Пинелис И.С. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава : метод. пособие / И.С. Пинелис, М. В. Козлова, Ю.Л. Писаревский. – Чита, 1997. – 27 с.
34. Pinelis I. S. Painful dysfunction of temporal and mandibular joint: manual / I. S. Pinelis, M. V. Kozlova, Ju. L. Pisarevsky. - Chita, 1997. - 27 p.
35. Рабинович С.А. Современные технологии местного обезболивания в стоматологии / С.А. Рабинович. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. – 144 с.
36. Rabinovich S.A. Modern technologies of local anesthesia in odontology. –M., 2000. - 144 p.
37. Рабинович С.А. Блокада нижнего луночкового нерва по П.М. Егорову / С.А. Рабинович, О.Н. Московец // Клин. стоматол. – 2000. – № 1. – С.27-29.
38. Rabinovich S.A. Blockade of the lower alveolar nerve according to P.M. Egorov / S.A. Rabinovich, O.N. Moskovec // Clinical dentistry. – 2000. - № 1. - P. 27-29.
39. Рабинович С.А. Применение безыгольного шприца нового поколения в стоматологической практике / С.А. Рабинович, В.И. Стош, Е.Р. Ремарк. – М.: АНМИ, 2002. – 23 с.
40. Rabinovich S.A. Use of jet injector of new generation in dental practice / S.A. Rabinovich, V.I. Stosh, E.R. Remark. – M., 2002. - 23 p.
41. Рабинович С.А. Анатомо-топографические и инструментальные аспекты местного обезболивания в стоматологии / С.А. Рабинович, Ю.Л. Васильев. – М.; Чебоксары, 2011. – 141 с.

Rabinovich S.A. Anatomical-topographic and instrumental aspects of local anesthesia in odontology / S.A. Rabinovich, Ju.L. Vasiliev. – M.; Cheboksary, 2011. – 141 p.

22. Робустова Т.Г. Хирургическая стоматология : учебник / Т.Г. Робустова. – 3 изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2003. – 504 с.

Robustova T.G. Surgical odontology: text-book. – M.: Medicina, 2003. – 504 p.

23. Сохов С.Т. Эффективность альтернативных способов проводникового обезбоживания на нижней челюсти / С.Т. Сохов, С.А. Рабинович // Образование, наука и практика в стоматологии по объединенной тематике «Обезболивание в стоматологии»: сб. тр. 6-й Всерос. науч.-практ. конф. / под ред. О.О. Янушевича, И.Ю. Лебедева, С.А. Рабиновича. – СПб: Человек, 2009. – С.97-99.

Sohov S.T. Effectiveness of the alternate ways of a conduction anesthesia of mandible / S.T. Sohov, S.A. Rabinovich // Education, science and practice in odontology "Anesthesia in odontology". – SPb.: Chelovek, 2009. – P. 97-99.

24. Старобинский И.М. Местное обезболивание // Руководство по хирургической стоматологии / И.М. Старобинский; под ред. А. И. Евдокимова. – М.: Медицина, 1972. – С.41-72.

Starobinsky I.M. A local anesthesia / I.M. Starobinsky // Management on surgical odontology. – M.: Medicina, 1972. – P.41-72.

25. Столяренко П.Ю. Современные ишприцы и инъекционные системы в стоматологии / П.Ю. Столяренко // Стоматолог-практик. – 2014. – №3. – С.40-44.

Stolyarenko P.Ju. Modern syringes and injection systems in odontology / P.Ju. Stolyarenko // Dental expert. – 2014. – №3. – P.40-44.

26. Ушницкий И.Д. Стоматологические заболевания и их профилактика у жителей Севера / И.Д. Ушницкий, В.П. Зеновский, Т. В. Вилова. – М.: Наука, 2008. – 172 с.

Ushnitsky I.D. Dental diseases and their prophylaxis among inhabitants of the North / I. D. Ushnitsky, V.P. Zenovsky, T.V. Vilova. – M.: Science, 2008. – 172 p.

27. Akinosi J.O. A new approach to the mandibular nerve block / J.O. Akinosi // Br.J. Oral Surg. – 1977. – Vol.15. – P.83.

28. Brignardello-Petersen R. Uncertainty about the relative effects of upright versus supine positions for inferior alveolar nerve block / R. Brignardello-Petersen // J. Am. Dent. Assoc. – 2018. – Vol.149. – №5. – P.83-84.

29. Gow-Gates G. A. E. Mandibular conduction anesthesia a new technique using extraoral landmarks / G. A. E. Gow-Gates // Oral Surg. – 1973. – Vol.36, №3. – P.321-328.

30. Malamed S.F. Handbook of Local Anesthesia / S.F. Malamed. – 5<sup>th</sup> ed. – St. Louis: CV Mosby, 2004. – 400 p.

31. Malamed S.F. Modern dental pain control / S.F. Malamed // Dent. Today. – 2008. – Vol.27. – №11. – P.72-76.

32. Petrosky M. The Integration of Social Work into a Postgraduate Dental Training Program a Fifteen-Year Perspective / M. Petrosky, L. A. Colaruotolo, R. J. Billings [et al.] // J. Dent. Educ. – 2009. – Vol.73, № 6. – P.656-664.

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.30

УДК 616.831

В.Л. Осаковский, Т.М. Сивцева

## ВИЛЮЙСКИЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ КАК ПЕРВИЧНО-ХРОНИЧЕСКАЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Изложена новая концепция понимания природы вилюйского энцефаломиелита – уникального заболевания этноса саха, как первично-хронической нейродегенеративной патологии, основанная на анализе участия в развитии заболевания членов суперсемейства TNF: лигандов sTRAIL, sTNF $\alpha$  и sCD40L, ключевых игроков важных биологических процессов, включая поддержание гомеостаза клеток ткани с помощью механизмов иммунитета. При первично-хроническом дегенеративном процессе, протекающем чаще всего в субклинической форме, выпадение нейронов, по-видимому, индуцируется с участием лиганда sTRAIL. Другой лиганд sTNF $\alpha$  является участником воспалительного эпизода и фактором индукции некроза нейрона в условиях стресса с развитием воспаления (энцефалита). Повышенное содержание sCD40L, выявленное в плазме крови больных, может выступать как фактор развития микрососудистой патологии, причиной хронической гипоксии, индуцирующей и поддерживающей хронические процессы атрофии ткани головного мозга.

**Ключевые слова:** вилюйский энцефаломиелит, бохоорор, нейродегенерация, суперсемейство TNF, sTRAIL, sTNF $\alpha$ , sCD40L.

The paper presents a new concept of the nature of Viliuisk encephalomyelitis – the unique disease of the Sakha ethnic group as primary chronic neurodegenerative disorder. It is based on an analysis of the participation of TNF superfamily members in the pathogenesis of the disease. The ligands and receptors of TNF superfamily are key players of important biological processes, including the maintenance of tissue cell homeostasis using immunity mechanisms. It is suggested that sTRAIL ligand induce the loss of neurons in the cases of a primary chronic degenerative process. The sTNF $\alpha$  ligand is associated with an inflammatory complication of this disease under conditions of stress and perhaps participates in the neuronal necrosis in the acute stage. Elevated levels of sCD40L, detected in the plasma of patients, may act as a factor of the development of microvascular pathology, the cause of chronic hypoxia, inducing and supporting chronic processes of brain tissue atrophy.

**Keywords:** Viliuisk encephalomyelitis, Bokhooror, neurodegeneration, TNF superfamily, sTRAIL, sTNF $\alpha$ , sCD40L.

**Введение.** «Бохоорор» (в переводе с якутского – скованность) – народное название редкого первично-хронического дегенеративного заболевания центральной нервной системы человека, наблюдаемого среди представителей якутского населения на территории Якутии и известного меди-

цинской науке более 80 лет. В народном названии болезни (бохоорор), заложены основные клинические черты заболевания: трудности в инициации движения, эмоциональная неподвижность, потеря социально-значимых черт отношений в сочетании с проблемами репродуктивной памяти. Фенотипические проявления этой болезни связаны с парезом мышц гортанной области и нарушением двигательных функций, обусловленных поражением пирамидной, экстрапирамидной проводящих путей и мозжечка. Заболевание известно своей эндемичностью,

имеет спорадический характер начала болезни. Групповых случаев заболевания не наблюдается, зато прослеживаются родовые связи [9, 14, 17].

Отличительной чертой, этиологически сближающей болезнь с группой спонгиозных нейродегенераций, является атрофия тканей и отечные явления (спонгиоз) мозга. Атрофия (у 83 % больных) и значительное снижение массы мозга коррелируют с длительностью болезни [1, 8]. Патоморфологические находки указывают на диффузное выпадение нейронов, преимущественно коры головного мозга, мозжеч-

НИЦ Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова: **ОСАКОВСКИЙ Владимир Леонидович** – к.б.н., гл.н.с., iz\_labgene@mail.ru, **СИВЦЕВА Татьяна Михайловна** – к.б.н., с.н.с.

ка и верхних отделов спинного мозга. С другой стороны, у больного при воздействии провоцирующих факторов (сильное переохлаждение, чрезмерные физические и психологические нагрузки) возможен воспалительный эпизод (около 30% больных испытали острый энцефалит), клинически сходный с нейроинфекционными заболеваниями. Именно клиника этого воспалительного эпизода, уникального по своей природе, дала название болезни - виллоуский энцефаломиелит (ВЭ), она подробно изучена и описана П.А. Петровым, А.П. Шаповалом, Л.Г. Гольдфарбом, Р.С. Тазловой и А.И. Владимирцевым [2, 3, 6, 7, 9]. В патоморфологической картине у этих больных на фоне потери нейронов добавляются рассеянные очажки некрозов в паренхиме мозга с воспалительной реакцией в виде инфильтрата в фиброзной оболочке мелких сосудов [33]. Инфекционная природа этого воспаления, несмотря на многолетние попытки, так и не получила своего подтверждения, что наталкивает на мысль о его асептической природе, связанной с врожденной патологией иммунной системы у больных.

Характерной особенностью клиники острой формы ВЭ является потенциальная возможность самоограничения воспалительного процесса (указывает на контролируемый процесс) и перехода в хроническую дегенеративную форму. В последние годы с улучшением социально-бытовых условий воспалительные эпизоды у больных постепенно исчезают, и больше распространена первично хроническая форма заболевания, которая развивается постепенно с возрастом и имеет характер нейродегенеративного заболевания головного и спинного мозга с клиникой, диагностируемой как «бохоорор». Особенностью хронической формы этого заболевания является иммунносупрессия (иммунная толерантность) патогенного мозга. Больные показывают выраженное и устойчивое подавление иммунной системы [3, 4].

Причины и механизмы процессов атрофии ткани мозга, а также индукции контролируемого воспалительного процесса (энцефалита) являются ключевыми вопросами, решение которых позволит раскрыть патогенез заболевания и приблизить разработку терапии болезни. В статье излагается обзор клинических, патоморфологических данных, а также собственных исследований по иммунологии виллоуского энцефаломиелита, на основе ко-

торых предлагается гипотеза патогенеза заболевания.

**Первично-хроническая дегенерация мозга – основа заболевания ВЭ.** В этом разделе рассмотрены типичная клиническая картина и патоморфологические изменения ткани мозга при первично-хроническом заболевании, которому больше соответствует народное определение заболевания «бохоорор». Предполагается, что это состояние энцефалопатии является основой заболевания, которое может осложняться острым воспалительным эпизодом

Начальные симптомы энцефалопатии проявляются как стволовая симптоматика, связанная с нарушением контроля жизненно важных функций. Наиболее частыми жалобами являются головные боли, повышенная утомляемость и боли по телу. Это состояние организма возникает при сбое баланса функций возбуждательных и тормозных нейронных путей, растормаживании возбуждения и нарушении контроля корковыми структурами рефлексов спинного мозга. Затяжной характер растормаживания с чрезмерной возбудимостью нейронов пирамидной системы приводит к истощению этой нейронной цепи (дистрофии нейронов) и необратимым органическим неврологическим изменениям. Первый исследователь этой болезни А.Н. Шаповал отмечает те же жалобы и их устойчивость у больных с развернутой клинической картиной, что указывает на общую природу энцефалопатии и хронической формы заболевания [9]. Астенодепрессивные состояния - характерная черта этих больных. Ранняя инвалидность больных связана с усугублением симптомов спастического пареза и речевого расстройства. Нейровизуализация головного мозга больного выявляет диффузную атрофию, более выраженную в верхнелобных и височных долях и спонгиоз коры больших полушарий.

Патоморфология головного мозга после летального исхода больного показывает далеко зашедшие грубые морфологические изменения ткани мозга - результат наслаивания вторичных деструктивных процессов и потому анализ этих изменений не имеет информационной ценности для выявления исконно начальных причин патогенеза. Первичными морфологическими признаками поражения ткани мозга, принятой консенсусом исследователей, являются гибель нейронов апоптозом без воспаления (выпадение клеток из ткани) и некрозом нейрона

(разрушение и выход содержимого клетки), индуцирующий острую иммунную реакцию, токсичную для соседних здоровых клеток.

У больных с хронической формой, у которых не регистрировалось острое воспалительное начало, констатируются преимущественно дистрофические изменения нейронов коры и их выпадение. Несмотря на отсутствие выраженного воспаления тканей мозга, обнаруживаются единичные очаги микронекроза, окруженные гипертрофическими астроцитами, которые в последующем иницируют корковые очаги спонгиоза [3, 20, 33]. У этих больных воспаление нервной паренхимы протекает в субклинической форме, это неустойчивое состояние мозга стабилизируется защитными механизмами головного мозга.

В отличие от них у больных с острым воспалительным началом (энцефалитом) обнаруживается выраженное высывание многочисленных микронекрозов, преимущественно в сером веществе коры головного мозга с активной иммунной реакцией. При этом дегенеративные процессы паренхимы мозга вне очага воспаления очень выражены и протекают в форме тяжелых дистрофических изменений нейронов, их выпадения и формирования полостей в ткани мозга. Для больного с астенодепрессивным состоянием экстремальный стресс является причиной срыва субклинической формы нейродегенерации и провоцирования острого энцефалита, осложняющего первичное дегенеративное течение болезни.

**Патофизиологическая роль семейства TNF-рецепторов и лигандов.** Одной из важных систем в поддержании гомеостаза здоровой ткани органа и формирования защитного иммунного ответа является суперсемейство TNF-рецепторов и их лигандов [10, 15, 18]. Члены суперсемейства TNF чаще всего экспрессируются на иммунных клетках, которые осуществляют мониторинг клеток ткани и специфически выявляют патогенные клетки (иммунные и другие клетки ткани). Реализация трех фенотипических проявлений клетки мишени: выживание клетки, апоптоз (механизм самоуничтожения клетки мишени) или некроптоз (регулируемый некроз), является результатом индукции биохимических сигналов путем взаимодействия лиганда и рецептора [12]. Выживание проблемной клетки мишени поддерживается индукцией экспрессии генов защиты от апоптоза и противовоспалитель-

тельных цитокинов. Запуск механизма уничтожения клетки осуществляется взаимодействием рецепторов (R) и лигандов (L) TNF-семейства. Наиболее известны системы L- R из семейства TNF, участвующие в этих процессах: TNF $\alpha$ , Fas, TRAIL, CD40.

Белковые рецепторы членов семейства, кроме CD40, имеют участок (домен), индуцирующий активацию механизма апоптоза клетки. Рецептор CD40 способен активировать процесс генерации токсических Т-клеток (CD8+) и также индуцировать апоптоз [13]. Если клетка-мишень подвергнута необратимым деструктивным изменениям, лиганд TNF $\alpha$  индуцирует формирование в цитоплазме токсического белкового комплекса, осуществляющего апоптоз. Шоковый стресс клетки мишени вызывает внутриклеточную активацию альтернативного механизма уничтожения клетки – программируемый некроптоз. В процессе некроптоза формируются специфические поры мембраны клетки, обеспечивающие утечку содержимого клетки и самоиндукцию токсического иммунного ответа и гибели клетки. Запуск этих механизмов зависит от состояния другой важной системы, одним из центральных компонентов которого является белок гена p53, осуществляющий общий контроль здоровья клеток ткани и его генома [25]. Многочисленные сигнальные пути (вне и внутри клеток) отслеживают состояние клеток и в случае возникновения патофизиологического кризиса клетки (неустойчивость генома или опасных метаболических изменений, возникающих при стрессе) вызывают активацию белка p53, который индуцирует уничтожение патогенных клеток.

Мембран-связанные лиганды или их рецепторы могут отщепляться и в растворимой форме участвовать в реакциях неспецифического иммунного ответа [32] с развитием патофизиологического процесса организма. Повышенные концентрации в циркулирующей крови растворимых форм L, R (sTNF $\alpha$ , sFas, sTRAIL, sCD40L, sCD40) могут быть индикатором развития этого процесса.

**Лабораторные исследования TNF $\alpha$ , Fas, TRAIL, CD40 больных при ВЭ.** Результаты наших исследований показывают, что уровни значений sTNF $\alpha$ , sFas, sTRAIL в периферической крови больных хроническим ВЭ не отличаются от здоровых лиц. Выявлено участие sTNF $\alpha$  в развитии воспалительного эпизода (энцефалита) среди больных (индикатор - интратекальный синтез IgG). Больные без воспаления

показывают двукратный низкий уровень sTNF $\alpha$  в крови, что свидетельствует об отсутствии у них иммунного ответа с участием sTNF $\alpha$ . После иммуносупрессии воспаления уровень sTNF $\alpha$  в крови снижается с продолжительностью хронического течения болезни. Остаточная активность sTNF $\alpha$  проследживается и в спинномозговой жидкости (СМЖ).

В отличие от вышеуказанных лигандов больные хронической формы демонстрируют повышенное содержание sCD40 и sCD40L в периферической крови. При этом лиганд sCD40L на несколько порядков превышает содержание рецептора sCD40 как крови, так и СМЖ. Высокий уровень sCD40L, не уравновешенный растворимым рецептором CD40 в циркулирующей крови, способен индуцировать патофизиологические процессы в организме.

Содержание sTNF $\alpha$ , sFas в СМЖ низкое. В отличие от них уровень sTRAIL в СМЖ больных может быть повышен. Анализ роли исследованных лигандов в патогенезе выявляет участие только лигандов sTNF $\alpha$  и sTRAIL. Как показано, лиганд sTNF $\alpha$  является фактором индукции некроза нейрона с развитием воспаления (энцефалита) и участником воспалительного эпизода. Лиганд sTRAIL, по-видимому, нужно рассматривать как фактор, индуцирующий апоптоз (выпадение нейронов) при первично-хроническом дегенеративном процессе [16, 31].

Самоограничивающийся характер воспаления при заболевании указывает на индукцию иммуносупрессии и протекание некротических процессов механизмом регулируемого некроза. Каков механизм? Одно из возможных объяснений основывается на участии в этом процессе лиганда sCD40L. Показано участие sCD40L в иммуносупрессии иммунных клеток циркулирующей периферической крови. Лиганд sCD40L индуцирует пролиферацию супрессорных клеток (Treg) и миелоидных супрессорных клеток (MDSC), секрецию ими иммуносупрессивных цитокинов и ингибирование активации моноцитов и Т-клеток [27]. Возможно, лиганд sCD40L является фактором индукции процесса самоограничения воспалительного эпизода. В эпизодах острого воспаления головного мозга активность иммунных Т-клеток также может быть заблокирована воспалительным рефлексом через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему секрецией глюкокортикоида [30]. Эти факты объясняют иммунную толерантность патогенного мозга больного

хронической формой. Как ранее было описано, больные показывают выраженное и стойкое угнетение иммунной системы с характерным иммунным статусом.

Известно, что основным продуцентом sCD40L в периферической крови являются тромбоциты [22, 28]. Показано, что кровь больных хроническим ВЭ характеризуется высоким содержанием тромбоцитов [5], которые могут быть источником sCD40L. Тромбоциты поддерживают целостность эндотелиального слоя микрососудов, контролируют внутрисосудистый иммунитет, являясь активными участниками иммунного ответа. Секреция sCD40L и воспалительных цитокинов тромбоцитами индуцирует экспрессию мембранных рецепторов (интегрины) иммунных и эндотелиальных клеток микрососудов, что позволяет связывать иммуноактивные клетки с внеклеточным матриксом и клетками эндотелия и провоцировать микрососудистую патологию. Показано участие sCD40L в повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера [24]. Небольшой размер молекул sCD40L способствует проникновению их в паренхиму головного мозга, индукции гипертрофии астроцитов, ограничивающих некротический очаг воспаления, глиолизу и в целом нарушению трофической функции, ухудшению доступа в ткани мозга кислорода. Развивающаяся микрососудистая патология может быть причиной хронической гипоксии, индуцирующей и поддерживающей хронические процессы апоптоза ткани головного мозга. Не исключается, что тромбоциты, хронически секретирующие sCD40L в циркулирующую кровь, могут быть основным фактором в патогенезе первично-хронического ВЭ.

Высокое содержание sCD40L в крови наблюдается при таких заболеваниях, как атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, системная красная волчанка и др. [19, 26]. Также известны нейродегенеративные болезни с повышенным уровнем sCD40L в крови (рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и др.) [24, 29]. Различные нозологии могут быть связаны с разной чувствительностью органов к циркулирующему sCD40L. В нашем случае избирательность патологии головного мозга при первично-хроническом ВЭ может быть связана с врожденной высокой чувствительностью микроциркуляторной системы паренхимы мозга к повышенному содержанию sCD40L в циркулирующей крови. Чувствительность к sCD40L головного мозга больных

может быть связана с избирательной постоянной экспрессией и/или большей плотностью рецепторов в клетках эндотелия микрососудистой системы паренхимы мозга. Молекулярная природа чувствительности паренхимы мозга при этой болезни остается нераскрытой.

