

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

4(72) `2020

YAKUT MEDICAL JOURNAL



# ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель  
ФГБНУ «Якутский научный центр  
комплексных медицинских проблем»

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

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

Редакционный совет:  
Афтанас Л.И., д.м.н., профессор,  
акад. РАН (Новосибирск)  
Боевода 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.) Посельская Н.В

Компьютерная верстка  
Санниковой М.И

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

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА  
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

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

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

*Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00475*

*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 5 Editor-in-Chief column

## Оригинальные исследования Original research

- Винокурова Ф.В., Аргунова В.М., Слепцова П.А., Николаев В.М., Румянцев Е.К., Бурцева Т.Е., Часнык В.Г., Костик М.М. Распространенность и структура ювенильного идиопатического артрита у детей в РС(Я)
- 6 Vinokurova F.V., Argunova V.M., Sleptsova P.A., Nikolaev V.M., Rummyantsev E.K., Burtseva T.E., Chasnyk V.G., Kostik M.M. Prevalence and structure of juvenile idiopathic arthritis in children in the Republic of Sakha (Yakutia)
- 10 Евсеева Г.П., Лебедько О.А., Супрун С.В., Яковлев Е.И., Кудерова Н.И., Книжникова Е.В., Телепнева Р.С., Пивкина Т.В. Оценка мембранного потенциала митохондрий гранулоцитов у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких
- 10 Evseeva G.P., Lebedko O.A., Suprun S.V., Yakovlev E.I., Kuderova N.I., Knizhnikova E.V., Telepneva R.S., Pivkina T.V. Evaluation of the granulocyte membrane potential of mitochondria in children with chronic inflammatory lung diseases
- 13 Ефремова С.Д., Николаев В.М., Софронова С.И., Румянцев Е.К., Охлопкова Е.Д., Чирикова Н.К., Федорова С.А. Влияние курения на уровень онкомаркеров в сыворотке крови населения РС(Я)
- 13 Efremova S.D., Nikolaev V.M., Sofronova S.I., Rummyantsev E.K., Okhlopko E.D., Chirikova N.K., Fedorova S.A. The effect of smoking on the level of tumor markers in the serum of the population of the Republic Sakha(Yakutia)
- 16 Никанорова А.А., Готовцев Н.Н., Барашков Н.А., Находкин С.С., Пшенникова В.Г., Соловьев А.В., Кузьмина С.С., Сазонов Н.Н., Федорова С.А. Уровень циркулирующего в крови лептина у молодых якутов в зависимости от индекса массы тела
- 16 Nikanorova A.A., Gotovtsev N.N., Barashkov N.A., Nakhodkin S.S., Pshennikova V.G., Soloviev A.V., Kuzmina S.S., Sazonov N.N., Fedorova S.A. Circulating levels of leptin in blood of young Yakuts depending on the body mass index
- 20 Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов аминоксидазы 1 АОС1 и гистамин-N-метилтрансферазы *HNMT* с развитием бронхиальной астмы у детей
- 20 Savelyeva O. N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Gatiyatullin R.F., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K. Association analysis of amine oxidase 1 AOC1 and histamine-N-methyltransferase *HNMT* genes polymorphism with the development of asthma in children
- 23 Ставинская О.А., Добродеева Л.К., Балашова С.Н., Патракеева В.П. Соотношение уровня некроза и апоптоза нейтрофилов периферической крови у практически здоровых северян
- 23 Stavinskaya O.A., Dobrodeeva L.K., Balashova S.N., Patrakeeva V.P. The ratio of peripheral blood neutrophils necrosis to apoptosis in apparently healthy northerners
- 27 Ширяева Т.П., Грибанов А.В., Федотов Д.М., Румянцева О.А. Оценка параметров динамического компонента постурального баланса у женщин пожилого возраста
- 27 Shiryayeva T.P., Gribanov A.V., Fedotov D.M., Rummyantseva O.A. Evaluation of parameters of the dynamic component of postural balance in elderly women
- 31 Яковлева А.Е., Данилова А.Л., Петухова Д.А., Сухомьясова А.Л., Максимова Н.Р. Поиск мутаций в генах *EXT1* и *EXT2* у больных с множественной экзостозной хондродисплазией в РС(Я)
- 31 Yakovleva A.E., Danilova A.L., Petukhova D.A., Sukhomyasova A.L., Maksimova N.R. Search for mutations in *EXT1* and *EXT2* genes in patients with multiple exostatic chondrodysplasia in the Republic of Sakha (Yakutia)

## Методы диагностики и лечения

## Diagnostic and Treatment Methods

- Барашков Н.А., Чердонова А.М., Пшенникова В.Г., Романов Г.П., Терьютин Ф.М., Кононова С.К., Соловьев А.В., Кузьмина С.С., Сазонов Н.Н., Федорова С.А. Анализ уровня гормонов щитовидной железы у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия: поиск фенотипов, соответствующих клинической картине синдрома Пендреда
- 34 Barashkov N.A., Cherdonova A.M., Pshennikova V.G., Romanov G.P., Teryutin F.M., Kononova S.K., Soloviev A.V., Kuzmina S.S., Sazonov N.N., Fedorova S.A. Analysis of thyroid hormone levels in patients with hearing disorders in the Republic of Buryatia: search for Pendred syndrome phenotypes
- 38 Ильичева Е.А., Берсенев Г.А., Петрова В.С., Писарская Е.Ю., Бельх Д.В. Значение дооперационной диагностики aberrантной правой подключичной артерии в хирургии околощитовидных желез: клиническое наблюдение
- 38 Ilyicheva E.A., Bersenev G.A., Petrova V.S., Pisarskaya E.Yu. Belykh D.V. The value of preoperative diagnosis of aberrant right subclavian artery in surgery of parathyroid glands: the clinical observation
- 41 Крестьяшин И.В., Разумовский А.Ю., Крестьяшин В.М., Кужеливский И.И. Лечение врожденной деформации стоп у детей
- 41 Krestyashin I.V., Razumovsky A.Yu., Krestyashin V.M., Kuzhelivsky I.I. Treatment of congenital foot deformity in children
- 44 Пшенникова В.Г., Терьютин Ф.М., Барашков Н.А., Кононова С.К., Соловьев А.В., Романов Г.П., Федорова С.А. Клинико-аудиологический и генеалогический анализ случаев нарушения слуха в Республике Бурятия
- 44 Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Barashkov N.A., Kononova S.K., Solovyov A.V., Romanov G.P., Fedorova S.A. Clinical, audiological and genealogical analysis of hearing disorders in the Republic of Buryatia

### Здоровый образ жизни. Профилактика

Софронова С.И., Романова А.Н., Николаев В.М.  
Влияние курения на метаболические нарушения  
и взаимосвязь между ними у коренного населения  
арктической территории Якутии

### Healthy Lifestyle. Prevention

49 Sofronova S.I., Romanova A.N., Nikolaev V.M.  
Influence of smoking on metabolic disorders and their relationship  
in indigenous population  
of the Arctic territory of Yakutia

### Организация здравоохранения, медицинской науки и образования

Давыдова Т.К., Кононова С.К., Сидорова О.Г.,  
Романова А.Н., Шнайдер Н.А.  
Опыт создания специализированного центра медицинской  
помощи для больных с нейродегенеративными  
заболеваниями на базе клиники научного учреждения

### Healthcare, Medical Science and Education Organization

53 Davydova T.K., Kononova S.K., Sidorova O.G.,  
Romanova A.N., Schneider N. A.  
Experience in creating a specialized medical  
care center for patients with neurodegenerative diseases based  
on the Clinic of scientific institution

### Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

Бессонов П.П., Бессонова Н.Г., Павлова Л.Е.  
Симптомы диспепсии среди студентов первокурсников  
Гармаева Д.К., Винокурова С.П., Аржакова Л.И., Лыткина А.А.,  
Сентизова М.И., Гармаев Ц.К.  
Сравнительная характеристика динамики  
морфофункциональных показателей физического развития  
мужчин молодого возраста  
Терютин Ф.М., Пшенникова В.Г., Барашков Н.А.,  
Тихонова М.П., Попова А.Г., Конникова Э.Э.,  
Лебедева Н.А., Ветохин А.Л.  
Физические факторы риска при профессиональной  
нейросенсорной тугоухости

### Hygiene, Sanitation, Epidemiology and Medical Ecology

58 Bessonov P.P., Bessonova N.G., Pavlova L.E.  
Symptoms of dyspepsia among first-year students  
61 Garmaeva D.K., Vinokurova S.P., Arzhakova L.I., Lytkina A.A.,  
Sentizova M.I., Garmaev T.S.K.  
Comparative characteristics  
of morphofunctional indicators of physical development  
of young men  
65 Teryutin F.M., Pshennikova V.G., Barashkov N. A.,  
Tikhonova M.P., Popova A.G., Konnikova E.E.,  
Lebedeva N.A., Vetokhin A.L.  
Physical risk factors for occupational sensorineural  
hearing disorders