**Вопросы терапии.** Лиганды TNF-семейства в настоящее время являются предметом большого внимания исследователей как перспективные инструменты для уничтожения патогенных и токсичных клеток, в том числе онкогенных. Ведутся интенсивные лабораторные исследования для разработки инновационных методов лечения с использованием этих лигандов. Например, на животных моделях ведутся разработки метода по снижению содержания или блокирования действия sCD40L лиганда в циркулирующей крови и преclinical испытания при атеросклерозе, системной красной волчанке и других заболеваниях [11, 21, 23]. Использование этих разработок в фармакотерапии данного заболевания может быть одним из перспективных подходов лечения болезни.

**Заключение.** Анализ участия членов семейства TNF в патогенезе ВЭ позволяет по-новому рассмотреть природу этого уникального заболевания этноса саха. Члены этого семейства являются ключевыми игроками важных биологических процессов жизни клетки, включая поддержание гомеостаза клеток ткани с помощью механизмов иммунитета. В нашем случае процессы атрофии ткани мозга связаны с участием лигандов sTRAIL и sTNF $\alpha$ . При первично-хроническом дегенеративном процессе, протекающем чаще всего в субклинической форме, выпадение нейронов, по-видимому, индуцируется с участием лиганда sTRAIL. В условиях стресса (сильное переохлаждение, чрезмерные физические и психологические нагрузки) больные с первично-хронической дегенерацией могут подвергнуться острому воспалению, клинически проявляющемуся как острая форма вилюйского энцефаломиелимита с продолжительной лихорадкой, сильной головной болью, нарушением сознания, воспалительными изменениями в ликворе. В этом случае в развитии воспаления в головном мозге участвует лиганд sTNF $\alpha$ , являясь одновременно фактором индукции некроза нейронов. У больных хронической формой, выживших после острого периода, уровень этого лиганда со временем падает.

Уровень другого лиганда этого семейства sCD40L статистически значимо повышен в крови больных. Предполагается, что он может являться фактором развития микрососудистой патологии, причиной хронической гипоксии, индуцирующей и поддерживающей хронические процессы атрофии ткани головного мозга. Ранее исследователи А.Н. Шаповал [9], А.П. Савинов [8], С.А. McLean [33] придерживались гипотезы первичности поражения нейронов на основании отсутствия воспаления паренхимы мозга у первично хронических больных, а также топографической разобщенности очажков некроза и инфильтратов фиброзной оболочки сосудов паренхимы мозга больных с воспалительным эпизодом. Другие авторы, А.П. Авцын и А.А. Жаворонков [1], указывали на важную роль ангиопатии при медленно развивающейся редукции микроциркуляторного русла при хронической форме болезни. На основании собственных исследований по патоморфологии заболевания Ф. Икута считал ангиопатию первичной [20]. Результаты последних исследований более всего согласуются с последней позицией.

Дальнейшее изучение молекулярных механизмов поддержания иммунологического гомеостаза и его нарушения при патологических процессах в мозге может помочь в раскрытии этиологии и патогенеза этого уникального заболевания, а также в разработке новых подходов к терапии нейродегенеративных заболеваний.

*Работа выполнена в рамках госзадания Министерства науки и высшего образования РФ (проект FSRG-2017-0016 "Клинико-генетические аспекты заболеваний характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях").*

## Литература

1. Авцын А.П. Новые данные к эпидемиологии и морфологии вилюйского энцефаломиелимита / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков // Архив патологии. – 1994. – Т. 56, №4. – С. 39-44.
2. Avtsyn A.P. New data on the epidemiology and morphology of Viliuisk encephalomyelitis / A.P. Avtsyn, A.A. Zhavaronkov // Pathology Archive. – 1994. – V. 56. – №4. – p.39-44.
3. Гольдфарб Л.Г. Вилюйский энцефаломиелит / Гольдфарб Л.Г., Владимирцев В.А., Ренвик Н., Платонов Ф.А. – Новосибирск: Изд. дом Сибирского отд. РАН, 2014. – 242 с.
4. Goldfarb L.G. Viliuisk encephalomyelitis / L.G. Goldfarb, V.A. Vladimirtsev, N.M. Renwick, F.A. Platonov. – Novosibirsk: Publishing house of the Siberian Branch RAS, 2014. – 242 p.
5. Владимирцев А.И. Клинико-эпидемиологические наблюдения в очагах вилюйского

энцефалита: дис. ... канд. мед. наук / А.И. Владимирцев. – 1985.

Vladimirtsev A.I. Clinical and epidemiological observations in foci of Vilyui encephalitis: Diss. Cand. Med. Science / A.I. Vladimirtsev. – 1985.

4. Осаковский В.Л. Иммунопатология вилюйского энцефаломиелимита / В.Л. Осаковский, Т.М. Сивцева // Нейроиммунология. – 2012. – 3-4. – С.22-27.

Osakovsky V.L. Immunopathology of Viliuisk encephalomyelitis / V.L. Osakovsky, T.M. Sivtseva // Neuroimmunology. – 2012. – 3-4. – P. 22-27.

5. Особенности картины крови больных вилюйским энцефаломиелитом / Л.П. Сизикова, А.А. Дадаева, Е.Л. Субботина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – N.3. – С. 47-50.

Features of a picture of blood of patients with the Viliuisk encephalomyelitis / L.P. Sizikova, A.A. Dadaeva, E.L. Subbotina [et.al.] // Siberian Medical Journal. – 2008. – №3. – p. 47-50.

6. Петров П.А. Вилюйский энцефалит / П.А. Петров // Невропатология и психиатрия. – 1958. – С. 669-674.

Petrov P.A. Viliuisk encephalitis / P.A. Petrov // Neuropathology and psychiatry. – 1958. – p. 669-674.

7. Тазлова Р.С. Психические нарушения при типичных формах вилюйского энцефалита (энцефаломиелимита) / Р.С. Тазлова. – Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1982. – 196 с.

Tazlova R.S. Mental disorders in typical forms of Viliuisk encephalitis (encephalomyelitis) / R.S. Tazlova. – Irkutsk: Irkutsk University Publishing House. – 1982. – 196 p.

8. Характеристика патоморфологического процесса в центральной нервной системе при вилюйском энцефаломиелите: отчет о законченной исслед. работе / А.П. Савинов, Г.Л. Зубри, И.А. Робинзон – 1973.

Characteristics of the pathomorphological process of the central nervous system in Viliuisk encephalomyelitis: report on the completed research work / A.P. Savinov, G.L. Zubri, I.A. Robinson. – 1973.

9. Шаповал А.Н. Вилюйский энцефалит / А.Н. Шаповал. – Якутск, 1959. – 154 с.

Shapoval A.N. Viliuisk encephalitis / A.N. Shapoval. – Yakutsk, 1959. – 154 p.

10. Bremer E. Targeting of the tumor necrosis factor receptor superfamily for cancer immunotherapy / E. Bremer // ISRN Oncol. – 2013. – 2013. – Article ID 371854, 25 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/371854>

11. CDP7657, an anti-CD40L antibody lacking an Fc domain, inhibits CD40L – dependent immune responses without thrombotic complications: an in vivo study / A. Shock, L. Burkly, I. Wakefield, [et. al.] // Arthritis Res. Ther. – 2015. – 17. – 234. doi: 10.1186/s13075-015-0757-4.

12. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy / V. Nikolettou, M. Markaki, K. Palikaras, N. Tavernarakis // Biochimica et Biophysica Acta. – 2013. – 1833(12). – P. 3448-3459. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.001.

13. Elmetwali T. CD40 ligand-induced carcinoma cell death: a balance between activation of TNFR-associated factor (TRAF) 3-dependent death signals and suppression of TRAF6-dependent survival signals / T.Elmetwali, LS Young, DH Palmer // J. immunol. – 2010. – 184. – P. 1111-1120. doi: 10.4049/jimmunol.0900528.

14. Goldfarb L.G. Viliuisk encephalomyelitis in the Yakut people of Siberia / L.G. Goldfarb, D.C. Gajdusek // Brain. – 1992. – 115. – P. 961-78. doi: 10.1093/brain/115.4.961

15. Hehlgans T. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis fac-

tor receptor superfamily: Players, rules and the games / T. Hehlmann, K. Pfeffer // *Immunology*. – 2005. – 115. – P. 1-20. doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02143.x

16. Human brain-cell death induced by TNF related apoptosis- induced ligand (Trail). / R. Nitsch, I. Bechmann, RA Deisz, [et al.] // *Lancet*. – 2000. – 356. – P.827-82. doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02659-3

17. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgG in patients with Viliuisk encephalomyelitis: The relationship between oligoclonal bands and clinical features / T.M. Sivtseva, V.A. Vladimirtsev, R.S. Nikitina [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2018. – 384. – P. 84–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.030>

18. Locksley RM. The TNF and TNF receptor superfamilies, / RM. Locksley, N. Killeen, MJ. Leonardo // *Cell*. – 2001. – 104 (4). – P. 487-501. doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00237-9.

19. Michel N.A. CD40L and Its Receptors in Atherothrombosis – An Update /N.A. Michel, A. Zirlik, D. Wolf // *Front. Cardiovasc. Med*. – 2017. – 4. doi:10.3389/fcvm.2017.00040.

20. Multiple minute infarcts due to occlusion of CNS perforating arteries in viliuisk encephalitis: histological resemblance to NeuroBchet disease / F. Ikuta, S. Takeda [et al.] // *Abstracts XIII International Congress of neuropathology*. – Perth; Melbourne, 1997.

21. Pharmacokinetics/dynamics of 5c8, a

monoclonal antibody to CD154 (CD40 ligand) suppression of an immune response in monkeys / J.V. Gobburu, C. Tenhoor, M.C. Rogge [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. – 1998. – 286. – P. 925-930.

22. Platelet CD40L induces activation astrocytes and microglia in hypertension / SA. Bhat, R. Goel, R. Shukla, K. Hanif // *Brain Behav. Immun*. – 2016. – v.59. – P. 173-189. doi: 10.1016/j.bbi.2016.09.021.

23. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling / F. Mach, U. Schonbeck, G.K. Sukhova, [et al.] // *Nature*. – 1998. – 394. – P. 200-203.

24. Soluble CD40 ligand contributes to blood – brain barrier breakdown and central nervous system inflammation in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder / H. Masuda, M. Mori, T. Uchida, [et al.] // *J. Neuroimmunol*. – 2017. – 305. – P. 102–107. doi:10.1016/j.jneuroim.2017.01.024.

25. Targeting the p53 pathway of apoptosis / J.D. Amaral, J.M. Xavier, C.J. Steer, C.M. Rodrigues // *Curr Pharm Des*. – 2010. – 16(22). – 2493-503. doi: 10.2174/138161210791959818

26. The association between impaired glucose tolerance and soluble CD40 ligand : a 15-year prospective cohort study / H. Linna, K. Suija, U.R.K. Herzog [et al.] // *Aging Clin Exp. Res*. – 2016. –28. – 1243–1249. doi:10.1007/s40520-015-0524-z.

27. The role of soluble CD40L in immunosuppression. / J. Schlom, C. Jochems, J.L. Gulley, J. Huang// *Oncoimmunology*. – 2013. - 2. - e22546. <http://dx.doi.org/10.4161/onco.22546>

28. The signaling role of CD40L in platelet biology and in platelet component transfusion / C. Aloui, A. Prigent, C. Sut // *Int.J.Mol.Sci*. – 2014. - v.15 (12). - P. 22342-22364. doi: 10.3390/ijms151222342.

29. TNF-related apoptosis-inducing ligand level in Alzheimer disease / S. Genc, MY. Egrilmez, E. Yaka, et al. // *Neurol Sci*. – 2009. - Jun; 30(3). – P. 263-267. doi: 10.1007/s10072-009-0047-5.

30. Tracey K.J. Reflex control of immunity // K.J. Tracey // *Nat. Rev.Immunol*. – 2009. - 9(6). – P. 418-428. doi: 10.1038/nri2566.

31. Trail-induced apoptosis between tumor therapy and immunopathology / N. Corazza, D. Kassahn, S. Jakob, [et al.] // *Annals of the New York Academy of sciences*. – 2009. – 1171. – P. 50-58. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04905.x.

32. van Kooten C. CD40-CD40 ligand / C. van Kooten, J. Banchereau // *J Leukoc Biol*. – 2000. – 67. – P. 2–17. <https://doi.org/10.1002/jlb.67.1.2>

33. Viliuisk encephalomyelitis — review of the spectrum of pathological changes / C.A. McLean, C.L. Masters, V.A. Vladimirtsev, [et al.] // *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. – 1997. – 23. –P. 212–217. DOI: 10.1111/j.1365-2990.1997.tb01204.x

М.И. Томский, Р.З. Алексеев, Н.А. Стручков, К.Р. Нифонтов, В.С. Фомина, В.А. Иванов, А.С. Андреев

## ВЛИЯНИЕ НИЗКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ КРАЙНЕГО СЕВЕРА НА ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.31

УДК 619:616-07

Проведены экспериментальные исследования температуры тела свиней при естественной гипотермии в условиях натурального эксперимента. Представлены графики изменения температуры на различных участках тела с течением времени. Разрешение биоэтической комиссии имеется.

**Ключевые слова:** свинья, гипотермия, термометрия, низкие температуры, холодовая травма, обморожение.

We have carried out experimental studies of the temperature of the pig under natural hypothermia under conditions of a full-scale experiment. Graphs of temperature changes in various parts of the body over time are presented. The permission of the bioethical commission is available.

**Keywords:** pig, hypothermia, thermometry, low temperatures, cold injury, frostbite.

**ТОМСКИЙ Михаил Иннокентьевич** – д.м.н., проф., гл. врач ГБУ «Республиканский детский туберкулезный санаторий им. Т.П. Дмитриевой», [ogus@list.ru](mailto:ogus@list.ru); **АЛЕКСЕЕВ Рево Захарович** – д.м.н., проф., с.н.с. ЯНЦ КМП, [arzrevo@mail.ru](mailto:arzrevo@mail.ru); **СТРУЧКОВ Николай Афанасьевич** – к.в.н., зав. кафедрой Якутской ГСХА, [struchkovnik@mail.ru](mailto:struchkovnik@mail.ru); **НИФОНТОВ Константин Револьевич** – к.в.н., доцент Якутской ГСХА, [kosnif@yandex.ru](mailto:kosnif@yandex.ru); **ФОМИНА Валерия Симоновна** – врач анестезиолог-реаниматолог РБ №1 – НЦМ, [fomina.valeria.89@mail.ru](mailto:fomina.valeria.89@mail.ru); **ИВАНОВ Василий Алексеевич** – д.т.н., в.н.с. Ин-та физ.-технич. проблем Севера им. В.П. Ларионова СО РАН, [v.ivanov49@mail.ru](mailto:v.ivanov49@mail.ru); **АНДРЕЕВ Александр Семёнович** – вед. инженер ИФТПС им. В.П. Ларионова СО РАН, [asandreev92@mail.ru](mailto:asandreev92@mail.ru).

**Введение.** И.М. Сеченов, русский физиолог и просветитель, писал: «Организм без внешней среды, поддерживающей его существование, невозможен, поэтому в научное определение организма должна входить и среда, влияющая на него». Одним из факторов внешнего мира, влияющих на организм человека, является низкая температура окружающей среды. Россия в силу своего географического расположения является самой холодной страной в мире. Якутия в России является самым экстремально холодным регионом. На Крайнем Севере России лета практически не бывает – девять месяцев в году снежные бураны. Средняя температура

наиболее холодного месяца в с. Оймякон – 50 °С.

Относительно большая распространенность гибели людей от воздействия холода в Якутии давно перестала быть сугубо судебно-медицинской проблемой, приобретая в настоящее время важную социально-экономическую составляющую, служа неким мерилом социального благополучия наших граждан. В мировой медицинской литературе нет источника, из которого можно было бы заимствовать эпидемиологическую характеристику смерти от воздействия холода. В Якутии ежегодно погибают от воздействия холода 180-200 чел., из них в г. Якутске – 80-90. В Великобритании ежегодно от хо-

лодовой травмы гибнет около 300 чел., США в среднем 754 чел., РФ – в среднем 12041 чел. В Москве наименьшее число погибших от холодовой травмы составляет 48 (1991 г.), наибольшее число – 1261 (2002 г.). Из анализа видно, как ошибочна та мысль, что гибель людей от действия низкой температуры встречается исключительно в холодное время года [1]. Также неверно утверждение, что жертвами холода являются только социально неадаптированные личности. Температура тела человека, при которой наступает смерть, непостоянна и зависит от возраста, наличия сопутствующих заболеваний и многих других факторов.

Представления об однородном реагировании всего тела на термические раздражения поколебал И.П. Павлов в своей статье об иннервации поджелудочной железы еще в 1888 г., высказав мысль о различии в едином организме высших млекопитающих гомойотермной и пойкилотермной составляющих. Он писал: «Можно с правом органы теплокровного животного делить на две группы: органы с постоянной температурой и органы с меняющейся температурой, спускающейся иногда гораздо ниже уровня внутренней. Не может не быть физиологической разницы между тканями внутренних полостей, которые представляют дневное температурное колебание самое большое в 1 градус, и тканями и органами кожи, температура которых может колебаться безнаказанно в пределах 10-20 и более градусов. Следовательно, теплокровное животное можно представить себе как бы состоящим из двух половин: собственно теплокровной и холоднокровной» [2].

На сегодняшний день можно считать установленным, что тепловая схема тела человека состоит из «ядра» («гомойотермная сердцевина»), включающего в свой состав головной мозг, внутренние органы грудной и брюшной полостей, и «оболочки» («пойкилотермный поверхностный слой»), состоящей из кожи, подкожной основы и поверхностных мышц.

«Смертельно» низкая температура может быть различной для разных людей. В качестве общей схемы можно принять следующую: снижение температуры до 25 °С весьма опасно; до 20 °С влечет практически необратимые последствия; температуру тела в прямой кишке, равную 17-20 °С, можно считать безусловно смертельной. По некоторым данным, смертельная величина гипотермии для человека составляет 22-25 °С. Считается, что при

температуре тела 24 °С у человека еще возможно оживление, а при температуре около 20 °С смерть от общего охлаждения становится неизбежной. По нашим данным, при температуре внутри желудка 27 °С специально закаленный пловец смог переплыть Берингов пролив [3]. Снижение температуры тела – один из основных характерных признаков последовательного развития холодовой травмы.

**Цель:** исследование изменения температуры в «ядре» и «оболочке» свиней при получении гипотермии в условиях натурального эксперимента.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена с января по февраль 2019 г. на базе факультета ветеринарной медицины ЯГСХА. Нами были смоделированы условия получения естественной глубокой гипотермии на животных при температуре около – 40 °С.

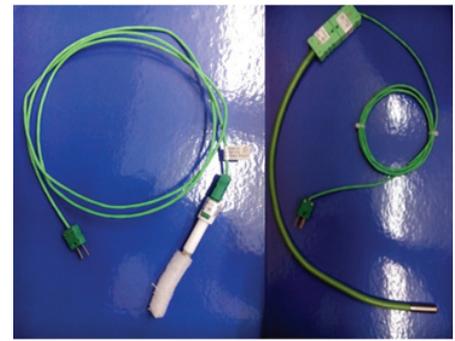
Опыты проводили на клинически здоровых свиньях, полученных из Хаттасского свиноплеменника в возрасте 2-3 мес. Всего было 3 свиньи массой тела от 11 до 25 кг. С целью ограничения подвижности и фиксации животных в начале эксперимента проводили нейроплегию (нейролептик ксила 0,2% 0,5 мл и дроперидол 0,5 мл). Далее для моделирования состояния алкогольного опьянения применяли этиловый спирт внутрь в дозе 5-6 мл/кг живого веса. Животные были зафиксированы и помещены на улице при температуре окружающей среды – 37 ...– 42 °С.

Экспериментальную работу осуществляли согласно этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях № 123 от 18 марта 1986 г. (г. Страсбург), и приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Разрешение биоэтической комиссии ЯНЦ КМП имеется.

Для данного исследования использовались следующие измерительные приборы:

1. Для выявления изменений температуры, особенно мышечной, использовали игольчатые термопары хромель-алюмель тип К, которые вводили на глубину от 0,5 до 1 см в области пятки и запястья свиньи (рис. 1). Диапазон температур от – 40 до 200 °С.

2. Для определения температуры в толстом кишечнике использовалась ректальная термопара хромель-алюмель тип К.



**Рис. 1.** а – игольчатая термопара для установления внутримышечной температуры; б – ректальная термопара для установления температуры в толстом кишечнике

3. Для измерения поверхностной температуры использовалась термопара наружного применения хромель-алюмель тип К.

Для визуализации показаний температуры с термопар в качестве контроллера использовали прецизионный преобразователь сигналов «Теркон» производства ООО «Термэкс» (рис.2). Прибор имеет два входных канала, на которых он производит измерение сопротивления подключенного термометра сопротивления или ЭДС подключенной термопары, после чего вычисляет температуру по заданной функции преобразования. Поставляемый вместе с преобразователем коммутатор «Теркон-К» позволяет расширить количество входных каналов до 16.