### Актуальная тема

Готовцев Н.Н., Барашков Н.А., Борисова Т.В., Пак М.В.,  
Алексеева М.П., Лоскутова К.С., Пшенникова В.Г.,  
Леханова С.Н., Федорова С.А.  
Анализ клинических исходов у пациентов  
с гастродуоденальными заболеваниями в зависимости  
от вариантов гена *vacA Helicobacter pylori* в Якутии  
Новикова И.А., Тимошкина Н.Н., Кутилин Д.С.  
Дифференциальная экспрессия микроРНК в опухолевых  
и нормальных тканях толстой кишки  
Кириллина М.П., Кононова И.В.,  
Софронова С.И., Иванов П.М.  
Вирус папилломы человека как фактор развития  
рака шейки матки  
Петрусенко Н.А., Вереникина Е.В.,  
Якубова Д.Ю., Тимошкина Н.Н.  
Мутации в генах *BRCA1/2* у пациенток юга России  
со злокачественными новообразованиями яичников

### Topical Issue

69 Gotovtsev N.N., Barashkov N.A., Borisova T.V., Pak M.V.,  
Alekseeva M.P., Loskutova K.S., Pshennikova V.G.,  
Lekhanova S.N., Fedorova S.A.  
Analysis of clinical outcomes in patients  
with gastroduodenal diseases depending  
on *vacA Helicobacter pylori* gene variants in Yakutia  
74 Novikova I.A., Timoshkina N.N., Kutilin D.S.  
Differential microRNA expression in tumor  
and normal colon tissues  
82 Kirillina M.P., Kononova I.V.,  
Sofronova S.I., Ivanov P.M.  
Human papillomavirus as a factor  
in the development of cervical cancer  
87 Petrusenko N.A., Verenikina E.V.,  
Yakubova D.Yu., Timoshkina N.N.  
Mutations in *BRCA1/2* genes in female patients  
of southern Russia with ovarian malignant tumors

### Арктическая медицина

Зубаткина О.В., Добродеева Л.К., Круглов С.Д.  
Изменение иммунных показателей и уровня АТФ лимфоцитов  
периферической крови у северян при кратковременном  
холодовом воздействии на организм  
Новицкая В.П., Прахин Е.И.  
Возрастные особенности активности ферментов лимфоцитов  
и их взаимосвязь у детей Крайнего Севера

### Arctic Medicine

90 Zubatkina O.V., Dobrodeeva L.K., Kruglov S.D.  
Changes in immune parameters and lymphocyte ATP level  
of peripheral blood in residents of the North during short-term  
cold exposure to the body  
94 Novitskaya V.P., Prakhin E.I.  
Age-related features of the activity of lymphocyte enzymes  
and their relationship in children of the Far North



- Яскевич Р.А., Каспаров Э.В., Гоголашвили Н.Г. 97 Yaskevich R.A., Kasparov E.V., Gogolashvili N.G.  
Особенности суточного профиля артериального давления у мигрантов Крайнего Севера в зависимости от сроков проживания в новых климатогеографических условиях  
Features of the daily profile of arterial blood pressure at migrants of Far North depending on the period of residence in new climatic and geographical conditions

**Питание на Севере****Nutrition in the North**

- Аверьянова И.В., Вдовенко С.И. 102 Averyanova I.V., Vdovenko S.I.  
Анализ макро- и микронутриентного профиля рациона питания юношей-аборигенов северо-востока России  
Analysis of the macro-and micronutrient diet profile of young indigenous people in the northeast of Russia

**Научные обзоры и лекции****Scientific Reviews and Lectures**

- Сапронова М.Р., Яковлева К.Д., Усольцева А.А., Панина Ю.С., Зобова С.Н., Дмитренко Д.В. 106 Sapronova M.R., Yakovleva K.D., Usoltseva A.A., Panina Yu.S., Zobova S.N., Dmitrenko D.V.  
Биомаркеры эпилепсии: микроРНК  
Biomarkers of epilepsy: microRNA
- Соловьева Н.А., Колосова О.Н. 112 Solovieva N.A.  
Генетические аспекты регуляции циркадных ритмов, влияющих на устойчивость к стрессу  
Genetic aspects of regulation of circadian rhythms as a factor in stress resistance

**Точка зрения****Point of View**

- Зайкова З.А. 116 Zaykova Z.A.  
Анализ ожидаемой продолжительности жизни населения Иркутской области  
Analysis of life expectancy in the Irkutsk region

**Случай из практики****Clinical Case**

- Адамова А.Е., Таппахов А.А., Давыдова Т.К., Попова Т.Е., Хабарова Ю.И. 119 Adamova A.E., Tappakhov A.A., Davydova T.K., Popova T.E., Khabarova Yu.I.  
Трудности диагностики мультисистемной атрофии на ранних стадиях (клинические наблюдения)  
Difficulties in diagnosing multisystem atrophy at early stages (clinical observations)
- Асекритова А.С., Емельянова Э.А., Далбараева А.П. 122 Asekritova A.S., Emelyanova E.A., Dalbaraeva A.P.  
Клинический случай эозинофильного гранулематоза с полиангиитом: трудности диагностики и клиническая картина  
Clinical case of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: diagnostic difficulties and clinical picture
- Варламова М.А., Давыдова Т.К., Назарова П.С., Захарова В.А., Сидорова О.Г. 125 Varlamova M.A., Davydova T.K., Nazarova P.S., Zakharova V.A., Sidorova O.G.  
Особенности течения спинocerebellарной атаксии 17-го типа в Якутии  
Features of spinocerebellar ataxia type 17 in Yakutia (Clinical observation)