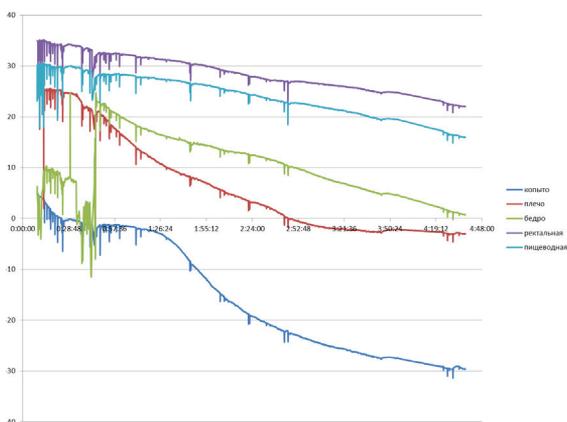
**Рис. 2.** Преобразователь сигналов «ТЕР-КОН»

Измерение сигналов напряжения с термопар производится методом сравнения с опорным напряжением, встроенным в прибор. Измерение сопротивлений терморезисторов производится методом сравнения с эталонным сопротивлением, подключенным после-

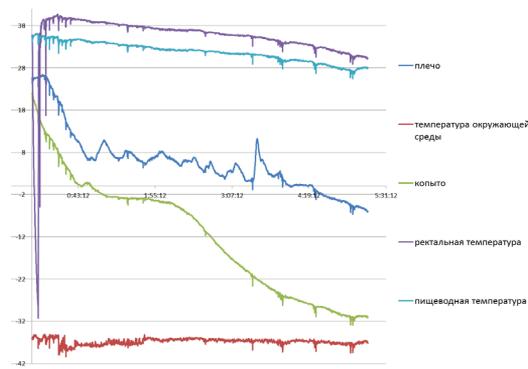
довательно с датчиком. Встроенный аналогово-цифровой преобразователь конвертирует результат сравнения в цифровой код. Далее микропроцессор преобразует цифровой код в значение температуры. Полученный результат выводится на цифровом табло и отправляется в персональный компьютер посредством интерфейса RS-232 в виде строки, в которой последовательно указан канал, измеренное значение и единица измерения. В комплекте с преобразователем поставляется программное приложение для работы в среде Windows. Программа принимает данные, отправленные преобразователем через интерфейс RS-232 на компьютер, и выводит полученные данные в виде графиков и таблицы.

**Результаты.** На рис. 3-7 приведены данные о температуре тела свиней при гипотермии в цикле «охлаждение-согревание». Нами была произведена техника селективной антеградной церебральной перфузии с помощью аппарата искусственного кровообращения (АИК) со скоростью перфузии 8 мл/мин/масса тела с постепенным согреванием перфузата (поддержание температурного градиента менее 5 °С). Для перфузии были установлены после стернотомии аортальная канюля в корень аорты и венозная канюля в краниальную полую вену. Гепаринизация производилась из расчёта 3 мг/кг. Согревание перфузата через АИК производилось с поддержанием температурного градиента менее 5 °С.

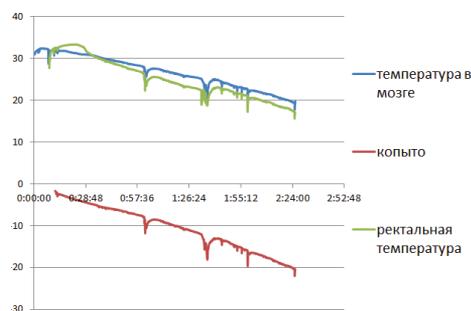
**Выводы.** В результате наших экспериментов можно установить, что температура в «оболочке» минусовая, а в области «ядра» плюсовая. Опыты с животными дали возможность установить ряд факторов, затрудняющих процесс восстановления жизненных функций головного мозга. Так, после длительного воздействия низкой тем-



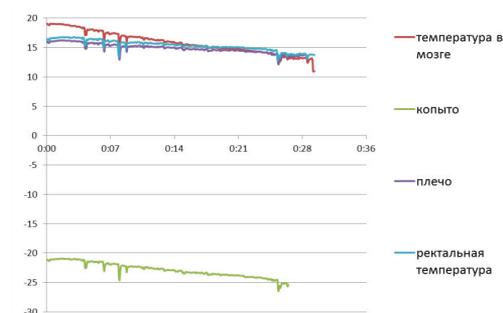
**Рис.3.** Свинья №1 весом 11кг от 18.01.2019. Температура внутренних органов свиньи в период гипотермии при температуре окружающей среды -42 °С



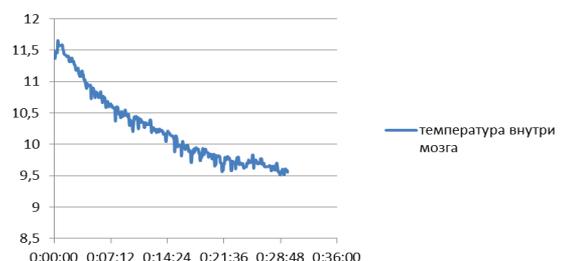
**Рис. 4.** Свинья №2 весом 25 кг от 31.01.2019. Температура внутренних органов свиньи в период гипотермии



**Рис. 5.** Свинья №3 весом 12 кг от 01.02.2019. Температура внутренних органов свиньи в период гипотермии при температуре окружающей среды -37 °С



**Рис. 6.** Мониторинг температуры тела после остановки сердца



**Рис. 7.** Измерение температуры около головного мозга свиньи после занесения тела в теплое помещение

пературы согревание сердца не дало результатов согревания головного мозга по малому кругу. Также невозможно установление времени, когда можно запустить обратный механизм восстановления работы головного мозга. Исследования по данной проблеме «оживления» будут продолжены.

*Работа проведена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Региональные особенности биохимических и иммунологических показателей у коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия) в норме и патологии».*

## Литература

1. Алексеев Р.З. Врачебная помощь при отморожениях в дореактивном периоде и общем охлаждении организма / Р.З. Алексеев, Г.Н. Никулина // Информ. письмо. – Якутск, 2004.

Alekseev R.Z. Medical assistance at freezing injuries in the prereactive period and the general cooling of an organism / R.Z. Alekseev, G.N. Nikulina // The Information letter. – Yakutsk, 2004.

2. Изучение биоэлектрических показателей функции головного мозга и сердечно-сосудистой деятельности организма животных при естественной гипотермии в условиях эксперимента в Якутии / М.И. Томский, К.Р. Нифонтов, Р.З. Алексеев [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – №. 2(62). – С. 9-11.

Studying of bioelectric indicators of function of a brain and cardiovascular activity at a natural hypothermia at temperatures - 40 °С and below in the conditions of Yakutia on experimental model of a pig / M.I. Tomskey, K.R. Nifontov, R.Z. Alekseev [et al.] // Yakut medical journal. – 2018. – №. 2(62). – С. 9-11.

3. Мониторинг температуры пловцов-экстремалов при заплыве через Берингов пролив / М.И. Томский, М.П. Лебедев, К.Н. Большев [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. – №. 1(57). – С. 52-54.

Monitoring of the swimmers' body temperature during a swim across the Bering Strait / M.I. Tomskey, M.P. Lebedev, K.N. Bolshev [et al.] // Yakut medical journal. – 2017. – №. 1(57). – P. 52-54.

Т.В. Шушпанова, А.И. Мандель, Н.А. Бохан, И.О. Бадырғы,  
Т.П. Новожеева, Е.Д. Счастныи, А.В. Солонский,  
Н.Ф. Грущенко, В.В. Удут, О.В. Шушпанова, Е.В. Маркова,  
Е.М. Князева

## РОЛЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ПОПУЛЯЦИ- ЯХ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.32

УДК 616.89-008.441.13:616-054:574.2:  
615.2

С использованием интегрированных подходов – клиническо-динамического и клинико-биологического, проводились исследования по изучению расстройств, вызванных употреблением алкоголя у лиц различной этнической принадлежности. Установлено, что течение алкогольной зависимости у представителей тувинского этноса приобретает высокопрогредиентный характер, что свидетельствует о большей уязвимости представителей коренного тувинского этноса к воздействию алкоголя. Индекс соотношения кортизол/прогестерон в крови обследуемых больных алкоголизмом русской национальности почти вдвое превышает индекс в крови обследуемых здоровых доноров, у пациентов тувинской этнической принадлежности почти в пять раз превышает индекс здоровых обследуемых лиц. Используемая в исследовании психофармакотерапия является патогенетически направленной и повышает эффективность лечения, препятствует развитию рецидива и прогрессивной динамике алкогольной зависимости, что является особенно важным для экологии человека в тувинском этносе и, возможно, других популяций коренных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока.

**Ключевые слова:** экология, этнос, алкоголь, зависимость, фармакотерапия, эндокринные факторы, гормон.

Using integrated clinical-dynamic and clinical-biological approaches, disorders caused by alcohol consumption in people of different ethnic origins were under study. It has been established that the course of alcohol addiction in the representatives of the Tuvan ethnic group acquires a highly progredient character, which testifies to the greater vulnerability of the representatives of the indigenous Tuvan ethnic group to the effects of alcohol. The index of the ratio of cortisol/progesterone in the blood of Russian alcoholism patients under investigation is almost twice as high as the index in the blood of healthy donors under investigation, while that of Tuvinians is almost five times as high as the index of healthy individuals under investigation. The psychopharmacotherapy used in the study is pathogenetically directed and increases the effectiveness of treatment, prevents the development of relapse and progredient dynamics of alcohol dependence, which is particularly important for the ecology of the person in the Tuvan ethnic group and, possibly, other populations of indigenous peoples of the North, Siberia and the Far East.

**Keywords:** ecology, ethnos, alcohol, dependence, pharmacotherapy, endocrine factors, hormone.

**Введение.** В последние десятилетия значительное внимание уделяет-

Томский национальный исследовательский МЦ РАН, НИИ психич. здоровья: **ШУШПАНОВА Тамара Владимировна** – к.м.н., в.н.с., shush59@mail.ru, **МАНДЕЛЬ Анна Исаевна** – д.м.н., проф., в.н.с., **БОХАН Николай Александрович** – д.м.н., проф., акад. РАН, зав. отделением, **НОВОЖЕЕВА Татьяна Петровна** – д.м.н., с.н.с., **СЧАСТНЫЙ Евгений Дмитриевич** – д.м.н., проф., в.н.с., **СОЛОНСКИЙ Анатолий Владимирович** – д.м.н., в.н.с.; Томский НИМЦ РАН, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга: **ГРУЩЕНКО Наталья Федоровна** – аспирант, **УДУТ Владимир Васильевич** – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. лаб.; **БАДЫРҒЫ Ирина Опанасовна** – гл. врач ГБУЗ Республики Тыва «Республиканский наркологический диспансер» (Кызыл); **ШУШПАНОВА Ольга Владимировна** – н.с. Научного центра психического здоровья (Москва); **МАРКОВА Евгения Валерьевна** – д.м.н., зав. лаб. НИИ фундаментальной и клинической иммунологии (Новосибирск); **КНЯЗЕВА Елена Михайловна** – к.х.н., доцент Национального исследовательского Томского политех. ун-та» (Томск).

ся проблеме потребления алкоголя и формированию алкогольной зависимости среди коренных этнических популяций народов Севера, Сибири и Дальнего Востока. Традиционные сообщества коренных северян в своей истории существования выработали специфические формы практики психотерапевтической коррекции – праздники и ритуалы, связанные с шаманизмом. Стремление к алкоголю у лиц в этнических популяциях часто обусловлено желанием избавиться от душевного дискомфорта, снять эмоциональное напряжение, вызванное стрессовой ситуацией, связанной с изменением исконного образа жизни. Известно, что представители коренных народов сталкиваются с наиболее пагубными последствиями употребления алкоголя и имеют повышенные темпы формирования зависимости [1,5,6]. Индивидуальная чувствительность человека к психоактивным веществам включает эффекты этанола, определяемые как возможность адекватных адаптационных реакций, которые контролируются генетическими, социальными и социокультурными факторами

в целом, в совокупности отражая общность черт экологии человека в данной популяции.

Согласно определению В.П. Казначеева, экология человека – это “комплексная наука, призванная изучать закономерности взаимодействия людей с окружающей средой, вопросы развития народонаселения, сохранения и развития здоровья людей, совершенствование физических и психических возможностей человека” [3]. Данная наука имеет вполне самостоятельное значение, хотя она основана на медико-биологических исследованиях. Современные исследования свидетельствуют о биологической уязвимости представителей коренных популяций к воздействию алкоголя. Кроме того, результаты проведенных исследований свидетельствуют о существенном влиянии этнокультуральных факторов на клинико-динамические характеристики алкогольной зависимости – у людей аборигенных национальностей имеется определенное своеобразие клиники и течения алкоголизма [1,2,4-6].

Интегрированные подходы – клинический и клинико-биологический в про-

ведении исследований по изучению расстройств, вызванных употреблением алкоголя у лиц различной этнической принадлежности, имеют важное значение для определения эффективных стратегий лечения. В связи с этим необходимы дополнительные исследования для выявления клинко-биологических особенностей и молекулярных мишеней, лежащих в основе индуцированной алкоголем зависимости. Одной из предрасположенностей формирования алкогольной аддикции является нарушение баланса процессов возбуждения и торможения в головном мозге, приводящее к гипервозбудимости ЦНС, что повышает риск развития алкоголизма [8,14,18]. Больные алкоголизмом отличаются импульсивностью, экстравагантным поведением и другими расстройствами, связанными с данным состоянием [2,9,12]. Вызываемые алкоголем эффекты, связанные с изменениями в ядрах таламуса и лимбических областях мозга, приводят к нарушению процессов синхронизации в таламусе, изменению взаимосвязи функциональных параметров мозга и индивидуальных различий в поведенческих характеристиках. Повышение высокочастотной  $\beta$ -активности, регистрируемой на ЭЭГ в глубоких слоях фронтальной коры головного мозга, служит причиной развития рецидива у больных алкоголизмом [7,8]. У потомков, родителями которых являлись больные алкоголизмом, выявлено повышение колебаний бета- и гамма- частот [8]. Нарушение сна, сопряженное с повышенной возбудимостью вследствие снижения процессов торможения в головном мозге, вызванное хронической алкоголизацией, может играть роль в прогрессировании алкоголизма и являться фактором рецидива у этих больных.

Алкогольная аддикция имеет сходную этиологию с другими нервно-психическими расстройствами, часто включая дисфункцию тех же мозговых нейрональных сетей и нейротрансмиттерных систем [14]. ГАМК<sub>A</sub>-рецептор (ГАМК<sub>A</sub>R) как основной медиатор быстрого ингибирующего воздействия в ЦНС [13,16] модулируется множеством экзогенных соединений, включая бензодиазепины (БДЗ), барбитураты, алкоголь, а также эндогенные стероиды, такие как прогестерон и его метаболиты. Это негеномное взаимодействие нейроактивных стероидов с ГАМК<sub>A</sub>R вызывает анксиолитическое и противосудорожное действие [13,16,18]. Хроническое потребление алкоголя и алкогольная абстиненция повыша-

ют уровень кортизола, анксиогенного нейроактивного гормона, связанного с повышенной стрессогенной функцией. Нарушение функции ГАМК<sub>A</sub>R в мозге лежит в основе патогенеза некоторых неврологических и психических расстройств человека: эпилепсии, бессонницы, состояния тревоги, алкоголизма и связано с измененными уровнями некоторых нейроактивных стероидов, таких как прогестерон и кортизол [7,12,15,17,18,21]. Система контроля гомеостаза и нейроэндокринная система тесно связаны с таким явлением, как индивидуальная толерантность и степень уязвимости человека к алкоголю, особенно в этнических популяциях. Оптимизация нарушенного гомеостаза во время (или после) острого или хронического потребления этанола обеспечивается специфическим механизмом модуляции эндогенных нейростероидов, что может оказаться полезной фармакотерапевтической стратегией в борьбе со злоупотреблением алкоголем и алкоголизмом [2,10,11,20].

Общая основа патогенных механизмов эпилептических пароксизмов и нарушений  $\beta$ -колебаний в мозге, связанных с гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обуславливающих компульсивную тягу к алкоголю, явилась показанием для клинического исследования терапевтической эффективности оригинального препарата галодиф и уровней стероидных гормонов прогестерона и кортизола в терапии больных алкоголизмом.

Лекарственный препарат галодиф является оригинальным противосудорожным препаратом, разработанным для лечения и профилактики эпилепсии, а также для лечения алкогольной зависимости. Галодиф представляет собой нециклическое производное мочевины (1-[(3-хлорфенил)(фенил)метил] мочевины). В отличие от предшественников, он сам является действующим веществом, не требующим трансформации в печени. Это значительно снижает его токсичность и уменьшает побочные эффекты.

**Цель исследования** – изучить клинко-динамические особенности формирования и течения алкогольной зависимости у лиц тувинской этнической принадлежности, определить роль нейроэндокринных факторов в формировании алкогольной зависимости в различных этнических популяциях: русских и тувинцев с целью дальнейшей разработки эффективной патогенетической обоснованной терапии.

**Материалы и методы.** При прове-

дении исследования изучались клинко-динамические особенности формирования и течения алкогольной зависимости у лиц тувинской этнической принадлежности – представителей коренного населения Сибири, особенности нейроэндокринного метаболизма у этих пациентов в сравнении с пациентами русской национальности. Проводилась оценка терапевтической эффективности оригинального противосудорожного препарата галодиф на выраженность симптомов алкогольного абстинентного синдрома (ААС) и уровней нейроактивных гормонов кортизола и прогестерона в крови обследуемых пациентов. Клинико-биохимические исследования у больных алкоголизмом в абстинентном и постабстинентном состоянии проводили в отделении аддиктивных состояний клиник Научно-исследовательского института психического здоровья Томского НИМЦ РАН и в ГБУЗ РТ «Республиканский наркологический диспансер», Республика Тыва, г. Кызыл. Под наблюдением находились 68 больных алкоголизмом из российской этнической популяции, проживающих в Томской области, и 67 пациентов из тувинской этнической группы, в обследование были включены только мужчины от 24 до 53 лет (средний возраст:  $38,3 \pm 8,9$  года) с разными уровнями потребления алкоголя. Диагноз обследованных больных алкоголизмом по МКБ-10 – коду F10.201 и F10.202 – Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя, синдром зависимости, в настоящее время – воздержание. Тип течения алкоголизма у обследованных пациентов имел прогрессивный характер. В контрольную группу были включены 20 здоровых мужчин – добровольцев (по стандартному набору клинко-лабораторных тестов).

Клиническая оценка состояния пациентов проводилась с традиционным клиническим описанием, с использованием клинко-психопатологического, клинко-динамического методов на разных этапах проводимой терапии. Препарат использовали в соответствии с рекомендациями в дозе 300 мг в день (100 мг x 3), курс терапии – 21 день в постабстинентный период с различной степенью тяжести аффективных расстройств. Количественные характеристики оценивались по русским версиям HARS - Hamilton's: Шкала тревоги и HDRS - шкала депрессии Гамильтона. Для определения уровней гормонов в сыворотке крови у пациентов и добровольцев использовали

наборы для проведения иммуноферментного анализа. У всех обследованных пациентов и добровольцев отсутствовали серьезные заболевания печени. Кровь для исследования забирали у обследуемых лиц утром натощак. Обследуемые были информированы о проведении запланированных исследований и дали согласие. Собранные образцы сыворотки крови немедленно замораживали и хранили до анализа в морозильной камере при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Для определения уровней гормонов (кортизола и прогестерона) были использованы соответствующие наборы для иммуноферментного анализа гормонов, в данной работе использовались наборы фирмы «Био-Рад». Принцип метода-универсален, используется для определения кортизола, прогестерона. Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного программного обеспечения «Statistika 10,0» для «Windows», с использованием параметрических и непараметрических критериев.

**Результаты и обсуждение.** В ходе проведения исследования нами установлены клиничко-динамические особенности формирования и течения алкогольной зависимости у лиц тувинской этнической принадлежности. Алкогольная зависимость у больных тувинской национальности отличается от алкогольной зависимости у больных русской национальности по ряду клинических и медико-биологических признаков: первая проба алкоголя у тувинцев происходит в среднем в 18 лет ( $17,9 \pm 2,0$ ), что существенно позже, чем у русских, которые с подросткового возраста знакомы с действием алкоголя ( $15,2 \pm 3,0$ ). Систематическое употребление спиртных напитков развивается у тувинцев в зрелом возрасте ( $35,1 \pm 9,8$ ), в отличие от русских мужчин, которые начинают систематически пить молодыми ( $24,6 \pm 5,9$ ). Соответственно, признаки алкогольной зависимости у лиц тувинской национальной принадлежности формируются на несколько лет (7-8) позже, чем у русских: симптом потери количественного контроля над употреблением выявлен у тувинцев в  $36,9 \pm 9,9$  года, у русских пациентов – в  $29,8 \pm 7,5$ ; формирование синдрома отмены у тувинцев происходит в возрасте  $37,7 \pm 8,4$  года в отличие от русских, у которых абстинентный синдром развивается в среднем в возрасте  $29,6 \pm 6,0$  года (уровень достоверности по всем признакам  $p=0.00002$  –  $p=0.00004$ ). Это связано с этно-культуральными особенностями среды проживания коренного населения Тывы,

внутрисемейными и религиозными отношениями.

По результатам исследования нами отмечено, что симптомы алкогольной зависимости у тувинцев формируются прогрессивно – в среднем за 2-2,5 года систематического употребления алкоголя, что в среднем в два раза быстрее, чем у лиц русской национальности, и указывает на **злокачественный тип формирования алкоголизма**. Формирование зависимости у тувинцев при развитии психотического алкоголизма имеет другую динамику. Начало систематического употребления алкоголя в этом случае происходит раньше по сравнению с непсихотической формой ( $27,9 \pm 6,9$  и  $35,1 \pm 9,8$  года соответственно при  $p=0,0007$ ), основные симптомы заболевания – возраст потери количественного контроля над употреблением ( $31,6 \pm 6,4$ ), возраст манифестации амнестических форм опьянения ( $32,5 \pm 6,9$ ), возраст синдрома отмены ( $32,4 \pm 6,7$  и  $37,7 \pm 8,4$  при  $p=0,006$ ) – формируются в среднем на пять лет раньше (различия достоверны на уровне  $p=0,033$ ;  $0,045$ ). По клиничко-динамическим параметрам тувинцы с психотической формой алкоголизма приближаются к русским с непсихотическим алкоголизмом. Следовательно, тувинцы, признаки формирования алкоголизма у которых сходны с возрастной динамикой развития алкоголизма у русских (непсихотическая форма), имеют **неблагоприятный прогноз развития болезни** – манифестация психотических расстройств в  $37,4 \pm 7,8$  года (психотический алкоголизм). Таким образом, тувинцы достоверно позже русских впервые пробуют, а также начинают употреблять алкоголь систематически ( $35,1 \pm 9,8$  и  $24,6 \pm 5,9$  года соответственно;  $p=0,000007$ ), синдром зависимости формируется в среднем за 2-2,5 года систематического употребления алкоголя, т.е. **течение алкогольной зависимости у представителей тувинского этноса приобретает высокопрогредиентный характер**, что свидетельствует о большей уязвимости представителей коренного тувинского этноса к воздействию алкоголя.

Как известно, злоупотребление алкоголем и формирование алкогольной зависимости связано с развитием алкогольного абстинентного синдрома (ААС) при прекращении приема алкоголя. Развитие ААС у больных алкоголизмом сопровождается нарастанием тревоги, возникновением пароксизмов, компульсивного состояния, повышенной судорожной активности, раз-

вернутой вегетативной симптоматики, стрессорной реакции. По результатам современных исследований сформирована «эпилептогенная концепция» возникновения немотивированного пароксизмально-компульсивного влечения к этанолу в период отмены алкоголя. Предварительно повторяющиеся «ауры» и пароксизмально возникающие насильственные воспоминания проалкогольного содержания обозначены как «флэшбеки» - пароксизмальный всплеск воспоминаний. Этот процесс может «разжигаться» и достигать генерализованной формы влечения с сильным возбуждением, когда реализуется тяга к алкоголю. Процесс разжигания лимбической психотической триггерной реакции - стойкое изменение функционального состояния (возбудимости) отдельных областей головного мозга – получил определение «киндлинг». Модель киндлинга рассматривается в структуре алкоголизма как хроническая эпилептиформная активность, проявляющаяся на поведенческом уровне. При таком течении болезни в комплексной терапии показано использование противосудорожных средств, в настоящее время широко используются антиконвульсанты прегабалин и карбамазепин, хорошо переносимые больными, но являющиеся импортными препаратами. Показанием для назначения антиконвульсанта галодиф в комплексной терапии больных алкоголизмом явились клинические проявления патологического влечения к алкоголю с отчетливо периодическим характером, насыщенно аффективной окраской и признаками пароксизмальности. Галодиф назначали в дозировке 300 мг в сутки ( $100 \text{ мг} \times 3$ ) в абстинентный и постабстинентный период при различной степени выраженности аффективной симптоматики (компульсивных, пароксизмальных, дистимических и дисфорических нарушений), длительность курса составила 21 день. В качестве симптомокомплекса-мишени фармакотерапевтического действия галодифа анализировалась клиническая динамика нейротропных токсических эффектов этанола в структуре алкогольного абстинентного синдрома (астения, краниалгия, кардиалгия, диссомния, вегетативно-сосудистые и дискоординаторно-атактические нарушения), изучались седативные, тимолептические аспекты действия препарата в коррекции аффективных нарушений, а также влияние галодифа на первичное патологическое влечение к алкоголю. В исследовании применялись клини-

ко-психопатологический метод, шкала тревоги и депрессии Гамильтона.

Проведенные нами исследования показали, что терапевтический эффект антиконвульсанта галодиф связан со снижением интенсивности идеаторного компонента патологического влечения к алкоголю при ААС, ослаблением и/или исчезновением влечения в постабстинентном состоянии. Применение галодифа (300 мг/сут) в базисной терапии больных в абстинентном и постабстинентном состоянии оказало нормотимолептический эффект на дисфорический компонент аффективных нарушений (72,2), на тревожно-фобические проявления (50,0), выраженное действие при нарушении сна, «психовестибулярных» сновидениях (85,7); при локальных мышечно-тонических гиперкинезах типа «кramпи» (60,0); вегетостабилизирующее действие при сердечно-сосудистых нарушениях с нормализацией частоты сердечных сокращений (66,7) и купированием кардиалгий (63,6); выраженное действие на цефалгические и дизцефальные расстройства – наблюдалось ослабление интенсивности сенестопатического и алгического компонентов цефалгий (71,4), купирование дизцефальных пароксизмов (57,1); снижение патологического влечения к алкоголю во время абстинентного (88,0) и постабстинентного состояния (57,0%), что выражалось в снижении суммарного балла по шкале депрессии Гамильтона (HDRS) в 5 раз, по шкале тревоги Гамильтона (HARS) – в 6 раз (рис. 1). Наибольший эффект препарата был выражен у больных с компульсивным спонтанным проявлением патологического влечения к алкоголю. Препарат не усугублял дискоординаторно-атактические проявления в структуре ААС

и не вызывал нежелательных побочных реакций.

При проведении сравнительного анализа уровней стероидных гормонов у больных алкоголизмом и добровольцев из группы контроля было установлено, что уровень кортизола значительно превышал уровень данного гормона в крови больных алкоголизмом, причем значительно выражены эти изменения у пациентов тувинской этнической группы (таблица, рис.2, а). Аффективные расстройства и алкоголизм связаны с нарушением гормонального метаболизма и регуляции механизма отрицательной обратной связи, при котором выделяющийся из надпочечников кортизол тормозит продукцию кортикотропин-рилизингового гормона, в результате чего содержание адренокортикотропного гормона и кортизола аномально увеличивается. Напротив, содержание прогестерона (ПГ) в крови было достоверно ниже у пациентов по сравнению с концентрацией этого гормона в контрольной группе, более низкие уровни ПГ были выявлены у больных – тувинцев (таблица, рис. 2, б). ПГ является предшественником в цепи биосинтеза прегнан-нейростероидов, модулирующих ГАМКергическую функцию в ядрах таламуса и лимбической системы. ПГ и его метаболиты оказывают антиглюкокортикоидное и нейропротективное действие, активируют восстановление миелина, что особенно важно при нейротоксических и нейродегенеративных поражениях ЦНС [10.11]. Снижение уровня ПГ и его метаболитов ведет к нарушению нейропротекции. Полученные нами данные свидетельствуют, что злоупотребление алкоголем вызывает изменение показателей уровней кортизола и ПГ, а также их баланса -

индексов соотношения концентраций

данных гормонов. Индекс соотношения кортизол/прогестерон (Index Ratio - IR) в крови обследуемых больных алкоголизмом русской национальной этнической почти вдвое превышает индекс IR в крови обследуемых здоровых доноров, у пациентов с алкоголизмом тувинской этнической принадлежности IR почти в пять

раз превышает индекс IR здоровых обследуемых лиц (таблица, рис. 3). Этот факт свидетельствует о нарушении баланса соотношений данных гормонов, регулирующих стрессорную систему человека, – высокого уровня кортизола и сниженного уровня прогестерона – позитивного модулятора ГАМК<sub>A</sub> – рецепторной нейромедиаторной системы. Причем у пациентов – тувинцев выявлены значительно более глубокие сдвиги баланса нейроактивных стероидных гормонов (НС), которые связаны с высоким риском развития алкогольной зависимости и высокопрогрессирующим течением заболевания.

Использование оригинального противосудорожного препарата галодиф<sup>1</sup> в течение 21 дня в дозе 300 мг в сутки у больных алкоголизмом вызывало индуцированное уменьшение симптомов, характерных для ААС. Галодиф безопасен для использования у людей с относительно небольшим количеством побочных эффектов по сравнению с другими антиконвульсантами, оказывает детоксицирующее действие, стимулирует монооксигеназную систему печени [20], что важно в случае хронической алкогольной интоксикации. Динамическое снижение общего количества баллов по шкале Гамильтона (тревожность и депрессивное расстройство) было более быстрым у исследуемых пациентов. Галодиф существенно снизил уровень кортизола и стимулировал повышение уровня ПГ, изменив баланс соотношений уровней гормонов, приблизив индекс IR к показателю у здоровых доноров (таблица, рис. 3). Нейроактивные стероидные гормоны способны специфически модулировать функцию ГАМКергической нейромедиаторной системы мозга. НС (прогестерон и его метаболиты) и лекарственные средства, оказывающие позитивное модулирующее действие на ГАМКА - рецепторы, усиливающие ингибиторную функцию в ЦНС, оказывают анксиолитическое, анальгетическое, противосудорожное, седативное, гипнотическое и анестезирующее действие, снижающее выраженность симптомов при ААС и первичное патологическое влечение к этанолу.

В свете полученных данных баланс НС рассматривается нами как один из факторов патогенетического механизма развития алкоголизма, а использование галодифа в терапии больных алкоголизмом позволяет корректировать уровни НС и их соотношение. Это приводит к положительной клинической динамике, более быстрой и стабильной ремиссии и может представлять

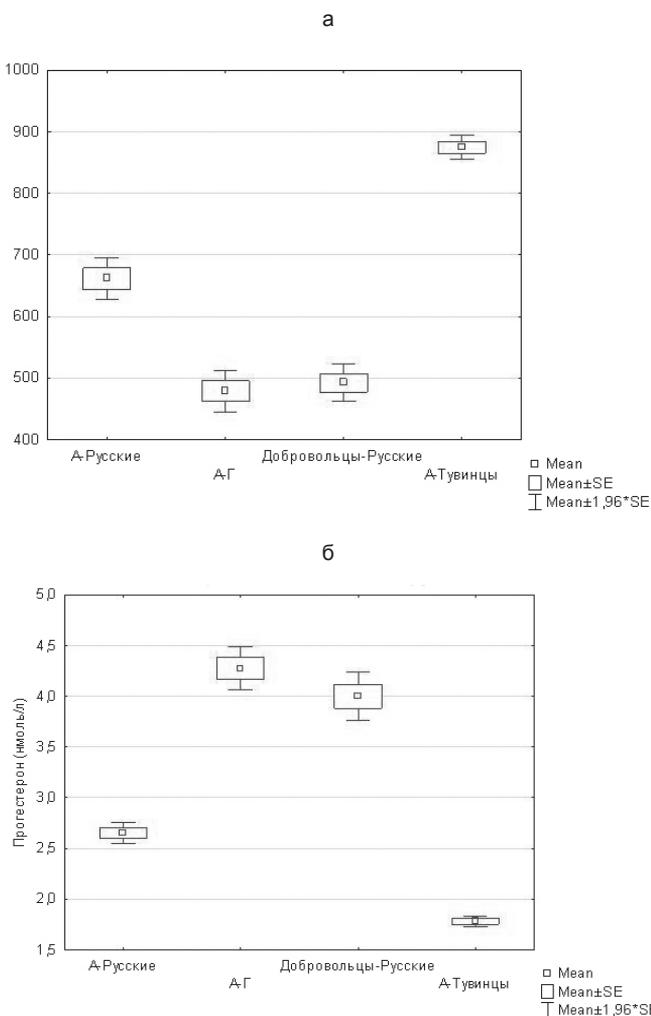


Рис. 1. Терапевтическая эффективность галодифа, редукция выраженности симптомов в % случаев

### Уровни нейроактивных гормонов кортизола и прогестерона у больных алкоголизмом в различных этнических группах

Тип гормона/маркер	Больные алкоголизмом русской нац. (до лечения)	Больные алкоголизмом русской нац. (21 день терапии галодифом)	Контрольная группа русской нац. (здоровые лица)	Больные алкоголизмом тувинской нац.
Кортизол (нмоль/л)	661,32±108,12*	478,36±97,32	492,07±68,24 <sub>y</sub>	875,00 ±79,54*
Прогестерон (нмоль/л)	2,66 ± 0,32*	4,28±0,63	4,00 ± 0,54	1,78 ± 0,23*
Индекс (IR) Кортизол/Прогестерон	253,06*	114,44	126,05	499,02*
	n=68	n=66	n=20	n=67

\*Уровень значимых различий  $P < 0.005$ .



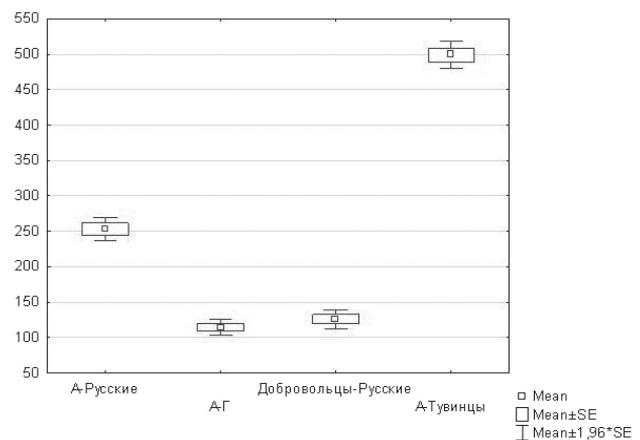
**Рис.2.** Уровни нейроактивных гормонов кортизола (а) и прогестерона (б) у пациентов с алкоголизмом в различных этнических группах. А – русские, больные алкоголизмом, до лечения; А + Г – русские, больные алкоголизмом, после лечения галодифом; – Добровольцы-русские – здоровые добровольцы; – А-Тувинцы – тувинцы, больные алкоголизмом

перспективу для развития новых подходов в терапии больных алкоголизмом. Фармакологические препараты, модулирующие активность нейростероидов, могут оказывать клинические эффекты посредством их влияния на баланс нейроактивных гормонов. Разработка новых фармацевтических средств, влияющих на метаболизм эндогенных НС, с учётом индивидуальных этнических особенностей, ассоциированных с более глубоки-

ми сдвигами баланса НС и формирующих высокий риск развития и прогрессивную динамику алкогольной зависимости, является одной из значимых стратегий в лечении психических расстройств и алкоголизма у пациентов в различных этнических популяциях.

**Заключение.** Таким образом, исходя из результатов нашей работы, можно предположить, что выявленное изменение уровней НС и индекса их соотношений служит прогностическим маркером при проведении лечения и реабилитации пациентов, что представляется значимым в отношении терапии и реабилитации пациентов тувинской национальности, у которых уровни НС и их баланс в значительной мере отражают тяжесть течения заболевания в сравнении с больными русской национальности.

Исследование, проведенное в отделении аддиктивных состояний Клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН, позволяет рекомендовать использование антиконвульсанта галодиф в качестве лечебного и профилактического средства у больных алкоголизмом с компульсивными и пароксизмальными расстройствами, ассоциированными с нарушением уровней нейроактивных гормонов в различных этнических группах, тем более имеющих резкие сдвиги гормонального баланса. Психотерапия, корректирующая данное состояние, является патогенетически направленной и повышает эффективность проводимого лечения, препятствует рецидиву заболевания и прогрессивной динамике алкогольной зависимости, что является особенно важным для экологии человека в тувинском этносе и, возможно, других популяций коренных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока.



**Рис.3.** Индекс Кортизол/Прогестерон (IR) у больных алкоголизмом в различных этнических группах

## Литература

1. Алкоголизм и факторы суицидальности среди коренного населения районов, приравненных к Крайнему Северу / Н.А. Бохан, А.И. Мандель, В.Н. Кузнецов [и др.] // Суицидология. – 2017. – Т. 8, №1 (26). – С. 68–76.
- Alcoholism and suicidal factors among the indigenous population of regions equated to the Far North / N.A. Bohan, A.I. Mandel, V.N. Kuznetsov [et al.] // *Suicidology*. – 2017. – Vol. 8, №1 (26). – P. 68–76.
2. Биологические предикторы, клико-патогенетические механизмы формирования и профилактика аддиктивных состояний в различных социальных группах (итоги комплексной темы НИР ФГБУ “НИИ ПЗ” СО РАМН, 2009-2012 гг.) / А.И. Мандель, И.А. Артемьев, Т.П. Ветлугина [и др.] // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2013. – № 4 (72). – С. 40–48.
- Biological predictors, clinical and pathogenetic mechanisms of the formation and prevention of addictive conditions in various social groups (the results of the complex topic of research FSBI “Mental Health Research Institute” SB RAMSci, 2009-2012) / A.I. Mandel, I.A. Artemyev, T.P. Vetlugina [et al.] // *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. – 2013. – № 4 (72). – P. 40–48.
3. Казначеев В.П. Адаптация и конституция человека / В.П. Казначеев, С.В. Казначеев; под ред. Н.Р. Деряпа. – Новосибирск: Наука, 1986. – 118 с.
- Kaznacheev V.P. Adaptation and human constitution / V.P. Kaznacheev, S.V. Kaznacheev; Ed. N.R. Deryapa. – Novosibirsk: Science, 1986. – 118 p.
4. Старые и новые проблемы наркологии в контексте междисциплинарных исследований / Н.А. Бохан, А.И. Мандель, С.А. Иванова [и др.] // *Вопросы наркологии*. – 2017. – №1. – С. 26–62.
- Old and new problems of narcology in the context of interdisciplinary research / N.A. Bokhan, A.I. Mandel, [et al.] // *Issues of addiction*. – 2017. – №. – P. 26–62.
5. Уварова Т.Е. Этнические и региональные аспекты патологии в популяциях коренных народов Крайнего Севера (обзор литературы) / Т.Е. Уварова, Т.Е. Бурцева, М.С. Савина, В.Г. Часнык [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. – 2012. – № 1 (37). – С. 5–7.
- Uvarova T.E. Ethnic and regional aspects of pathology in indigenous populations of the Far North (literature review) / T.E. Uvarova, T.E. Burtseva, M.S. Savina, V.G. Chasnic [et al.] // *Yakut medical journal*. – 2012. – No. 1 (37). – P. 5–7.
6. Этнотерриториальная гетерогенность формирования алкогольной зависимости у коренного населения Сибири / Н.А. Бохан, А.И. Мандель, А.Г. Пешковская [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2013. – №6, вып.2. Алкоголизм. – С.9–14.
- Ethnoterritorial heterogeneity of the formation of alcohol dependence in the indigenous population of Siberia / N.A. Bohan, A.I. Mandel, A.G. Peshkovskaya [et al.] // *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakova*. – 2013. – No. 6(2). Alcoholism. – P. 9–14.
7. Bao A. M. The human hypothalamus in mood disorders: The HPA axis in the center / A. M. Bao, D.F. Swaab // *IBRO Reports*. – 2019. – Vol. 6. – 45–53.
- Beta power in the EEG of alcoholics / M. Rangaswamy, B. Porjesz, D.B. Chorlian [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2002. – Vol. 52. – P. 831–842.
9. Bokhan N. Clinical characteristics of addictive states in aborigines of the Russian North / N. Bokhan, D. Kurgak // *World Cultural Psychiatry Research Review*. – 2015. – V. 10. – Number 2. – P. 106–112.
10. Brinton R.D. Neurosteroids as regenerative agents in the brain: therapeutic implications / R.D. Brinton // *Nat. Rev. Endocrinol*. – 2013. – Vol. 9. – P. 241–250.
11. Crowley S.K. Neurosteroid, GABAergic and hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis regulation: What is the current state of knowledge in humans? / S.K. Crowley, S.S. Girdler // *Psychopharmacology. Berl*. – 2014. – doi:10.1007/s00213-014-3572-8
12. Erol A. Sex hormones in alcohol consumption: a systematic review of evidence / A. Erol, A. Ho, S. Winham, V.M. Karpayak // *Addiction Biology*. – 2019. – Vol. 24(2) – P. 1571–69 <https://doi.org/10.1111/adb.12589>
13. Hosie A.M. Endogenous neurosteroids regulate GABAA receptors through two discrete transmembrane sites / A.M. Hosie, M.E. Wilkins, H.M., T.G. da Silva Smart // *Nature*. – 2006. – Vol. 444. – P. 486–489.
14. Koob G.F. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis / G.F. Koob, N.D. Volkow // *Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3(8). – P.760–773. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
15. Marked decrease of plasma neuroactive steroids during alcohol withdrawal / E Romeo, A. Brancati, A. De Lorenzo [et al.] // *Clin. Neuropharmacol*. – 1996. – Vol. 19. – P. 366–369
16. Mechanisms of neurosteroid interactions with GABAA receptors. / G. Akk, D.F. Covey, A.S. Evers [et al.] // *Pharmacol. Ther*. – 2007. – Vol. 116. – P. 35–57.
17. Neuropathology of stress / P.J. Lucassen, J. Pruessner, N. Sousa [et al.] // *Acta Neuropathol*. – 2014. – Vol. 127. – P. 109–135.
18. Stress, ethanol, and neuroactive steroids / G. Biggio, A. Concas, P. Follesa [et al.] // *Pharmacol. Ther*. – 2007. – Vol. 116. – 140–171.
19. Shushpanova T.V. Molecular-Cellular Targets of the Pathogenic Action of Ethanol in the Human Brain in Ontogenesis and the Possibility of Targeted Therapy Aimed at Correcting the Effect of Pathogenic Factors / T.V. Shushpanova, A.V. Solonskii, O.V. Shushpanova // *Drug addiction / Edited by F. Zhao, co-edited by M. Li. – London, United Kingdom: IntechOpen, 2018. – P.73–102. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.73333> DOI: 10.5772/intechopen.70103*
20. Shushpanova T.V. Effect of meta-chlorobenzhydryl urea (m-CIBHU) on benzodiazepine receptor system in rat brain during experimental alcoholism / T.V. Shushpanova, A.V. Solonskii, T. P. Novozheeva, V.V. Udut // *Bulletin of Experimental Biology Medicine*. – 2014. – Vol. 156(6). – P. 813–818.
21. The effect of chronic alcohol abuse on the benzodiazepine receptor system in various areas of the human brain / T.V. Shushpanova, N.A. Bokhan, V.F. Lebedeva [et al.] – *African J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 19 (3):1000365 doi: 10.4172/2378-5756.1000365.