**Наши юбиляры****Anniversary**

- Ушницкий И.Д., Пупелене М.Ю., Ширко О.И., Степанова Л.А., Алексеев Д.А. 131 Ushnitsky I. D., Pupelene M.Yu., Shirko O.I., Stepanova L.A., Alekseev D.A.  
Стоматологической службе Республики Саха (Якутия) – 100 лет  
The dental service of the Republic of Sakha (Yakutia) is 100 years
- Павлова Е.С., Винокурова М.К., Кравченко А.Ф., Прокопьев Е.С. 135 Pavlova E.S., Vinokurova M.K., Kravchenko A.F., Prokopiev E.S.  
Научные достижения НПЦ «Фтизиатрия» (к 70-летию со дня создания)  
Scientific achievements of the Research and Practical Centre 'Phthisiology' (to the 70th anniversary)



## КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА



### Уважаемые коллеги!

Перед вами 72-й выпуск «Якутского медицинского журнала», завершающий номер текущего года. Подходит к концу 2020-й год, ознаменованный пандемией новой коронавирусной инфекцией COVID-19, внесшей серьезные коррективы во все сферы жизнедеятельности всего человечества. Несмотря на все сложности, новые требования, связанные с напряженной эпидемиологической ситуацией, уходящий год для Якутского научного центра комплексных медицинских проблем был плодотворным, насыщенным на яркие, радостные и значимые научные события, новые научные связи. «Якутский медицинский журнал» включен в международную базу цитирования Web of Science после двух лет тестового режима. Увеличилась востребованность журнала авторами и читателями из разных регионов России, включая Якутию.

В текущем номере вы встретите интересные с научной точки зрения ста-

ты авторов из Магадана, Хабаровска, Якутска, Иркутска, Красноярска, Уфы, Москвы, Архангельска и Ростова-на-Дону. В частности, в рубрике «Оригинальные исследования» приведены данные об особенностях мембранного потенциала митохондрий гранулоцитов у детей с врожденными пороками развития легких (Г.П. Евсеева и соавт.), соотношения активности апоптоза и некроза нейтрофильных гранулоцитов в венозной периферической крови у практически здоровых людей, проживающих на Севере (О.А. Ставинская и соавт.), молекулярно-генетической диагностики мутаций в генах *EXT1* и *EXT2* у больных с множественной экзостозной хондродисплазией в Республике Саха (Якутия) (А.Е. Яковлева и соавт.) и др.

В статье Н.А. Барашкова и соавт. из рубрики «Методы диагностики и лечения» представлены результаты диагностического поиска фенотипов, соответствующих клинической картине синдрома Пендреда (сенсоневральная глухота, сочетанная с нарушениями работы щитовидной железы), проведенного при помощи инструментальных и лабораторных методов исследования у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия.

Рубрика «Актуальная тема» посвящена диагностике предраковых и раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта (Н.Н. Готовцев и соавт., Новикова И.А. и соавт.) и женских половых органов (М.П. Кириллина и соавт., Н.А. Петрусенко и соавт.).

В рубрике «Случай из практики» вы ознакомитесь с тремя клиническими наблюдениями за пациентами с различными формами мультисистемной атрофии (МСА), современными диагностическими критериями МСА (А.Е. Адамова и соавт.), клиническим случаем синдрома Чарджа-Стросса, впервые диагностированного у 27-лет-

него мужчины с бронхиальной астмой, периферической гиперэозинофилией и вовлечением желудочно-кишечного тракта (А.С. Асекритова и соавт.), а также с клиническим случаем редкого варианта атаксии – спиноцеребеллярной атаксии 17 типа с экспансией tandemных тринуклеотидных CAG-повторов в гене TBP (TATA-binding protein) (М.А. Варламова и соавт.).

Сердечно поздравляю уважаемых коллег-фтизиатров с 70-летием со дня основания важнейшего для республики в борьбе с туберкулезом учреждения, Якутского филиала Института туберкулеза АМН СССР (ЯФИТ), впоследствии переименованного в Якутский НИИ туберкулеза МЗ РСФСР и далее в ГБУ РС (Я) Научно-практический центр «Фтизиатрия». А также поздравляю коллег-стоматологов со знаменательной датой – 100-летием стоматологической службы Республики Саха (Якутия), вносящей серьезный вклад в оздоровление населения нашей республики! Дорогие коллеги, поздравляю с памятными датами и желаю дальнейших трудовых успехов, признания в научном и медицинском сообществе!

В преддверии Нового года желаю нашим дорогим авторам и читателям крепкого здоровья и бодрости духа, новых знаний и прорывных открытий, новых профессиональных достижений и побед! Пусть работа приносит вам вдохновение, сбудутся все ваши сокровенные желания и устремления, сохранится и приумножится все лучшее и доброе! Пусть Новый 2021-й год будет удачным и успешным для всех нас! Благополучия, гармонии и счастья!

Нашему «Якутскому медицинскому журналу» долголетия и дальнейшего развития, конкурентоспособности, актуальности и высокой востребованности авторами и читателями!

Главный редактор **Анна Романова**



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ф.В. Винокурова, В.М. Аргунова, П.А. Слепцова,  
В.М. Николаев, Е.К. Румянцев, Т.Е. Бурцева, В.Г. Часнык,  
М.М. Костик

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/UMJ.2020.72.01

УДК 616.72-002-053.2(571.56)

Данное исследование проведено с целью изучения распространенности и структуры ювенильных идиопатических артритов (ЮИА) в Республике Саха (Якутия) и выявления некоторых особенностей данной нозологии у детей коренного населения. В результате выявлено, что в разных районах РС(Я) частота вариантов ЮИА различна, наиболее встречаемый - энтезит-ассоциированный артрит. Из особенностей ЮИА у детей коренного населения отмечено преобладание пациентов мужского пола, а также значительно высокая наследственная отягощенность. Высокая частота антигена HLAB27 ассоциируется с ЮИА у детей коренного населения вдвое чаще, чем у детей-европеоидов.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, энтезит-ассоциированный вариант, антиген HLAB27, частота.

This study was conducted to study the prevalence and structure of juvenile idiopathic arthritis (JIA) in the Republic of Sakha (Yakutia) and to identify some features of this nosology in indigenous children. As a result, the frequency of JIA variants varies in different regions of the RS(Ya), enteritis - associated arthritis being the most commonly noted. Among the features of JIA in indigenous children, there is predominance of male patients, as well as a significantly high hereditary family history. The high frequency of the HLAB27 antigen is associated with JIA in indigenous children twice frequently in Caucasian children.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis, enteritis-associated variant of JIA, HLA B27 antigen, frequency.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является самым частым хроническим ревматическим заболеванием детского возраста [1,4]. Распространенность его составляет от 2 до 19 случаев в год на 100 тыс. населения, и в последние десятилетия отмечается нарастание данной патологии [3]. Отмечаются существенные этнические и географические различия в частоте распространенности ЮИА и его категорий, так, распространенность всех ювенильных артритов в разных странах составляет от 0,05 % до 0,6 %. В Российской Федерации распространенность ЮИА у детей до 18 лет достигает 62,3 случая на 100 000 населения [2], в г. Москве в 2016 г. она составила 52,2 на 100 000 детей (0–14

лет) и 99,8 на 100 000 подростков (15–17 лет) [6]. В Башкортостане, по данным 2006г., распространенность ЮИА - 83,8, высокая распространенность в Кушнаревском районе – 132,3, низкая в г.Уфа - 57,6 случая на 100 000 детского населения [5].

Как правило, основные различия в структуре ЮИА определяются разной частотой олигоартикулярного, энтезит-ассоциированного и системного вариантов ЮИА. Так, в Европе и Северной Америке преобладающим вариантом является олигоартикулярный вариант ЮИА, в Японии - системный вариант, а в азиатских популяциях (Китай, Индия, Южная Корея) преобладающим является энтезит-ассоциированный вариант ЮИА. Одним из факторов риска реализации энтезит-ассоциированного артрита является антиген HLAB27, а его частота в здоровой популяции определяет частоту данного подвида артрита и саму распространенность ЮИА в популяции. Предыдущие исследования показали достаточно высокую частоту распространенности антигена HLAB27 среди коренного населения РС(Я), что могло оказать влияние на структуру ЮИА в регионе.

**Цель исследования** - изучить распространенность и структуру ЮИА у детей в Республике Саха (Якутия).

**Материалы и методы исследования.** В ретроспективное исследование были включены данные из историй болезни 170 пациентов детского возраста

(младше 18 лет), проходивших лечение в отделении кардиоревматологии Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ» с 2010 по 2019 г. Диагноз ЮИА устанавливался на основании критериев ILAR, 1997 [16]. Из истории болезни была взята информация о демографической характеристике пациентов, типе артрита, провоцирующем факторе, характеристиках артрита, таких как показатели воспалительной активности, наличие антигена HLAB27, серопозитивность по фактору антинуклеарному (АНФ) и ревматоидному (РФ), число активных суставов, наличие коморбидной патологии, проводимая терапия и регион проживания пациента. Этническая принадлежность определялась методом самоидентификации родителей пациента. В исследование были включены дети коренного населения (саха, коренные малочисленные народы Севера) и европеоидов (русские, украинцы), проживающие на территории РС (Я). Распространенность ЮИА вычислена по следующей формуле:

Число первичных обращений по поводу заболеваний, выявленных в данном году и в предыдущие годы

• 100 000.