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.Е. Бирюков, Л.М. Михалева, К.Ю. Мидибер,  
В.В. Печникова

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА МАТОЧНОЙ ТРУБЫ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.33

УДК 618.12-006

В статье представлен случай опухоли стромы полового тяжа маточной трубы у пациентки 18 лет.

**Ключевые слова:** маточная труба, опухоль стромы полового тяжа.

The article presents a case of sex cord-stromal tumor of the fallopian tube in a 18-year-old female patient. Single cases of extra-ovarian localization of sex cord-stromal tumor have been described in the literature, however the primary lesion of fallopian tube still hasn't been reported.

**Keywords:** fallopian tube, sex cord-stromal tumor.

**Введение.** Опухоль стромы полового тяжа (ОСПТ) – гетерогенная группа опухолей с преимущественно низким потенциалом злокачественности, содержащих клетки полового тяжа и/или стромальные клетки, такие как гранулезные клетки, тека-клетки, клетки Сертоли и Лейдига, фибробласты стромального происхождения. В соответствии с классификацией ВОЗ 2014 г. [5,8] в ОСПТ входят 3 группы опухолей: чистые стромальные опухоли, чистые опухоли из клеток полового тяжа и смешанные опухоли из клеток и стромы полового тяжа, которые включают в себя ОСПТ неклассифицируемые; кроме того, выделяют смешанные герминогенные опухоли и опухоли из клеток стромы полового тяжа. К ОСПТ неклассифицируемым относят опухоли, в которых нельзя определить преобладающий компонент, клиниче-

ски опухоль может быть гормонально активной и неактивной, клиническое течение и прогноз таких опухолей неопределенные [2].

Злокачественные новообразования (ЗНО) маточной трубы встречаются очень редко - частота встречаемости в мире составляет от 0,11 до 1,18 % [3], при этом более чем в 95% случаев представлены карциномами [7]. Случаев ОСПТ в маточной трубе в литературе найти не удалось. Имеющиеся статистические данные заболеваемости и смертности от ЗНО маточной трубы, к сожалению, нуждаются в уточнениях, так как указанные показатели группируются с иными локализациями женских половых органов. Так, по данным Американского онкологического общества [12], в 2017 г. в США было зарегистрировано 4810 случаев заболеваемости и 1240 случаев смерти от ЗНО женских половых органов (за исключением молочной железы, матки, яичников и вульвы). В России в 2017 г. было зарегистрировано 1679 случаев смерти от ЗНО женских половых органов (за исключением молочной железы, матки и яичников) [1].

Первичные опухоли маточных труб всегда требуют дифференцировки от вторичного поражения по критериям, предложенным С.У. Ни и соавт. в 1950 г. [6]: большая часть опухоли локализуется в маточной трубе с поражением слизистой оболочки и наличием перехода между непораженным и пораженным трубным эпителием.

**Цель исследования:** показать клиническо-морфологическое наблюдение опухоли стромы полового тяжа маточной трубы у пациентки 18 лет.

**Результаты и обсуждение.** Пациентка 3., 18 лет, поступила 18.10.2018 г. в приемное отделение ГБУЗ «ГКБ №31

ДЗМ» с жалобами на тошноту, однократный жидкий стул, боли в нижних отделах живота, повышение температуры до 37,4°C; указанные жалобы появились за сутки до госпитализации, впервые. Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет, умеренные, безболезненные, регулярные, по 4 дня, цикл 30 дней; половую жизнь отрицала - Virgo intacta; последняя менструация с 1 по 5 октября 2018 г., в срок, обычного характера.

Пациентка осмотрена в приемном отделении дежурным хирургом и акушером-гинекологом: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожные покровы и слизистые нормальной окраски, отеков не было, молочные железы мягкие, отделяемого не было, АД 120/80 мм рт. ст., тоны сердца ясные, ЧД 18 в мин, дыхание везикулярное, язык сухой, обложен налетом, живот напряжен, резко болезненный; гинекологический статус: осмотр в зеркалах не проводился, выделения из цервикального канала кровянистые обильные, при ректо-абдоминальном исследовании тело матки в anteflexio, не увеличено, плотной консистенции, подвижное, безболезненное, с гладкой поверхностью, правые и левые придатки не определяются, область их резко болезненна, своды свободные, глубокие, инфильтраты в малом тазу не пальпируются. При УЗИ органов малого таза диагностировано до 400 мл свободной жидкости со сгустками, левый яичник с желтым телом размерами до 30 мм. Лабораторно отмечался лейкоцитоз до  $17,8 \times 10^9/\text{л}$ .

На основании жалоб пациентки, клинико-anamnestических данных, общего и гинекологического осмотров, инструментальных и лабораторных

НИИ морфологии человека Мин-ва науки и высшего образования РФ, г. Москва: **БИРЮКОВ Андрей Евгеньевич** – к.м.н., с.н.с., врач патологоанатом ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения г.Москвы», <http://orcid.org/0000-0001-9700-3352>; SPIN-код: 2472-2328, [bervost@ Rambler.ru](mailto:bervost@ Rambler.ru), **МИХАЛЁВА Людмила Михайловна** – д.м.н., проф., директор, зав. отд. ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения г.Москвы», <http://orcid.org/0000-0003-2052-914X>; SPIN-код: 2086-7513; [mikhalevalm@yandex.ru](mailto:mikhalevalm@yandex.ru), **МИДИБЕР Константин Юрьевич** – н.с., врач патологоанатом ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения г.Москвы», <http://orcid.org/0000-0002-1426-968X>; SPIN-код: 6891-6636, [midiberkonst@gmail.com](mailto:midiberkonst@gmail.com), **ПЕЧНИКОВА Валентина Викторовна** – м.н.с., <http://orcid.org/0000-0001-5896-4556>; SPIN-код: 1191-1324; [valiagtx@yandex.ru](mailto:valiagtx@yandex.ru).

методов обследования в условиях приемного отделения, заключений смежных специалистов выставлен диагноз апоплексия левого яичника, геморрагическая форма. Назначена лапароскопия в экстренном порядке.

Интраоперационно: в брюшной полости до 150 мл крови. Тело матки не увеличено, серозный покров ее розовый. Левая маточная труба визуально не изменена, фимбриальный ее отдел свободен. Левый яичник 4х3х2 см, дольчатого строения, увеличен за счет желтого тела до 2 см в диаметре с участком разрыва до 0,5 см, с признаками активного кровотечения. Правая маточная труба утолщена на всем протяжении до 3 см, отечная, в области фимбриального отдела перекручена на 360 градусов: фимбриальный отдел представлен цианотичной тканью губчатой консистенции неправильной формы размерами 5х5 см. Правый яичник 3х2,5х2 см, дольчатого строения.

Учитывая интраоперационную лапароскопическую картину и возраст пациентки, принято решение произвести коагуляцию левого яичника, тубэктомии справа, санацию малого таза.

Правая маточная труба извлечена из брюшной полости через левую апертуру в эндобаге, отправлена на срочное интраоперационное гистологическое исследование.

Макроскопическое описание операционного материала: маточная труба длиной 7,5 см и диаметром от 0,5 до 1,3 см – серозная оболочка трубы синюшная, блестящая, с кровоизлияниями, из фимбриального края выстоит сверток крови. В 1 см от фимбриального края стенка трубы с дефектом рваного вида размером 1х1 см. Также с трубой присланы кусочки рыхлой бурой ткани общими размерами 8х6х1 см, на разрезе с тонкими прослойками розовой ткани. Взято на гистологическое исследование 4 тканевых фрагмента.

В ходе срочного патоморфологического исследования в стенке маточной трубы определяются отдельные фокусы атипичных железистоподобных структур, построенных из полиморфных крупных клеток с наличием единичных фигур митоза и мелких скопленных опухолевых клеток с гиперхромными ядрами. Заключение: С57.0 Гистологическая картина крайне подозрительна на опухоль в стенке маточной трубы неуточненного злокачественного потенциала.

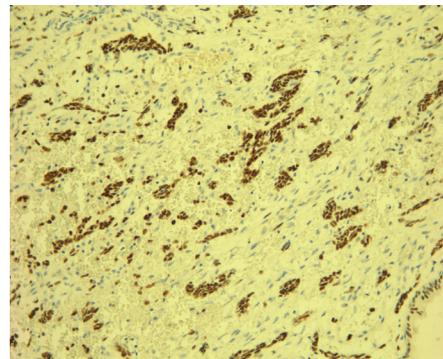
Учитывая возраст пациентки, принято решение объем операции не расширять и ограничиться правосторонней тубэктомией.

При дальнейшем плановом патологоанатомическом исследовании операционного материала дополнительно взяты 34 тканевых фрагмента из маточной трубы и прилежащей бурой ткани. Микроскопическое описание: Маточная труба с отеком, кровоизлияниями, фокусами лимфо-плазматитарной инфильтрации с примесью сегментодерных лейкоцитов, в просвете части сосудов фибриновые тромбы; наряду с вышеописанным, имеются крупные участки опухолевой ткани преимущественно гнездно-трабекулярного строения, с наличием небольших участков с мелкими железистоподобными структурами – опухолевые клетки со слабым полиморфизмом, гиперхромными ядрами, митозы немногочисленные. При иммуногистохимическом исследовании [9] с использованием панели с 14 антителами в опухолевых клетках отмечалась яркая экспрессия кальретинина, виментина, CD99, WT-1, слабая экспрессия CK8/18, PLAP и десмина, отсутствие экспрессии EMA, S100, альфа-ингибина, мезотелина, мелана А и альфа-фетопротеина; индекс пролиферации Ki67 – 3% (рисунок, а-з).

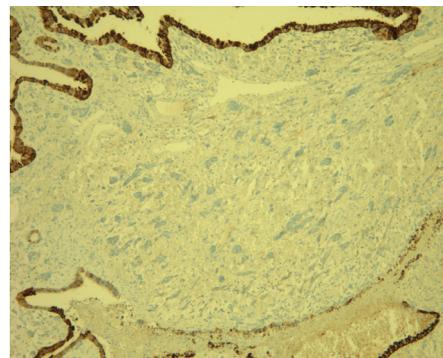
На основании комплексного исследования сформулировано патологоанатомическое заключение: D39.7 Неклассифицируемая опухоль стромы полового тяжа правой маточной трубы

с индексом пролиферации Ki67 3%. M8590/1.

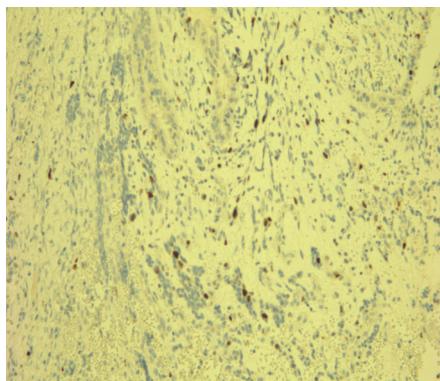
Послеоперационный период у пациентки протекал благополучно и на 5-е сутки после операции она была выписана из стационара с рекомендациями



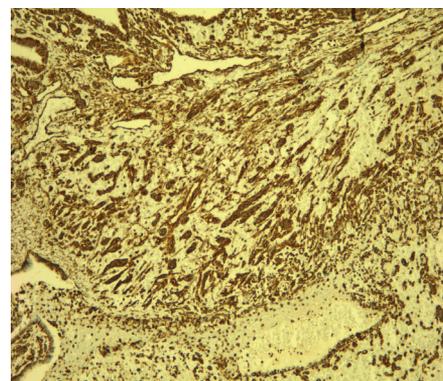
B



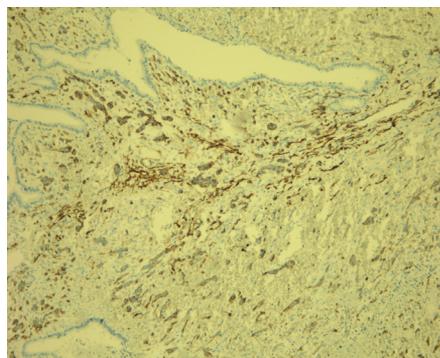
Г



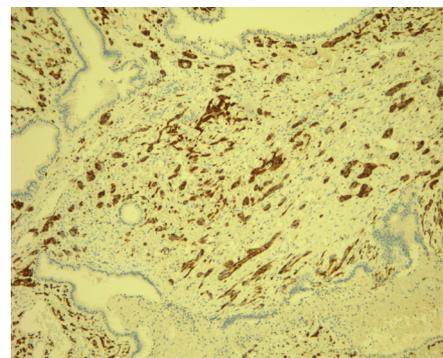
а



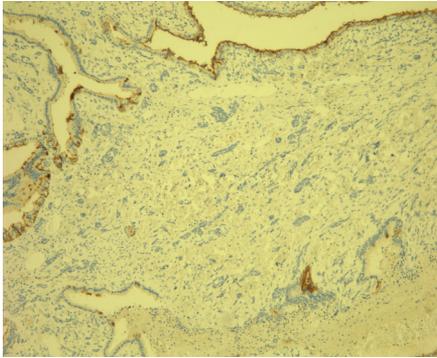
д



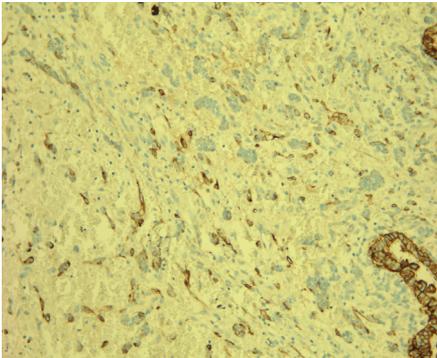
б



е



ж



з

Опухоль стромы полового тяжа маточной трубы. Иммуногистохимическое исследование с антителами к: а - Ki67 – пролиферация в 3% опухолевых клетках; б - Desmin – экспрессия в опухолевых клетках; в - WT1 – экспрессия в опухолевых клетках; г - EMA – отсутствие экспрессии в опухолевых клетках; д - Vimentin – экспрессия в опухолевых клетках; е - Calretinin – экспрессия в опухолевых клетках; ж - Mesotelin – отсутствие экспрессии в опухолевых клетках; з - SK8/18 – экспрессия в части опухолевых клеток

по наблюдению и дообследованию в условиях специализированного онкологического учреждения по месту жительства.

**Заключение.** Представленное клиническое наблюдение опухоли маточной трубы относится к крайне редким случаям внеорганный (внеяичниковой) локализации ОСПТ - в литературе описаны единичные наблюдения с локализацией опухоли в мягких тканях брюшной полости, малого таза, в сальнике [13]. Диагностика подобных опу-

холей маточной трубы имеет значительные сложности не только для клиницистов, но и для патологоанатомов, когда, наряду с традиционными морфологическими методами диагностики операционного материала, требуется применение иммуногистохимического исследования с широкой панелью антител, что позволяет уточнить иммунофенотип опухоли. Предоперационная диагностика опухолей маточной трубы также крайне малоинформативна [11], клинические симптомы или отсутствуют, или малоспецифичны. Диагностическая панель включает целый ряд клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а при подозрении на ОСПТ - определение уровня ингибина, эстрадиола, тестостерона и альфа-фетопротеина (АФП): повышенный уровень ингибина и эстрадиола может выявляться в гранулезоклеточных опухолях, а опухоли из клеток Сертоли-Лейдига характеризуются повышением уровня тестостерона или, редко, АФП [10].

Лечебная тактика при опухолях с неопределенной (или низкой) степенью злокачественности и биологического поведения определяется стадией по системе TNM и FIGO [4]. У детей, подростков и женщин репродуктивного возраста при ОСПТ I стадии по FIGO, как правило, рассматривают сохраняющие фертильность операции [10]. Пациентки после оперативного лечения находятся под диспансерным наблюдением в течение первых двух лет с определением уровня онкомаркеров в сыворотке крови и проведением УЗИ и КТ органов малого таза (Национальная всеобщая онкологическая сеть США).

## Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – илл. – 250с.  
Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.P. Petrova. – М.: Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 2018. – 250p.
2. Нейштадт Э.Л. Опухоли яичника / Э.Л.

Нейштадт, И.Н. Ожиганова. – М.: Фолиант, 2014. – 352 с.

Nejshtadt E.L. Ovarian tumors / E.L. Nejshtadt, I.N. Ozhiganova. – М.: Foliant, 2014. – P.352

3. Проблемы диагностики и лечения рака маточной трубы (клинический случай) / Н.Е. Левченко, С.В. Муштенко, М.В. Савостикова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – 12(3). – P. 80-86. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-80-86

Problems of diagnostics and treatment of uterine tube cancer (clinical case) / N.E. Levchenko, S.V. Mushtenko, M.V. Savostikova [et al.] // Tumors of female reproductive system. – 2016. – 3(12). – P. 80-8

4. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Дж.Д.Брайерли, М.К. Господарович, К. Виттекинд; пер. с англ. и научн. ред. Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. 2-е издание на русском языке. – М.: Логосфера, 2018. – 344с.

TNM: Classification of Malignant Tumors, 8th ed / Ed. James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. М.: Logosfera Publ., 2018. – P.344.

5. Франк Г.А. Новая классификация опухолей яичника / Г.А. Франк, Л.В. Москвина, Ю.Ю. Андреева // Архив патологии. – 2015;4:40-50. DOI:10.17116/patol201577440-50

Frank G.A. A new classification of ovarian tumors / G.A. Frank, L.V. Moskvina, YU.YU Andreeva // Archiv pathologii. – 2015. – 4. – P. 40-50.

6. Hu C. Primary carcinoma of the fallopian tube / C. Hu, M. Taymor, A. Hertig // Am J Obstet Gynecol 1950;59(1):58–67. DOI: 10.1016/0002-9378(50)90341-3

7. Malignant mixed Mullerian tumor of the fallopian tube: report of two cases and review of literature / Imachi M., Tsukamoto N., Shigematsu T. [et al.] // Gynecol Oncol 1992;47(1):114–24. DOI: 10.1016/0090-8258(92)90086-X

8. Mariana Horta. Sex cord-stromal tumors of the ovary: a comprehensive review and update for radiologists / H. Mariana, Teresa Margarida Cunha Diagn Interv Radiol. 2015 Jul-Aug; 21(4): 277–286. DOI: 10.5152/dir.2015.34414

9. Modern immunohistochemistry / Peiguo Chu and Lawrence Weiss. – Second edition. 2014. – 508p.

10. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors / Schultz KA, Harris AK, Schneider DT [et al.] // J Oncol Pract. 2016;12(10):940-946. DOI: 10.1200/JOP.2016.016261

11. Paratubal cancer found at the time of laparoscopic surgery for adnexal torsion: a case report and literature review / Ryu K.J., Kim I.S., Bae H.S. [et al.] // Eur J Gynaecol Oncol 2014;35(6):741–4. PMID: 25556286.

12. Rebecca L. Siegel. Cancer Statistics, 2017 / Siegel R.L., D. Miller Kimberly, Jemal Ahmedin // CA CANCER J CLIN 2017;67:7–30. DOI: 10.3322/caac.21387

13. Shah R. Unclassifiable Malignant Extraovarian Sex Cord-Stromal Tumors: Report of 3 Cases and Review of Extraovarian Sex Cord-Stromal Tumors / R. Shah, W.G. McCluggage // Int J. Gynecol Pathol. 2017 Sep;36(5):438-446. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000350.

О.Н. Иванова, Т.Е. Бурцева, М.П. Слободчикова

## КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ БОЛЕЗНИ БРУТОНА У РЕБЕНКА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.34

УДК 616-006.26

Описано клиническое течение болезни Брутона у ребенка. Болезнь Брутона – генетическое заболевание, связанное с нарушением синтеза сывороточных иммуноглобулинов и В-клеток. Заболевание относится к первичным иммунодефицитам.

**Ключевые слова:** иммунодефицит, иммуноглобулины, болезнь Брутона, наследственность.

The article is devoted to the description of the clinical course of Bruton's disease in a child. Bruton's disease is a genetic disease associated with impaired synthesis of serum immunoglobulins and B cells. The disease belongs to the primary immunodeficiency.

**Keywords:** immunodeficiency, immunoglobulins, Bruton's disease heredity.

**Введение.** Болезнь Брутона – генетическое заболевание, связанное с нарушением синтеза сывороточных иммуноглобулинов и В-клеток. Заболевание относится к первичным иммунодефицитам, впервые было описано в 1952г. американским педиатром Огденом Брутоном. Он сообщил о 8-летнем мальчике, страдавшем различными инфекционными заболеваниями, который с 4-летнего возраста 14 раз болел пневмонией, перенёс отиты, синуситы, сепсис, менингит. При исследовании в сыворотке крови не обнаружили антител.

Молекулярный механизм заболевания был открыт в 1993г, когда две группы учёных независимо продемонстрировали, что X-сцепленная агаммаглобулинемия является следствием мутаций в гене нерецепторной тирозинкиназы, которая впоследствии получила название тирозинкиназы Брутона [1,2].

Заболевание проявляется частыми вирусными инфекциями, бактериальными осложнениями. Генетический дефект локализуется на длинном плече X хромосомы и заключается в мутации гена цитоплазматической протеинкиназы. Размер и структура вилочковой железы соответствует норме, количество и функция Т-лимфоцитов в периферической крови не изменены. В лимфатических узлах отсутствуют герменативные центры, плазматические клетки. Отмечается низкая концентрация В-клеток, иммуноглобулинов всех изотипов [3,4].

Болезнь Брутона наследуется по X-сцепленному рецессивному типу: признаки заболевания выявляются только у мальчиков (набор половых хромосом XY). Девочки не болеют, так как даже если они гетерозиготны, то рецессивный ген одной X-хромосомы компенсируется нормальным геном гомологичной X-хромосомы. Болезнь встречается среди мальчиков с частотой 1:25000.

**Материалы и методы исследования.** Проанализирована амбулаторная карта наблюдения ребенка в консультационной поликлинике Педиатрического центра РБ№1 – Национального центра медицины, где мальчик наблюдался в течение 2 лет.

**Клиническое описание болезни Брутона.** Из анамнеза: Ребенок от второй беременности, роды в сорок недель оперативные. Находился на грудном вскармливании до одного года двух месяцев. Живет в селе. Психомоторное развитие соответствует возрасту. С рождения болеет ОРВИ 1 раз в месяц, перенес до 3 лет острую пневмонию шесть раз, имеет хронический отит и синусит. С 4 лет начали беспокоить боли в суставах, ребенок не мог ходить. Участковым педиатром в ноябре 2018 г. пациент был направлен в кардиоревматологическое отделение ПЦ РБ№1-НЦМ, где был осмотрен врачами ревматологом и педиатром.

Жалобы при поступлении: боли в суставах, заложенность носа, гнойное отделяемое из носа.

Состояние ребенка расценивалось как тяжелое. Кожные покровы смуглые, умеренно влажные. Слизистые оболочки ротовой полости розовые, влажные. Зев не гиперемирован. Миндалины не увеличены, без налета. Носовое дыхание затруднено, умеренное выделение из носа гнойного характера. Аускультативно дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Каш-

ля и одышки нет. Тоны сердца громкие и ритмичные. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Стул регулярный, оформленный. Печень по краю реберной дуги, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Дизурии нет, моча не изменена. Менингеальных и очаговых знаков нет.

Лабораторные данные: пробы на ревматологические заболевания соответствовали норме: ревматоидный фактор - 10 мЕд/мл, С-реактивный белок - 2,1 мг/мл, антистрептолизин О - 120 Ед/л. Данные иммунограммы свидетельствовали о недостаточности гуморального звена иммунитета. По данным иммунограммы, у ребенка отсутствовали иммуноглобулин А, резко снижен уровень иммуноглобулинов М и G (таблица).

Показатели общего анализа крови от 12.11.2018: гемоглобин 120 г/л; эритроциты  $4,77 \times 10^{12}$  /л, лейкоциты  $10,76 \times 10^9$  /л, СОЭ 15 мм/ч.

Ребенку сделана электрокардиограмма 13.11.2019. Заключение: ритм синусовый. Вертикальное положение ЭОС. На УЗИ органов брюшной полости патологии не обнаружено.

Ребенок 13.09.2019 осмотрен оториноларингологом. Заключение: хронический двусторонний отит. Сухой передний ринит.

Наследственность по иммунодефицитному состоянию отягощена по линии матери, у которой, по её словам, умер брат в возрасте 5 лет от острой пневмонии.

В результате обследования в консультативной поликлинике РБ №1-НЦМ ребенку выставлен диагноз: Первичный иммунодефицит. Хронический двусторонний отит. Сухой передний ринит. Ребенок отправлен на обследование в иммунологическое отделение Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии в

**ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, olgadoctor@list.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ, в.н.с. – руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – препод. СПбГПМУ.

## Показатели иммунного статуса ребенка от 12.11.2018

Показатель	Результат	Референсный интервал
IgA общий	0,00 мг/мл	(0,7-3,00)
IgM общий	0,07 мг/мл	(0,6-2,00)
IgG общий	4,9 мг/мл	(8,00-16,00)
Комплемент С4	29,16 мг/дл	(9,00-36,00)
Комплемент С3	113,80 мг/дл	(75,00-135,00)
CD3+	94,00%	(62,00-69,00)
CD16+CD56+	2,17%	
CD4CD8	4,00%	
CD4+	63,00%	(30,00-40,00)
CD8+	29,00%	(25,00-32,00)
CD19+	2,00%	
CD3+HLA-DR+	6,00%	(8,00-12,00)
CD25+	6,00%	
IgE общий	1,5 МЕ/мл	(0,00-100,0)
Циркулирующий иммунный комплекс	35 ЕД	

январе 2019 г. После углубленного обследования клинический диагноз: Первичный иммунодефицит. Болезнь Брутона. Хронический двусторонний отит. Сухой передний ринит.

Даны следующие рекомендации:

1. Наблюдение иммунолога, педиатра, оториноларинголога по месту жительства.

2. Регулярная пожизненная заместительная терапия иммуноглобулинами – «ИГ вена».

3. При развитии инфекционного процесса показано лечение внутривенными антибиотиками широкого спектра действия (цефалоспорины 3-4 поколения, макролиды, аминогликозиды) не менее 2 недель.

4. Контроль общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, биохимического анализа крови и иммунограммы 1 раз в 3 месяца.

5. Проведение профилактических прививок не показано ввиду неэффективности. Пробу Манту (Диаскин-тест) проводить ежегодно.

6. При последующих беременностях матери рекомендовано проведение пренатальной диагностики на сроке 9-10 недель

7. Молекулярно-генетическое исследование лиц женского пола по материнской линии, а также иммунологическое обследование (IgA, IgG, IgM)

мальчиков по материнской линии.

8. Учитывая, что первичный иммунодефицит является генетически детерминированным заболеванием с необратимым нарушением функций иммунной системы, с высоким риском развития жизнеугрожающих бактериальных инфекций и аутоиммунных процессов и требует проведения пожизненной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения, отказ от проведения заместительной терапии ведет к развитию жизнеугрожающих состояний и инфекционных, аутоиммунных осложнений.

Таким образом, на основании наличия у ребенка нарушения здоровья со стойким расстройством функций организма, приводящим к ограничению жизнедеятельности и необходимости мер социальной поддержки, включая реабилитацию, и в соответствии с постановлением Правительства РФ от 20.02.2006 №95 «О порядке и условиях признания лица инвалидом» рекомендовано направить ребенка на медико-социальную экспертизу по месту жительства. В соответствии с постановлением Правительства РФ №339 от 29 марта 2018г. «О внесении изменений в Правила признания лица инвалидом» инвалидность пациентам с первичным иммунодефицитом (ПИД) устанавли-

вается при первичном освидетельствовании до достижения возраста 18 лет.

С февраля 2019г. ребенок находится под наблюдением врачей иммунолога, оториноларинголога, педиатра в консультационной поликлинике РБ№1 - НЦМ.

С февраля 2019г. по сентябрь 2019г. ребенок получил внутривенные иммуноглобулины («ИГ вена» в дозе 10 гр) шесть раз. Ежемесячно ребенок проходит обследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови, иммунограмма, иммуноглобулины периферической крови. За текущий промежуток времени ребенок переболел один раз ОРВИ, рецидивов отита не отмечалось. Ребенку установлена инвалидность.

Таким образом, применение внутривенных иммуноглобулинов пациенту с болезнью Брутона является необходимым для устранения риска угрожающих жизни осложнений.

#### Выводы:

1. Все пациенты с болезнью Брутона нуждаются в пожизненной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами.

2. Ранняя диагностика первичных иммунодефицитов у детей позволит избежать риска угрожающих жизни состояний.

#### Литература

1. Галактионов В.Г. Иммунология: учебник / В.Г. Галактионов. – М.: Изд-во МГУ, 1998 – 480 с. Galaktionov V. G. Immunology: textbook / V. G. Galaktionov. – М.: Izd-vo MGU, 1998. – 480 p.
2. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л.В. Ковальчук. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 640с. Kovalchuk L.V. Clinical immunology and allergology with the basics of general immunology: textbook / L.V. Kovalchuk. – М.: GEOTAR-Media, 2011. - 640С.
3. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Броstoff, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592с. Roit A. Immunology / A. Roit, J. Brostoff, D. Mail. – М.: Mir, 2000. – 592с.
4. Ярилин А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 321с. Yarilin A.A. Immunology: textbook / A.A. Yarilin. – М.: GEOTAR-Media, 2011. – 321с.

## ОБМЕН ОПЫТОМ

В.С. Трифанов, О.И. Кит, Е.Н. Колесников, Н.С. Карнаухов,  
Е.М. Непомнящая, Н.Н. Тимошкина, А.В. Снежко,  
М.Ю. Мещерякова, А.Л. Базаев

## ГЕТЕРОГЕННОСТЬ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.35

УДК 616.33-006.38/.48-033.2

Целью исследования было продемонстрировать на клиническом примере влияние гетерогенности опухоли и ее метастазов на выбор тактики лечения.

**Ключевые слова:** внутриопухолевая гетерогенность, генетическая нестабильность, нейроэндокринная опухоль желудка, соматостатиновые рецепторы.

The purpose of the study was to demonstrate the effect of heterogeneity of a tumor and its metastases on the choice of treatment tactics in a clinical case.

**Keywords:** intratumoral heterogeneity, genetic instability, gastric neuroendocrine tumor, somatostatin receptors.

**Введение.** В современной клинической онкологии проблема метастатических нейроэндокринных опухолей (НЭО) чрезвычайно актуальна. Это связано с тем, что большинство НЭО, являясь функционально неактивными, часто клинически манифестируют только на стадии наличия метастазов. Одна из главных проблем также кроется в особенностях молекулярной биологии метастатических очагов, характеристики которых не всегда совпадают с характеристиками первичной опухоли. Основная ошибка назначения лечения «по умолчанию» сводится к тому, что она учитывает характер ответа на терапию только у первичной опухоли, основана на степени ее дифференцирования, гормональном статусе и других показателях. Отсюда очевидный вывод – почему терапевтическое лечение дает положительные результаты далеко не в каждом случае [3].

В настоящее время весьма не возникает сомнений в том, что опухоль – это

сложная динамическая система. Начинаясь из генетически нормальной клетки, опухолевый процесс приводит к формированию популяции, состоящей из триллионов опухолевых клеток, которые сформировали множество различных фенотипов, обеспечивающих более агрессивное поведение [1]. Таким образом, с течением времени опухоль видоизменяет характеристики своих свойств, что приводит к существованию ряда различий в клетках первичной опухоли и метастазов, что, в сущности, и составляет опухолевую гетерогенность [2]. Впервые этот феномен еще в середине 19 в. описал Рудольф Вирхов. «Повышенная нестабильность генома, являясь необходимой причиной образования высоко агрессивных популяций клеток внутри опухоли, совместно с постоянно протекающим селективным отбором, лежит в основе внутриопухолевой гетерогенности» [2]. С этого тезиса, выдвинутого Питером Новеллом, и началась современная эпоха изучения этого крайне сложного и разнообразного в своих формах явления.

Многочисленные исследования последних лет говорят о существовании фенотипических и генотипических отличий между клетками первичных опухолей и метастазов, а также о гетерогенности метастатических очагов одной опухоли. Эти отличия могут касаться опухолевых клеток как на морфологическом, так и на функциональном уровнях. Между тем считается, что первичная и метастатические опухоли могут развиваться как генетически отличающиеся в тех случаях, когда метастатическое распространение про-

исходит на раннем этапе опухолевой прогрессии [1, 3].

В основе внутриопухолевой гетерогенности лежит генетическая нестабильность, включающая как генные и хромосомные мутации, так и микросателлитную нестабильность [4]. Наряду с генетическими механизмами существуют и эпигенетические факторы, которые усиливают или ослабляют различные повреждения генома клеток и при этом являются достаточно обратимыми [4-6]. Гетерогенность также неизбежно возникает из «шумовых процессов» - стохастичности в экспрессии генов, следствием которой является продукция в генетически идентичных клетках различных уровней конкретных белков в каждый момент [2]. Фенотипическая гетерогенность опухолевых клеток - следствие как вышеперечисленных механизмов, так и влияния опухолевого микроокружения, особенно значимого в метастатических очагах [2,6]. Это означает, что опухолевые клетки, адаптируясь к новому микроокружению, приобретают новые свойства, обуславливающие нарастание гетерогенности. Пристального внимания онколога требует соблюдение принципа назначения комбинированной таргетной терапии с учетом имеющейся гетерогенности первичной опухоли и метастазов по ряду самых разных признаков [1, 2, 4, 5].

По мнению Американской Ассоциации по Изучению Рака (AACR), схема лечения пациента в недалеком будущем может выглядеть так: биопсия метастазов; анализ ДНК опухолевых клеток в плазме методом цифровой ПЦР с определением молекулярно-генети-

Ростовский НИИ онкологии: **ТРИФАНОВ Владимир Сергеевич** – к.м.н., PhD, с.н.с., trifan1975@yandex.ru, **КИТ Олег Иванович** – д.м.н., проф., член-корр. РАН, ген. директор, **КОЛЕСНИКОВ Евгений Николаевич** – к.м.н., PhD, с.н.с., зав. отделением, врач-хирург, **КАРНАУХОВ Николай Сергеевич** – к.м.н., PhD, зав. патоморф. отделением, **НЕПОМНЯЩАЯ Евгения Марковна** – д.м.н., проф., PhD, в.н.с., **ТИМОШКИНА Наталья Николаевна** – к.б.н., PhD, зав. отделением, **БАЗАЕВ Адлан Лечаевич** – аспирант. Ростовский ГМУ: **СНЕЖКО Александр Владимирович** – д.м.н., PhD, ассистент кафедры онкологии, **МЕЩЕРЯКОВА Милана Юрьевна** – студентка 6 курса.

ческого профиля опухоли; назначение активного для выявленных изменений универсального препарата; последующая оценка молекулярно-генетического профиля у пациентов с прогрессированием болезни; назначение нового препарата, подавляющего активность вновь выявленных изменений [3,7].

Таким образом, все вышеизложенное обуславливает высокую актуальность изучения проблемы опухолевой гетерогенности во всех формах ее проявления, а разработка новых подходов к терапии злокачественных новообразований является важнейшей задачей современной онкологии.

**Цель исследования** состояла в демонстрации влияния гетерогенности опухоли и ее метастазов на выбор тактики лечения на клиническом примере.

**Материалы и методы исследования.** Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартному протоколу на срезах толщиной 3-5 мкм, приготовленных с парафиновых блоков с использованием Автостейнера (Autostainer, ThermoScientific, тип 480s). Депарафинирование срезов и восстановление антигенности проводили в буфере с pH 9 в PT Module (ThermoScientific, Великобритания). Иммуногистохимическое исследование проводили с применением антител к хромогранину А, синаптофизину, неспецифической энолазе (NSE). Для оценки пролиферативной активности клеток опухоли применяли антитела к Ki-67. Для выявления экспрессии соматостатиновых рецепторов использовали моноклональные антитела - Anti-somatostatin Receptor 2.

**Результаты и обсуждение.** В отделение абдоминальной онкологии №1 Ростовского НИИ онкологии поступил пациент Г. с диагнозом нейроэндокринная опухоль желудка, T3NxM1, стадия IV, клиническая группа 2, вторичное (метастатическое) поражение печени. Решением консилиума в составе хирурга, химиотерапевта и радиолога было решено проведение пациенту оперативного лечения в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) Ассоциации онкологов России. Операция была выполнена в объеме гастрэктомии с расширенной лимфаденэктомией лапаротомным доступом с атипичной резекцией S1, S2, S5, S7, S8 печени. Операция и послеоперационный период протекали без осложнений. Тканевые образцы были отправлены на патогистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Патогистологическое заключение: нейроэндокринная опухоль, ECL-клеточная, тип III (спорадическая), альвеолярного и псевдожелезистого характера роста с изъязвлением и проращением всех слоев стенки желудка, инвазией субсерозной жировой клетчатки, лимфатических и кровеносных сосудов, pT3N2M1 (пер).

По данным иммуногистохимического анализа, первичная нейроэндокринная опухоль желудка была высокодифференцированной (NET, G1), согласно классификации ВОЗ НЭО ЖКТ от 2010 года, с индексом пролиферации Ki-67 = 1,8%. Реакции с хромогранин А, синаптофизин, NSE резко выраженные. Данные маркеры входят в минимальную диагностическую панель НЭО. Положительные реакции с ними достоверно подтверждают диагноз НЭО. Реакции со специфическими маркерами расширенной диагностической панели (гастрин, инсулин, глюкагон, серотонин и др.) - отрицательные, что говорит о нефункционирующей природе опухоли. В 3 лимфатических узлах (из 12 исследованных) метастазы НЭО аналогичного характера с индексом пролиферативной активности Ki-67 до 9,5% (NET, G2).

Также иммуногистохимически были исследованы 5 удаленных метастатических очагов печени (S1, S2, S5, S7, S8). Индекс пролиферации Ki-67, подсчитанный вручную в «горячих точках», был 12,2% (S2), 14,5 (S1), 17,1 (S8), 18,3 (S5), 27,4 % (S7). Таким образом, в метастазах S1, S2, S5, S8 печени НЭО являлись умереннодифференцированными (NET, G2), а в S7 НЭО была низкодифференцированной (NEC, G3), что демонстрирует наличие опухолевой гетерогенности, прогрессирующей по мере развития злокачественного процесса. Проллиферативная активность, оцениваемая по уровню Ki-67, является показателем фенотипа новообразования, определяющего скорость роста опухоли, ее течение и исход. Следовательно, в нашем клиническом примере исход заболевания определяется как самим фактом метастазирования в печень, так и чрезвычайной биологической агрессивностью самих метастатических очагов. Причем только в низкодифференцированной НЭО (NEC, G3) реакция с Хромогранин А была отрицательной, что характерно для низкодифференцированных НЭО [2,3]. Это говорит о том, что могут быть различия в результатах иммуногистохимических реакций между первичной НЭО (в данном случае, локализующейся в

желудке) и метастатическими очагами в печени, что только подтверждает феномен опухолевой гетерогенности.

Для первичной опухоли и метастатических узлов была поставлена реакция для установления выраженности экспрессии соматостатиновых рецепторов 2-го типа (SSTR2), которая дала неоднозначные результаты. Реакция с SSTR2 была умеренно и резко выраженной в метастазах S7, S5, S8 печени и, напротив, в первичной НЭО желудка и в S1, S2 печени не определялась. В нашем примере экспрессия SSTR2 в клинически значимых количествах увеличивалась по мере нарастания злокачественного потенциала. Достоверно говорить о четкой зависимости между степенью дифференцировки НЭО и уровнем экспрессии SSTR2 нельзя, так как таких наблюдений мало и необходимы исследования с большой и репрезентативной выборкой. Но в любом случае мы рекомендуем определять статус SSTR2 (как наиболее часто встречающегося типа соматостатинового рецептора) до начала лечения НЭО в рутинном морфологическом исследовании. По-нашему мнению, это позволит расширить возможности терапии. В России уже накоплен достаточный опыт применения аналогов соматостатина для лечения НЭО, преимущественно ЖКТ и поджелудочной железы [1].

**Заключение.** Приведенный нами клинический случай наглядно демонстрирует феномен опухолевой гетерогенности и связанную с ним неоднозначность результатов иммуногистохимического исследования. Поэтому исключительно важное клиническое значение имеет иммуногистохимическое тестирование нейроэндокринных опухолей еще до начала лечения для выбора правильной схемы терапии, а также для составления прогноза заболевания. Актуальной проблемой онкологии остается разработка специфических молекулярных маркеров для диагностики злокачественных новообразований.

## Литература

1. Гуревич Л.Е. Иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2А, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации и степени злокачественности / Л.Е. Гуревич // Альманах клинической медицины. - 2016. - №.4. - С. 11-23.

Gurevich L.E. Immunohistochemical determination of the expression of receptors for somatostatin type 1, 2A, 3 and 5 in neuroendocrine tumors of various localization and degree of malignancy / L.E. Gurevich // Clinical Medi-

cine Almanac. – 2016. - № 4(15). – P. 11-23.

2. Кит О.И. Скрининг нейроэндокринного компонента в раке желудка / О.И. Кит, Н.С. Карнауков, В.С. Трифанов // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - №5. – С. 61-65.