Средняя численность населения

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Анализ получен-

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ВИНОКУРОВА Фекла Васильевна** – н.с., vfekla@gmail.com, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с., **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., в.н.с.-зав. лаб.; проф. Медицинского института Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова; Педиатрический центр РБ №1 – Национального центра медицины: **АРГУНОВА Вера Маична** – врач кардиоревматолог, зав. отделением, **СЛЕПЦОВА Полина Андреевна** – к.м.н., врач кардиоревматолог; Санкт-Петербургский госуниверситет. педиатрич. медицин. ун-т: **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., зав. кафедрой, **КОСТИК Михаил Михайлович** – д.м.н., проф.

ных данных выполнен с применением пакетов статистических программ Statistica v. 10.0 («StatSoft Inc.», США) и MedCalc («MedCalc Software», Бельгия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й, 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна–Уитни, качественных показателей — с помощью критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) или точного критерия Фишера в случае, если ожидаемая частота в одной из ячеек таблицы 2×2 была <5. Статистически значимыми считали различия или связи при  $p < 0,05$ .

Данная научно-исследовательская работа прошла экспертизу локального комитета по биомедицинской этике при Якутском научном центре комплексных медицинских проблем (выписка из протокола №18 от 16 июня 2009 г.).

**Результаты и обсуждение.** Распространенность ЮИА у детей до 18 лет в Якутии составила 64,3 на 100 000 населения (0-17 лет), так, у детей до 14 лет распространенность составила 67,2, у подростков – 47,3 на 100 000 населения. Среди заболевших ЮИА на долю коренного населения пришлось 30,9% случаев, тогда как на европеоидов – 7,4%. Средняя распространенность ЮИА в Республике Саха (Якутия) сопоставима с общероссийским показателем, однако есть существенные различия по районам. В 14 районах и г. Якутске показатель распространенности ЮИА выше общереспубликанского показателя. В 9 районах Якутии не выявлено детей с ЮИА (рисунок).

Из особенностей следует отметить преобладание среди пациентов коренного населения детей мужского пола, а также более поздний возраст дебюта артрита. Среди детей коренного населения с ЮИА существенно преобладали пациенты с энтезит-ассоциированным вариантом, при сравнительно низком удельном весе псориатического артрита и редкой частоте встре-

чаемости системного артрита, РФ (+) полиартрита. Наследственность, отягощенную по ревматическим заболеваниям, имели более половины пациентов коренного населения, тогда как у европеоидов - только треть пациентов. Энтезит-ассоциированный вариант ЮИА у детей коренного населения был в два раза чаще по сравнению с европеоидами. При изучении особенностей суставного поражения отмечено, что дети коренного населения несколько чаще имели поражение тазобедренных и коленных суставов и крестцово-подвздошных сочленений и относительно реже - вовлечение мелких суставов стоп. Подробная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1. В лабораторных тестах дети коренного населения имели тенденцию к более высокой степени лабораторной активности, более высокие цифры СРБ, тромбоцитов. Не было выявлено существенных различий по частоте детей, имеющих положительные реакции по антинуклеарному и ревматоидному фактору. Принципиальное отличие было в преобладающем числе детей коренного населения, имеющих антиген HLAB27. Различий в провоцирующих факторах между исследуемыми группами не было.

При изучении социального статуса установлено, что дети коренного населения чаще жили в сельской местности и имели более высокую частоту инфицированности микобактерией туберкулеза.

При изучении особенностей терапии установлено, что дети коренного населения чаще получали сульфасалазин и реже - метотрексат. Потребность в терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) была выше у европейцев детей, при этом дети-европеиды в 1,5 раза чаще получали адалимумаб, чем дети коренного населения.