Kit O.I. Screening for a neuroendocrine component in gastric cancer / O.I. Kit, N.S. Karnaukhov, V.S. Trifanov // Modern problems of science and education. – 2016. - №5. –P. 61-65.

3. Трифанов В.С. Клинико-иммуногистохимический анализ нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / В.С. Трифанов, О.И. Кит, Е.Н. Колесников // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №3. URL: <http://www.science-education.ru/pdf/2019/3/28865.pdf>.

Trifanov V.S. Clinical and immunohistochemical analysis of pancreatic neuroendocrine tumors / V.S. Trifanov, O.I. Kit, E.N. Kolesnikov // Modern problems of science and education. – 2019. - №3. – P.126.

4. Чехун В.Ф. Гетерогенность опухоли – динамичное состояние / В.Ф. Чехун, С.Д. Щербан, З.Д. Савцова // Онкология. – 2012. – №.3. – С. 26–37.

Chekhun V.F. Heterogeneity of the tumor - a dynamic state / V.F. Chekhun, S.D. Sherban, Z.D. Savtsova // Oncology. – 2012. - №3 (20). – P.26-37.

5. Alderton G. Tumour evolution: epigenetic and genetic heterogeneity in metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2017; 2(17):141.

6. Hoshino A. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. 2015; 527(7578):329-335.

7. Rosen C. The increasing complexity of the cancer stem cell paradigm. *Science*. 2009; 324(5935):1670-1673.

Р.А. Пахомова, Г.Э. Карапетян, Л.В. Кочетова,  
Л.В. Синдеева, Н.А. Ратушный, А.В. Зюзюкина

## ПОКАЗАТЕЛИ МОРФОМЕТРИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ЖЕНЩИН РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ В НОРМЕ И ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.36

УДК 611.941

Проведены макроморфометрия по системе Body Logic молочных желез здоровых женщин и женщин с подтвержденным диагнозом рака молочной железы, антропометрия и соматотипирование с выделением нормостенического, астенического и пикнического типов телосложения. Выявлено, что женщины пикнического соматотипа более предрасположены к развитию тубулярной деформации молочных желез в сравнении с женщинами других типов телосложения. В структуре телосложения женщин, больных раком молочной железы, преобладает астенморфия.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, морфометрия, тубулярность, соматотип.

We performed macromorphometry using the Body Logic system of mammary glands of healthy women and women with a confirmed diagnosis of breast cancer, anthropometry and somatotyping with the release of normosthenic, asthenic and picnic types of physique. It was revealed that women of a picnic somatotype are more predisposed to the development of tubular deformation of the mammary glands in comparison with women of other body types. In the physique of women with breast cancer asthenomorphy predominates.

**Keywords:** breast cancer, morphometry, tubularity, somatotype.

**Введение.** В современной маммологии большое внимание уделяется не только здоровью молочных желез, но и их эстетике [1-3, 5]. Повышенное внимание женщин к своей внешности, в том числе и к груди, требует постоянного совершенствования технологий пластической хирургии. Проводимые в современном мире операции на молочных железах можно назвать эволюционным достижением медицинской науки. В то же время проведение

эстетических операций с применением силиконовых имплантатов иногда приводит к нежелательным последствиям – это могут быть как клинические осложнения, так и неудовлетворенность пациентки полученным результатом. Капсулярная контрактура является одним из наиболее частых клинических осложнений аугментационной маммопластики и, по данным разных авторов, достигает 74%, а у 12% женщин образование плотной капсулы вокруг имплантата требует повторной операции в первые 2 года, причем их количество со временем увеличивается и за последующие 3 года достигает 20%. Вопросы профилактики развития капсулярной контрактуры волнуют пластических хирургов с момента внедрения маммопластики в практику. К настоящему времени выявлено достаточное количество причин, вызывающих капсулярную контрактуру, однако единого лечения нет, до настоящего времени не разработаны критерии, позволяющие прогнозировать развитие капсулярной контрактуры, и меры профилактики [5, 9]. В этой связи

на помощь хирургу могут прийти фундаментальные дисциплины, в частности конституциональная анатомия, позволяющая рассмотреть вопросы хирургии молочных желез с позиций индивидуальности [6]. Однако, несмотря на всю актуальность клинической анатомии молочных желез в её практическом приложении, исследования, позволяющие сопоставить их морфометрические характеристики с учетом конституции тела, на сегодняшний день единичны.

Также большой научный интерес представляет рак молочной железы. Заболеванию, его патогенезу, клиническому течению посвящено множество исследований в онкоэпидемиологии. В литературе встречаются работы, связанные с характером течения онкологических заболеваний у людей в зависимости от типа телосложения. При этом вопросы эстетической коррекции молочной железы после мастэктомии с учетом телосложения до сих пор до конца не изучены.

В связи с актуальностью проблемы была поставлена **цель исследования**

ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ: **ПАХОМОВА Регина Александровна** – д.м.н., ассистент кафедры общей хирургии им. проф. М.И.Гульмана, [ra5555@mail.ru](mailto:ra5555@mail.ru), **КАРАПЕТЯН Георгий Эдуардович** – д.м.н., проф., **КОЧЕТОВА Людмила Викторовна** – к.м.н., доцент, проф., **СИНДЕЕВА Людмила Викторовна** – д.м.н., доцент, проф., **ЗЮЗЮКИНА Алёна Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии; **РАТУШНЫЙ Николай Александрович** – врач-пластический хирург ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Красноярск».

**ния:** провести сравнительный анализ результатов макроморфометрии молочных желез с соматотипом женщин, нуждающихся в проведении эстетической коррекции груди, а также при раке молочной железы.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 101 женщина первого периода зрелого возраста (21-35 лет), обратившиеся в клинику пластической хирургии для решения вопроса о возможности хирургической коррекции молочных желез. Критерием исключения из обследования было наличие родов в анамнезе. Также были обследованы 24 женщины с уточненным диагнозом рак молочной железы.

Макроморфометрия молочных желез проведена по системе Body Logic, разработанной специально для компании «Mentor» – производителя силиконовых имплантатов [7]. В программу исследования включены следующие измерения: расстояние от яремной вырезки до субмаммарной складки, от яремной вырезки до сосков, от сосков до субмаммарной складки при натяжении, толщина кожно-железистой складки в верхних полюсах молочной железы. Также оценивалась растяжимость кожи в области нижнего полюса.

После измерения диаметра и степени выпячивания ареолы вычисляли индекс Норвуда (IN) по формуле:  $IN = \text{выпячивание ареолы} / \text{диаметр ареолы}$ . На основании величины IN устанавливали или исключали тубулярную деформацию молочной железы.

Соматотип определяли по индексу W.L. Rees-H. Eysenk с выделением трех типов телосложения: астенического, нормостенического и пикнического. Также рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), величину которого интерпретировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

При статистической обработке полученных данных применяли непараметрические методы анализа в среде MS Office Excel 2010, а также программу SPSS Statistics 22,0. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков оценивались медианой, третьим и первым квартилями LQ; UQ. Значимость межгрупповых различий количественных признаков проводилась с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, качественных – критерия  $\chi^2$ . Также в работе использован корреляционный анализ.

**Результаты и обсуждение.** Обследованные женщины распределились

по соматотипам практически с равной частотой. Так, нормостенический соматотип выявлен у 32,7 %, астенический – у 33,7%, а пикнический – у 34,6% женщин. Медиана длины тела женщин составила 164,0 (158,8; 167,2) см, массы тела – 62,8 (59,4; 64,7) кг. При этом следует отметить, что пикнизация телосложения далеко не всегда сопряжена с избыточной массой тела, а лишь указывает о преобладающем влиянии так называемой «координаты широкослженности» за счет больших размеров грудной клетки, определяемых во фронтальной плоскости. Наше исследование также подтверждает данную концепцию. Среди обследованных не зарегистрировано лиц с избыточной массой тела и ожирением. Нормальные значения ИМТ имели 80,2% женщин, у 19,8% женщин констатирован дефицит массы тела.

Использование индивидуально-типологического подхода при первичном обследовании женщин позволило выявить ряд существенных особенностей морфометрических параметров молочных желез в зависимости от типа телосложения. У женщин нормостенического соматотипа расстояние от яремной вырезки до субмаммарной складки составило 24,7 (24,1; 25,2) см, что значительно меньше, чем у представительниц астенического соматотипа (25,5 (23,6; 25,7) см) и больше, чем у пикнического (23,4 (20,5; 26,2) см).

По величине расстояния от яремной вырезки до соска соматотипы оказались четко ранжированы: наименьшее расстояние выявлено у женщин нормостенического (17,0 [16,5; 17,1] см), наибольшее – у пикнического (18,3 (17,9; 18,6) см) телосложения, астени-

ки занимали среднее положение между нормостениками и пикниками по величине данного параметра (17,5 (17,3; 17,6) см). Также женщины пикнического соматотипа характеризовались минимальными расстояниями от соска до субмаммарной складки в покое и при натяжении при отсутствии статистически значимых различий по указанным признакам по сравнению с представительницами астенического и нормостенического соматотипов. По толщине кожно-железистой складки в верхних полюсах молочной железы и растяжимости кожи в области нижнего полюса железы типологических особенностей выявлено не было (таблица).

Тубулярная деформация молочной железы была выявлена у 33,6% женщин, нуждающихся в эстетической коррекции. При этом дифференцированный подход к данной проблеме с учетом типа телосложения позволил выявить ряд особенностей. Так, величина индекса Норвуда у женщин нормостенического телосложения составила 0,31 (0,24; 0,36), что достоверно не отличалось от величины у астенического – 0,27 (0,24; 0,36),  $p=0,158$ . При этом женщины пикнического телосложения характеризовались более высокими его значениями – 0,44 (0,24; 0,57);  $p=0,023$ .

Установлено, что эстетические проблемы женщин пикнического соматотипа обусловлены в большей степени наличием тубулярной деформации, зарегистрированной в нашем исследовании в 58,8% случаев. Среди женщин астенического типа тубулярная молочная железа констатирована в 23,5% наблюдений, а у нормостенического – в 17,6% случаев.

#### Морфометрические параметры молочных желез в зависимости от соматотипа

Параметр	Соматотип		
	нормостенический	астенический	пикнический
Расстояние от яремной вырезки до субмаммарной складки, см	24,7 [24,1; 25,2]	25,5 [23,6; 25,7]	23,4 [20,5; 26,2]
	$p_{1-2}=0,003; p_{2-3}=0,012; p_{1-3}=0,031$		
Расстояние от яремной вырезки до соска, см	17,0 [16,5; 17,1]	17,5 [17,3; 17,6]	18,3 [17,9; 18,6]
	$p_{1-2}<0,001; p_{2-3}<0,001; p_{1-3}<0,001$		
Расстояние от соска до субмаммарной складки, см	8,1 [8,0; 8,2]	8,1 [7,8; 8,3]	4,8 [2,5; 8,1]
	$p_{1-2}=0,560; p_{2-3}=0,013; p_{1-3}=0,008$		
Расстояние от соска до субмаммарной складки при натяжении, см	9,7 [9,5; 9,8]	9,7 [9,3; 9,9]	6,0 [4,0; 9,9]
	$p_{1-2}=0,925; p_{2-3}=0,048; p_{1-3}=0,044$		
Толщина кожно-железистой складки в верхних полюсах молочной железы, см	2,8 [2,7; 3,1]	2,5 [2,1; 3,0]	3,2 [2,3; 3,4]
	$p_{1-2}=0,065; p_{2-3}=0,078; p_{1-3}=0,089$		
Растяжимость кожи в области нижнего полюса	1,6 [1,5; 1,7]	1,6 [1,4; 1,7]	1,5 [1,4; 1,8]
	$p_{1-2}=0,905; p_{2-3}=0,765; p_{1-3}=0,771$		

Сопряженность тубулярной деформации молочной железы с морфометрическими параметрами молочной железы и соматотипом объективно подтверждены результатами корреляционного анализа. Установлены сильные обратные корреляции между индексом Норвуда и расстоянием от яремной вырезки до субмаммарной складки ( $r=-0,865$ ), индексом Норвуда и расстоянием от сосков до субмаммарной складки в свободном состоянии ( $r=-0,879$ ) и при натяжении ( $r=-0,885$ ). Также указанный индекс коррелировал с толщиной кожно-железистой складки в области верхнего полюса молочной железы ( $r=0,716$ ) и растяжимостью кожи в области нижнего полюса железы ( $r=-0,674$ ).

Прямые корреляции средней силы выявлены между индексом Норвуда и ИМТ ( $r=0,523$ ). Иными словами, чем выше ИМТ, тем больше риск формирования тубулярной деформации молочной железы.

Выявлено, что женщины, страдающие раком молочной железы, преимущественно относятся к астеническому типу телосложения. Данный соматотип имел место у 18 из 24 обследованных. Пикнический соматотип выявлен у 4 пациенток и только у 2 женщин телосложение оценено как нормостеническое.

Дооперационная макроморфометрия молочных желез не выявила ни одного случая тубулярной деформации железы.

**Заключение.** Необходимость анатомического обоснования при определении тактики корректирующей хирургии молочных желез не вызывает сомнений. Вопросы антропологического подхода при проведении маммопластики уже поднимались ранее. В работе В.Н. Казанова с соавт. [4] особое внимание уделяется влиянию

этнического компонента на формирование различных форм молочных желез, что рекомендуется учитывать при подборе имплантата и имеет значение для разработки мероприятий по профилактике нежелательных послеоперационных осложнений. При этом в доступной литературе практически нет сведений о конституциональных особенностях морфометрических параметров молочных желез при формировании ее анатомических особенностей, требующих эстетической коррекции. В настоящей работе предпринята попытка сопоставления данных морфометрии молочных желез с типом телосложения женщин, что расценивается нами в качестве научной новизны.

По результатам работы можно сделать следующий **вывод**: женщины пикнического соматотипа более предрасположены к развитию тубулярной деформации молочных желез в сравнении с женщинами других типов телосложения. Учитывая сопряженность пикноморфии телосложения с формированием тубулярной деформации молочной железы и астеноморфии с раком молочной железы, можно предположить, что связи между развитием данного заболевания и наличием тубулярной формы железы отсутствуют.

## Литература

1. Взаимосвязь эстетического здоровья студентов и вредных привычек / Л.Н. Иванова [и др.] // Университетская клиника. – 2017. – № 4-2. – С. 53–56.
2. Interrelation of esthetic health of students and addictions / L.N. Ivanova [et al.] // University clinic. – 2017. – №4-2. – P.53-56.
3. Головач В.А. Двойная складка. Тубулярность – не главное / В.А. Головач, А.М. Боровиков // Пластич. хирургия и косметология. – 2013. – №4. – С.523–536.
4. Golovach V.A. Double fold. The tubularity – not the main thing / V.A. Golovach, A.M. Boro-

vikov // Plastic surgery and cosmetology. – 2013. – №4. – P.523-536.

3. Казанов В.Н. Морфометрия молочных желез женщин среднего возраста Республики Саха (Якутия) / В.Н. Казанов, Д.К. Гармаева, Р.М. Хайруллин // Знание. – 2015. – №12-2. – С.99–103.

Kazanov V.N. Morphometry of mammary glands of middle-aged women of the Sakha (Yakutia) Republic / V.N. Kazanov, D.K. Garmayeva, R.M. Khayrullin // Knowledge. – 2015. – №12-2. – P.99-103.

4. Капсулярная контрактура: причины, меры профилактики / Карапетян Г.Э. [и др.] // Хирургич. практика. – 2017. – №2. – С.42-47.

Capsular contracture: reasons, prevention measures / Karapetyan G.E. [et al.] // Surgical practice. – 2017. – №2. – P.42-47.

5. Сванадзе С.Н. Современные подходы к стандартизации вмешательств при маммопластике / С.Н. Сванадзе // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2016. – №7-8. – С.57–60.

Svanadze S.N. Modern approaches to standardization of interventions at a mammoplasty / S.N. Svanadze // Standardization problems in health care. – 2016. – №7-8. – P.57-60.

6. Ходжамуродова Д.А. Применение силиконовых имплантатов в пластической хирургии молочных желез / Д.А. Ходжамуродова, М.С. Саидов, Г.М. Ходжамуродов // Российский медико-биологич. вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2018. – №1. – С.133–149.

Hodzhamurodova D.A. Application of silicone implants in plastic surgery of mammary glands / D.A. Hodzhamurodova, M.S. Saidov, G.M. Hodzhamurodov // The Russian medico biological messenger of the academician I.P. Pavlov. – 2018. – №1. – P.133-149.

7. Частота встречаемости различных форм молочных желез у женщин Республики Саха (Якутия) / Казанов В.Н. [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2016. – №3. – С.27–30.

Frequency of occurrence of different shapes of mammary glands at women of the Sakha (Yakutia) Republic / Kazanov V.N. [et al.] // The Journal of anatomy and a histopathology. – 2016. – №3. – P.27-30.

8. Fagell D. Capsular contracture around line-filled fine textured and smooth mammary implants: a prospective year follow-up / D. Fagell, E. Berggren, E. Tapila // Plast. Reconstr. Surg. – 2001. – Vol.108. – P.2108-2112.

9. Hammond D.C. Atlas of aesthetic breast surgery / D.S. Hammond // Saunders Elsevier. – 2009. – P.11-38.



О.Г. Сидорова, С.К. Кононова, Т.К. Давыдова,  
С.И. Софронова, С.А. Федорова, Э.К. Хуснутдинова,  
В.Л. Ижевская

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ СО СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИЕЙ I ТИПА, ПОЛУЧИВШИХ ПОДДЕРЖИВАЮЩУЮ ТЕРАПИЮ НА БАЗЕ ЦНДЗ ЯНЦ КМП

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.37

УДК 616-009.26

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов со спиноцеребеллярной атаксией I типа, получивших поддерживающую терапию в Центре нейродегенеративных заболеваний при Больнице ЯНЦ КМП за период с сентября 2017 по июнь 2019 г. Приведены данные о возрастном, образовательном и семейном положении пациентов и в частности проведен анализ смены вида деятельности и семейного статуса в связи с периодом начала выраженной манифестации клиники СЦАИ.

**Ключевые слова:** нейродегенеративное заболевание, спиноцеребеллярная атаксия, поддерживающая терапия, социальные характеристики.

A retrospective analysis of the data of patients with spinocerebellar ataxia type 1 who received supportive care at the Center for Neurodegenerative Diseases YSC CMP Hospital for the period from September 2017 to June 2019 was performed. Data on age, educational and marital status of patients are presented, and in particular, an analysis of the change in type of professional activity and family status associated with the period of pronounced manifestation of the SCAI clinic was carried out.

**Keywords:** neurodegenerative disease, spinocerebellar ataxia, supportive care, social characteristics.

**Введение.** Наследственные спиноцеребеллярные атаксии – это гетерогенные нейродегенеративные заболевания, основной характеристикой которых является нарушение координации движений, обусловленное дегенерацией мозжечка и афферентных и эфферентных нейрональных систем. На сегодняшний день по механизму передачи в поколениях наследственные атаксии подразделяют на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные формы и атаксии с митохондриальным типом наследования. Также выделяют спорадические формы с неустановленным или неизвестным механизмом генетической передачи [1].

Одним из наиболее распространённых в Якутии наследственных нейродегенеративных заболеваний является спиноцеребеллярная атаксия I типа (СЦАИ) [4]. Частота СЦАИ в Якутии составляет 46 случаев на 100 тыс. сельского населения, тогда как в мире – по сравнению 1-2 на 100 тыс. населения [2, 3]. Отсутствие государственной поддерживающей программы для больных с наследственными атаксиями в частности и нейродегенеративными заболеваниями в целом, преимущественно поздняя манифестация, тяжелое прогрессирующее течение, инкурабельность, дефицит врачебных и сестринских кадров и все увеличивающаяся нагрузка за счет urgentных больных в специализированных неврологических отделениях порождают массу медицинских, эпидемиологических, организационных, этических, социальных и психологических вопросов.

В целях исполнения Указа Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» приказом директора ЯНЦ КМП за №08-06/295А в ФБГНУ ЯНЦ КМП от 1 ноября 2018 г. организован Центр нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) с лабораторией НДЗ.

Также издан приказ Министра здравоохранения РС (Я) за №01-07/184 от 14.02.2019 г. «О порядке маршрутизации больных неврологического про-

филя, страдающих нейродегенеративными заболеваниями на амбулаторно-поликлиническом и госпитальном этапах» в целях совершенствования оказания специализированной неврологической помощи пациентам с нейродегенеративными заболеваниями Республики Саха (Якутия) на амбулаторно-поликлиническом и госпитальном этапах, основанный на Указе Главы Республики Саха (Якутия) от 27.12.2016 г. № 1637 «Об утверждении Положений о Министерстве здравоохранения Республики Саха (Якутия) и его коллегии и во исполнение приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2011 №926н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы»» [5].

С открытием Центра нейродегенеративных заболеваний на базе Больницы ЯНЦ КМП стала более доступной систематическая поддерживающая терапия больных с СЦАИ, что дало возможность оказать более качественную медицинскую помощь и обратить внимание на множество имеющихся разносторонних проблем у пациентов с наследственными атаксиями в Якутии.

**Цель исследования:** медико-социальный анализ пациентов и разработка принципов предоставления поддерживающей терапии больным с СЦАИ.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на

ЯНЦ КМП: СИДОРОВА Оксана Гаврильевна – н.с., okssi66@mail.ru, КОНОНОВА Сардана Кононовна – к.б.н., с.н.с.; с.н.с. СВФУ им. М.К. Аммосова, konsard@ Rambler.ru, ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна – к.м.н., в.н.с. – руковод. отдела, tanya.davydova.56@inbox.ru, СОФРОНОВА Саргылана Ивановна – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, sara2208@mail.ru; ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., с.н.с., зав.лаб. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, sardaanafeodorova@mail.ru; ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна – д.б.н., проф., директор Ин-та БиГ УНЦ РАН (г.Уфа), elzakh@ Rambler.ru; ИЖЕВСКАЯ Вера Леонидовна – д.м.н., проф., зам. директора Медико-генетического науч.центра (г. Москва), izhevskaya@ med-gen.ru.

базе Больницы ЯНЦ КМП в отделении нейродегенеративных заболеваний. Для ретроспективного анализа были использованы истории болезни, генетические карты пациентов с СЦА1, их опрос, медико-генетическая консультация и анализ родословных больных, находившихся на регуляторной поддерживающей терапии (ПТ). Преимущественно все больные из известных родословных и большинство из них ранее были тестированы на наличие мутации СЦА1 в МГК РБ№1-НЦМ. В работе также были использованы статистический и аналитический методы исследования.

**Результаты и обсуждение.** За описываемый период поддерживающую терапию получило 52 пациента. Из них мужчин 18 (34,6%), а женщин – 34 пациентки (65,4%). Из 52 пациентов в г. Якутске проживали 17 чел. (32,7%), а в других районах Республики Саха (Якутия) – 35 (67,3%). До официального открытия Центра нейродегенеративных заболеваний (ЦНДЗ), с сентября 2017 по октябрь 2018 г. (14 мес.), 31 пациент получил поддерживающую терапию, а за полугодий период после открытия ЦНДЗ – 51 пациент, что в среднем составило 2,2 госпитализации за один месяц до открытия и 7,3 – после открытия Центра НДЗ. Данный факт подтверждает востребованность поддерживающей терапии среди пациентов с СЦА1.

Направляемость пациентов на ПТ из ЛПУ г. Якутска распределилась следующим образом: из ГБ№3 направлено 6 больных, Медицинского центра г. Якутска – 5, ГБ№1 – 4, Больницы ЯНЦ КМП – одна пациентка. Показатели госпитализации пациентов из районов Республики Саха (Якутия) представлены на рис. 1. Низкая направляемость больных из эндемичных по СЦА1 улусов связана с материальными и сезонными транспортными затруднениями



Рис. 1. Структура направляемости пациентов на поддерживающую терапию улусов РС(Я)

семей и низкой информированностью специалистов в участковых больницах, врачебных амбулаториях и фельдшерских пунктах в наслегах.

Учитывая поздне манифестирующий фактор спиноцеребеллярной атаксии I типа, особый интерес представляет анализ возраста исследуемых (рис. 2). Из 6 пациентов до 35 лет у 5 больных мутантный ген был унаследован по отцовской линии, что предопределило ранний дебют заболевания. Из 8 пациентов свыше 60 лет у семерых болезнь была унаследована по материнской линии, что и объясняет позднее начало проявлений и более доброкачественное течение СЦА1.

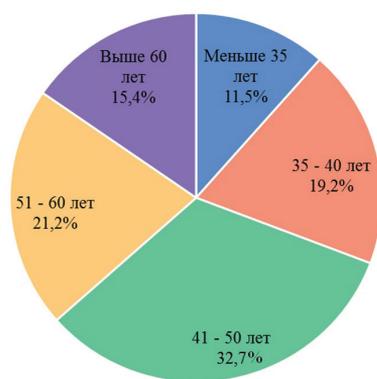


Рис. 2. Возрастной состав пациентов, получивших поддерживающую терапию

Анализ образовательного уровня пациентов, прошедших ПТ, показал, что высшее образование имеют 27 участников исследования, что составило 51,9%, среднепрофессиональное образование – 22(42,3%) и среднее общеобразовательное – 3 пациента (5,8%). По полученной специальности или смежной к нему из 49 пациентов работал 31 чел. (63,2%). Среди пациентов было два научных работника с ученой степенью, два врача. Трое из пациентов до начала выраженных проявлений СЦА1 работали в органах муниципального управления. С начала выраженных проявлений заболевания 35 (68%) пациентов перешли на легкий труд. Семи (13%) пациентам с начала выраженных проявлений заболевания пришлось оставить работу.

По анализу семейного положения выяснилось, что из общего числа разведенных только два брака распались до начала манифестации заболевания (рис.3). Стоит отметить, что мужчины чаще, чем женщины, разводятся после начала манифестации заболевания у жены. Так, число разводов среди пациентов-мужчин в 1,5 раза меньше, чем среди женщин – больных СЦА1. Наличие детей у пациентов распределилось следующим образом: не имели детей 6 пациентов (11,5%), по одному ребенку – 10 (19,2%), по 3 детей – 15 (28,8%), по 3 детей – 14 (26,9%), по 4 детей – 4 с (7,8%) и 5 детей – 3 семьи (5,8%). Следует отметить, что 15 женщин из 21 семьи, имеющей 3 и более детей, являлись носительницами мутантного гена, что подтверждает вывод о расширенной репродукции в семьях с СЦА1 [4].

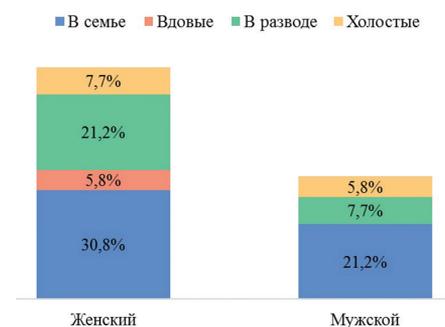


Рис. 3. Семейное положение пациентов, получивших поддерживающую терапию

Большинство пациентов, получивших ПТ, неоднократно прошли процедуру освидетельствования МСЭК на получение группы инвалидности по спиноцеребеллярной атаксии I. Так, I группа инвалидности была у 14 пациентов, что составило 26,9%, II группа инвалидности – у 21 больного (40,4%), III группа – 13 (25%) и на момент госпитализации на ПТ не имели инвалидности 4 пациента (7,7%). Результаты анализа показали, что среди больных с I группой инвалидности женщин было 11 (32,3% среди женщин), мужчин – 3 (16,7% среди мужчин). Данный факт, вероятно, объясняется настойчивостью женской половины пациентов в получении инвалидности.

**Выводы.** Увеличение частоты госпитализаций более чем в 3 раза за короткий период с момента открытия Центра НДЗ подтверждает востребованность ПТ больных с СЦА1. Анализ показал, что больные СЦА1 преимущественно имеют высшее образование. Знание женщины о наличии му-

тантного гена по СЦА1 не меняет ее планов по деторождению. Возможно, болезнь косвенно влияет на изменение семейного положения пациентов, в частности на количество разводов у женщин. Более активными и настойчивыми в получении инвалидности оказались женщины. В целях замедления темпов прогрессирования заболевания, медико-социальной реабилитации, повышения качества жизни и социального статуса пациентов с СЦА1 необходимо организовать предоставление регулярной поддерживающей терапии, контролировать своевремен-

ное представление на МСЭК, оказывать на местах медицинскую, социально-психологическую помощь в полном объеме.

#### Литература

1. Наследственные атаксии и паралигии / С.Н. Иллариошкин, Г.Е. Руденская, И.А. Иванова-Смоленская. – М.: МЕДпресс-информ, 2006.

Hereditary ataxias and paraplegias / S.N. Illarioshkin, G.E. Rudenskaya, I.A. Ivanova-Smolenskaya. - M.: MEDpress-inform, 2006.

2. Спинocerebellарная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и

клинико-генетические сопоставления / Ф.А. Платонов, С.Н. Иллариошкин, С.К. Кононова // Медицинская генетика. -2004. – Т.5, №8. – С.242-248.

Spinocerebellar ataxia type 1 in Yakutia: prevalence and clinical-genetic comparisons/ F.A. Platonov, S.N. Illarioshkin, S.K. Kononova // Medical genetics. -2004. - V.5, №8. -P.242-248.

3. Платонов Ф.А. Наследственная мозжечковая атаксия в Якутии: дис...д-ра мед. наук /Ф.А.Платонов. – М., 2003. – С.178.

Platonov F.A. Hereditary cerebellar ataxia in Yakutia: diss...dr. of med. sciences /F.A.Platonov. - M., 2003. - P.178.

4. Unstable Triplet Repeat and Phenotypic Variability of Spinocerebellar Ataxia Type1 / L.G. Goldfarb, O. Vasconcelos, F.A. Platonov [et al.] // Ann.Neurol.-1996. -Vol.39, №4.-P.500-506.



## НАШИ ЮБИЛЯРЫ



Даже беглый взгляд на трудовую биографию Ивана Яковлевича позволяет оценить его как незаурядного человека с активной гражданской позицией, постоянно стремящегося к совершенствованию и профессиональному росту.

Иван Яковлевич Егоров родился 24 сентября 1939 года во II Баянтайском наслеге Усть-Алданского улуса Якутской АССР. После окончания Иркутского государственного медицинского института с 1967 по 1970 г. работал в должности главного врача Усть-Алданской районной санитарно-эпидемиологической станции. Начало трудовой и административной деятельности успешно сочетал с общественной работой, а впоследствии – и с научной.

Учёбу в аспирантуре на базе кафедры эпидемиологии Харьковского медицинского института Иван Яковлевич завершил в 1973 г. защитой диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Активный иммунитет к дифтерии и коклюшу у больных и переболевших болезнью Боткина».

В 1974 г. И.Я. Егоров возглавляет санитарно-эпидемиологическую службу Якутии и назначен заместителем министра здравоохранения Якутской АССР – главным государственным санитарным врачом республики. Деятельность Ивана Яковлевича как руко-

## ИВАН ЯКОВЛЕВИЧ ЕГОРОВ (к 80-летию со дня рождения)

водителя санитарной службы Якутии с первых дней была направлена на развитие материально-технической базы учреждений, создание сети лабораторий, оснащение их на современном уровне, обеспечение службы квалифицированными кадрами, усиление и повышение эффективности государственного санитарно-эпидемиологического надзора, что предопределило в дальнейшем успехи, достигнутые в республике в борьбе с инфекционными заболеваниями.

В 1991 г. по инициативе И.Я. Егорова впервые в Российской Федерации был создан Государственный комитет по санитарно-эпидемиологическому надзору как орган государственного управления. Издаются целый ряд директивных документов, подготовленных под руководством И.Я. Егорова, в частности 15 декабря 1994 г. был принят закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Республики Саха (Якутия)», явившийся основой для дальнейшего формирования нормативно-правовой базы службы.

В 1996 г. И.Я. Егоровым успешно защищена диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Научное обоснование системы эпидемиологического надзора за особо опасными и природно-очаговыми инфекциями в условиях Крайнего Севера». Вскоре ему было присвоено ученое звание профессора.

На этом фоне новой и важнейшей вехой на профессиональном пути Ивана Яковлевича стало назначение его в 1999 г. на должность министра здравоохранения Республики Саха (Якутия). Под руководством И.Я. Егорова в министерстве была проведена огромная работа по совершенствованию системы здравоохранения в республике, формированию современной инфраструктуры медицинских учреждений, подготовке высококвалифицированных кадров.

Так, в декабре 1999 г. на XIV съезде медицинских работников и общественности была одобрена Концепция совершенствования здравоохранения Республики Саха (Якутия), которая имела и будет иметь стратегическое значение для развития системы охраны здоровья населения до 2025 года. Указанный съезд, состоявшийся в декабре 1999 г. с участием высшего руко-

водства республики и министра здравоохранения Российской Федерации Ю.Л. Шевченко, стал важной вехой в новейшей истории Якутии.

Там же президент республики М.Е. Николаев поставил конкретную задачу перед министерством: мобилизуя научный, кадровый и технологический потенциал здравоохранения, в течение года обеспечить формирование и развитие территориальной структуры высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) и внедрить в практику кардиохирургические методы лечения пациентов. Такой короткий срок, отпущенный на внедрение и освоение важнейшего направления ВМП, в первое время поверг многих в настоящее смятение. Именно в этот непростой и ответственный период раскрылся талант Ивана Яковлевича как опытного организатора, способного принимать взвешенные решения на основе собственного анализа и прогноза, правильной расстановки приоритетов и первоочередных задач.

В первую очередь был налажен активный, постоянно функционирующий деловой контакт с Министерством здравоохранения Российской Федерации и ведущими федеральными научными центрами, десятки специалистов Республиканской больницы № 1 - Национального центра медицины (РБ № 1-НЦМ) были направлены на стажировку с четко определенным кругом задач по каждому профилю ВМП. С учетом комплекса региональных проблем здравоохранения в РБ № 1-НЦМ были разработаны 6 республиканских целевых программ:

- 1) «Эндovasкулярная сердечно-сосудистая хирургия»,
- 2) «Кардиохирургическая помощь населению РС (Я) в 1999-2000 гг.»,
- 3) «Трансплантация почки от живого родственного донора при терминальной стадии хронической почечной недостаточности»,
- 4) «Единая информационная система (ЕИС) отрасли здравоохранения РС (Я)»,
- 5) «Бесплодный брак: современные подходы к диагностике и лечению (ЭКО)»,
- 6) «Замена изношенной техники и инженерных систем РБ № 1 - НЦМ».

Все программы были успешно реализованы в срок, в результате чего в повседневную практику был внедрен

целый комплекс ранее не представленных в республике инновационных, специализированных видов ВМП. Успешному внедрению республиканских целевых программ способствовали профессионализм, ответственность специалистов и правильно выбранные приоритеты, которые были понятны всем ее исполнителям. Программы были поддержаны на уровне Президента, Правительства и Министерства здравоохранения республики, что, безусловно, способствовало их эффективной реализации. Катализирующая роль в разработке, становлении и выполнении Программ принадлежала коллективу РБ № 1-НЦМ, а кардиохирургическая служба достойно заняла свою историческую нишу в системе специализированной помощи Якутии и в следующем году отметит 20-летний юбилей со дня основания!

В эти же годы был организован и проведен ряд мероприятий, к которым уместны эпитеты «впервые в республике». В их числе совместная коллегия Минздрава России и Правительства РС (Я) в ноябре 2000 г., заседание Координационного совета по здравоохранению в Дальневосточном федеральном округе в 2001 г., рабочие совещания с участием заместителей министра здравоохранения Россий-

ской Федерации. Иван Яковлевич добился обучения большой группы организаторов здравоохранения в ведущих образовательных и научных учреждениях г. Москвы в 2000 г., организовав при этом приём у министра здравоохранения РФ Ю.Л. Шевченко.

Таким образом, следует отметить, что именно в 1999-2000 г. было заложено сбалансированное формирование и развитие территориальной структуры высокотехнологичной медицинской помощи. Отраднo и то, что эти направления в настоящее время продолжают успешно развиваться и являются «kozyрными картами» регионального здравоохранения. В этой связи, возвращаясь к тем удивительным и творчески емким годам совместной работы, хотелось бы подчеркнуть – без лидера не бывает серьезных успехов в новом деле! Иван Яковлевич со всей очевидностью доказал это на практике.

Многолетний добросовестный труд И.Я. Егорова на благо здоровья населения Якутии отмечен многими государственными и ведомственными наградами и почетными званиями. Вот краткий их перечень: кавалер Ордена Почета, заслуженный врач Российской Федерации и Республики Саха (Якутия), Почетный работник госсанэпид-

службы России, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Иван Яковлевич и сегодня находится в гуще событий, наряду с профессиональной деятельностью часто бывает в различных командировках внутри и за пределами республики, много времени уделяет общественной работе. Так, с 2010 г. возглавляет Якутское отделение Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов, паразитологов. С 2011 г. – член Общественной палаты Республики Саха (Якутия), председатель комиссии по социальным вопросам, с 2014 г. – член Общественной палаты второго созыва, председатель комиссии по охране здоровья, физической культуре, спорту и популяризации здорового образа жизни. С 2012 г. возглавляет Общественный совет при Министерстве здравоохранения Республики Саха (Якутия). Член Высшего Совета старейшин Республики Саха (Якутия).

Профессиональная судьба сложилась так, что нам повезло в течение ряда лет работать и иметь близкий человеческий контакт с И.Я. Егоровым. Иван Яковлевич, примите наши искренние поздравления и самые добрые пожелания с юбилеем!

*Л.Ф. Тимофеев – д.м.н., профессор, в 1999-2002 гг. – заместитель министра здравоохранения РС (Я)*

*В.С. Попов – к.м.н., заслуженный врач РФ, в 1999-2003 гг. – генеральный директор РБ № 1-Национального центра медицины РС (Я)*

## ПРОФЕССОРУ А.Р. ВАРФОЛОМЕЕВУ 80 ЛЕТ



Ахмед Романович Варфоломеев после окончания в 1966 г. Благовещенского государственного медицинского института врачебную деятельность начал заведующим Дальневосточной участковой больницы родного Верхневилюйского района. Вскоре как молодой, перспективный специалист был назначен хирургом в центральную районную больницу, что и определило его врачебную профессию.

По окончании аспирантуры Томского государственного медицинского института в 1975 г. А.Р. Варфоломеев успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ровно 45 лет тому назад он поднялся на кафедру хирургии медико-лечебного факультета Якутского государственного университета, чтобы сеять разумное, доброе и вечное.

А.Р. Варфоломеев в 1999 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Высшей аттестационной комиссией ему было присвоено ученое звание: в 1982 г. - доцента, 2001 г. - профессора по детской хирургии.

Детский хирург А.Р. Варфоломеев для маленьких пациентов и их родителей был врачом со спасительным скальпелем в руках. Для студентов профессор Варфоломеев являлся кладью знаний и опыта, которыми щедро делился, а для коллег - старшим по возрасту и по должности мудрым наставником, волевым руководителем.

В университете А.Р. Варфоломеев кроме преподавательской деятельности активно занимался общественной работой: был куратором и руководителем студенческого научного общества,

общественным деканом и народным контролером, членом парткома ЯГУ, заместителем секретаря партбюро медицинского факультета.

1 декабря 1967 г. на базе Детской республиканской больницы было открыто отделение детской хирургии, что было началом становления детской хирургии в республике. В стенах отделения дети с различной хирургической патологией, благодаря оперативным вмешательствам, успешно проведенным высококвалифицированными детскими хирургами, вновь ощущали радость жизни без болезней и страданий, возвращались к нормальной жизни. Отделение стало клинической базой курса детской хирургии медицинского факультета.

Детская хирургическая служба республики с открытием уникального по материально-техническому и кадровому обеспечению учреждения - Центра охраны материнства и детства (ЦОМид) – получила возможность освоения и широкого применения высоких медицинских технологий.

А.Р. Варфоломеев являлся генеральным директором строительства ЦОМид, руководителем, стоявшим у истоков его становления, внесшим большой вклад в зарождение нового этапа развития детской хирургии в республике – детской хирургии XXI века. Здесь огромное значение имело открытие в 1997 г. кафедры детской хи-

рургии, которую возглавил профессор Варфоломеев.

Детские хирурги, воспитанные А.Р. Варфоломеевым в период совместной работы в отделении и клинической ординатуре на базе кафедры детской хирургии, успешно трудятся в крупных лечебно-профилактических учреждениях республики. Среди них есть 2 заслуженных врача РС (Я), 1 заслуженный врач РФ, 1 доктор медицинских наук, 3 кандидата медицинских наук, 14 врачей высшей категории.

А.Р. Варфоломеев был руководителем более 20 научно-практических экспедиций совместных с Минздравом РС (Я) с участием коллег из Красноярска, Иркутска, Томска, Новосибирска и Санкт-Петербурга. Несколько лет являлся внештатным детским хирургом Минздрава РС (Я). Его имя по праву занесено в список лучших детских хирургов России, в медицинскую энциклопедию по разделу «Детская хирургия».

Полувековой труд А.Р. Варфоломеева оценен достойно: юбилейной медалью «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина» (1970); медалью «Ветеран труда» (1994); знаком «Отличник здравоохранения Республики Саха (Якутия)» (1996); орденом «Золотая корона» Международной европейской академии естественных наук (2006); Почетной грамотой Председателя Пра-

вительства Республики Саха (Якутия) с вручением именных золотых часов (2009); присвоением почетного звания «Заслуженный врач Республики Саха (Якутия)» (2004), звания «Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации» (2008), звания «Почетный работник столичного здравоохранения» (2013), дипломом (Diploma di Merito) и медалью Европалаты (Eurochambers) за заслуги в сфере науки, образования и культуры (2016).

Профессор А.Р. Варфоломеев является автором более 170 научных работ, в т.ч. 5 монографий по актуальным вопросам медицины, 5 методических пособий.

Мы знаем, уважаем, ценим А.Р. Варфоломеева как талантливого педагога, высококвалифицированного детского хирурга, врача, умеющего понимать и сострадать людям, мудрого наставника, надежного товарища, доброго коллегу, человека с высоким чувством справедливости.

От имени коллег и студентов Медицинского института сердечно поздравляем Ахмеда Романовича Варфоломеева с 80-летним юбилеем, выражаем искренние слова благодарности за то, что Вы, являетесь ярким примером доброты, надежности и спокойствия! Желаем Вам доброго здоровья, успехов в работе, благополучия и счастья!

*Н.М. Гоголев – к.м.н., директор Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова*