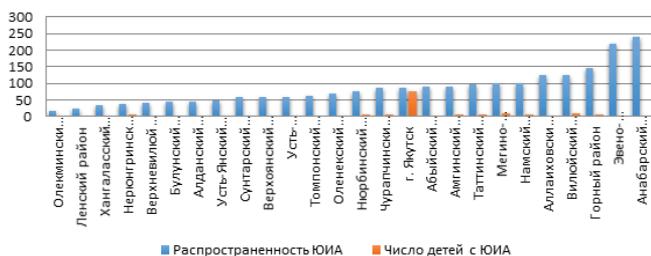
**Обсуждение.** В данном исследовании представлены данные по распространенности ЮИА в РС(Я). Основные отличия связаны с более высокой частотой встречаемости антигена HLAB27 и связанным с ним энтезит-ассоциированным вариантом ЮИА среди детей коренного населения Якутии. Влияние HLA на возникновение и развитие ар-

тритов связано с такими биологическими внутриклеточными феноменами, как стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и аутофагия. Важнейшей функцией ЭПР является фолдинг (сворачивание) протеинов. Нарушение нормального фолдинга под влиянием различных «триггеров» (воспаление, вирусная и бактериальная инфекции и др.) и накопление в просвете ЭПР измененных или неправильно свернутых протеинов с их последующей агрегацией получило название «стресс ЭПР», а система контроля над качеством сворачивания белков – UPR (unfolded protein response) [20, 13, 9]

При артрите под влиянием избыточной продукции ИЛ23 процесс фолдинга тяжелой цепи HLA-B27 происходит медленнее, чем у других HLA-аллелей, что приводит к образованию неправильно свернутых цепей (misfolding) [17, 13]. При ЭПР-стрессе происходит их избыточное накопление, приводя к активации не только UPR, но и ядерного фактора NF- $\kappa$ B, ключевого транскрипционного регулятора синтеза провоспалительных цитокинов, включая ИЛ17 и ФНО $\alpha$ , которые также играют важную роль в развитии воспаления [18, 19].

Результаты наших исследований показывают, что частота распространенности антигена HLAB27 среди коренного населения РС(Я) составляет 32,9%. Распространенность антигена HLA B27 в разных популяциях различна (табл. 2).

Энтезит-ассоциированный вариант ЮИА является единственной формой, ассоциированной с мужским полом. Благодаря высокой частоте энтезит-ассоциированного артрита, среди коренного населения преобладают мальчики с ЮИА, тогда как в большинстве известных популяций ЮИА болеют девочки. Особенностью широкого распространения антигена HLAB27 является тот факт, что данный антиген присутствует при всех подтипах ЮИА у детей коренного населения Якутии, чего не встречается в других популяциях. Так, антиген HLAB27 встречается у 70% детей с энтезит-ассоциированным вариантом ЮИА, 44 - с олигоартритом, 60 - с системным артритом, 33 - с псориатическим артритом и у 39% детей с полиартритом, что приводит к невозможности применения классификации ILAR к популяциям с высокой частотой антигена HLAB27, поскольку антиген HLAB27 является критерием исключения нескольких подтипов ЮИА, таких как системный артрит и псориатический артрит. Преобладание



Распространённость ЮИА в районах Республики Саха (Якутия), на 100 тыс. населения

Таблица 1

## Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Коренные, n=144	Европеоиды, n=26	p
Пол, мужской, n (%)	85 (59,0)	11 (42,3)	0,114
Возраст дебюта, лет	10,6 (6,0; 13,4)	7,8 (4,6; 11,6)	0,174
Субтип ЮИА, n (%)			
Олигоартрит	36 (25,0)	5 (19,2)	0,292
Полиартрит, РФ (-)	21 (14,6)	6 (23,1)	
Полиартрит, РФ (+)	1 (0,7)	1 (3,9)	
Системный артрит	4 (2,8)	2 (7,7)	
Энтезит-ассоциированный артрит	76 (52,8)	10 (38,5)	
Псориатический артрит	6 (4,2)	2 (7,7)	
ЧАС	4,0 (3,0; 6,0)	3,0 (2,0; 6,0)	0,412
Энтезит	36 (25,0)	3/26 (11,5)	0,133
Увеит	16 (11,1)	2/25 (8,0)	0,642
Псориаз	3/143 (2,1)	2/25 (8,0)	0,109
Семейный анамнез	75/136 (55,2)	8/22 (36,4)	0,102
Лабораторная характеристика			
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	26,0 (15,0; 52,0)	23,0 (13,0; 38,0)	0,327
С-реактивный белок, мг/л	33,0 (10,0; 58,0)	22,0 (10,0; 26,0)	0,262
Гемоглобин, г/л	116,0 (107,0; 128,0)	119,0 (108,0; 129,0)	0,570
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,7 (5,8; 10,0)	7,2 (6,4; 10,0)	0,787
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	339,0 (279,0; 455,0)	310,0 (254,0; 365,0)	0,077
Позитивность по HLA B27, n (%)	76/131 (58,0)	8/24 (33,3)	0,026
Сeropозитивность по АНФ, n (%)	4/46 (8,7)	0/16 (0,0)	0,223
Сeropозитивность по РФ, n (%)	3/141 (2,1)	1/25 (4,0)	0,574
Провоцирующий фактор, n (%)			
Не установлен	36 (25,7)	8 (34,8)	0,393
Острая кишечная инфекция	48 (34,3)	10 (43,5)	
Острая респираторная инфекция	29 (20,7)	2 (8,7)	
Травма сустава	17 (19,3)	3 (13,0)	
Социально-бытовой фактор, n (%)			
Городские жители	69/142 (48,6)	21/25 (84,0)	0,001
Сельские жители	73/142 (51,4)	4/25 (16,0)	0,001
Инфицированность микобактерией туберкулеза	16/141 (11,4)	1/24 (4,2)	0,285
Пассивное курение	23/66 (34,9)	7/16 (43,8)	0,507
Терапия, n (%)			
Нестероидные противовоспалительные препараты	117/134 (87,3)	21/23 (91,3)	0,588
Сульфасалазин	25 (17,4)	2/25 (8,0)	0,238
Глюкокортикостероиды	9/143 (6,3)	1/25 (4,0)	0,655
Метотрексат	97/142 (68,3)	21/24 (87,5)	0,055
Левфлономид	5/143 (3,5)	0/25 (0,0)	0,343
Циклоспорин А	3/144 (2,1)	0/25 (0,0)	0,467
ГИБП (первичное назначение), n (%):	70/144 (48,6)	20/26 (76,9)	0,101
Этанерцепт	49 (70,0)	14 (70,0)	
Адалimumаб	4 (5,7)	3 (15,0)	
Тоцилизумаб	9 (12,9)	2 (10,0)	
Инфликсимаб	6 (8,6)	1 (5,0)	
Голимумаб	1 (1,4)	0 (0,0)	
Абатацепт	1 (1,4)	0 (0,0)	
ГИБП (вторая линия терапии), n (%):	8 (5,6)	1 (3,9)	0,720
Адалimumаб	4 (50,0)	1 (100,0)	0,936
Голимумаб	2 (25,0)	0 (0,0)	
Инфликсимаб	1 (12,5)	0 (0,0)	
Этанерцепт	1 (12,5)	0 (0,0)	
Время до первого ГИБП, год	0,6 (0,3; 1,4)	1,0 (0,3; 1,9)	0,857

Примечание. Сокращения: АНФ - антинуклеарный фактор, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат, РФ - ревматоидный фактор.

антигена HLAB27 среди якутских детей с ЮИА объясняет более поздний возраст дебюта, высокую частоту энтезитов и семейный анамнез по артритам из группы HLA B27, поскольку данный антиген может передаваться из поколения в поколение. Интересно, что при носительстве антигена HLAB27 риски развития болезни Бехтерева повышаются в два раза при наличии родственника с заболеванием из круга антигена HLAB27 [21]. Интересным является тот факт, что псориаз и псориатический артрит, являясь заболеваниями из «круга HLAB27», очень редко встречаются в популяции детей коренного населения Якутии, имеющих высокую частоту встречаемости данного антигена. Высокая распространенность энтезит-ассоциированного артрита объясняет более высокую частоту применения сульфасалазина и меньшую частоту применения метотрексата у детей коренного населения Якутии, так как метотрексат лучше зарекомендовал себя для терапии суставных форм ЮИА [12]. Из особенностей применения ГИБП следует отметить меньшую частоту применения адалимумаба у детей коренного населения, что связано с меньшей частотой тяжелых увеитов, ассоциированных с олигоарткулярным вариантом ЮИА, так как увеит у пациентов с HLAB27 чаще является острым, симптоматическим и не всегда требует агрессивной ГИБП [18]. Вторым фактором, ограничивающим применение моноклональных антител, является более высокая частота инфицированности микобактерией туберкулеза, что повышает риски реактивации латентной туберкулезной инфекции в активную под влиянием моноклональных антител, связывающих фактор некроза, опухолей-а [12,10]. Отсутствие тяжелых форм увеитов и распространенность инфицирования микобактерией туберкулеза делает этанерцепт препаратом выбора у детей коренного населения с ЮИА, что связано с его безопасным применением у детей данной группы, а эффективность его показана при разных формах ЮИА [11].

**Ограничение исследования:** основными недостатками данного исследования были – ретроспективный характер исследования, что повлияло на полноценность информации, имеющейся в медицинской документации. Деление пациентов по национальному признаку было условным, особенно группа детей европеоидного происхождения, которые по сути были мультинациональной группой. Отсутствие возможности определения антигена

Таблица 2

## Частота HLAB27 в разных популяциях и при ассоциированных артритах, %

Популяция	Частота HLA B27	Частота HLA B27 при ассоциированных артритах	Литературный источник
Коряки	39,6	38,5	[7]
Эскимосы (США)	39	25	[7]
Русские (Челябинская область)	9,6	22,4	[8]
Бенгальцы	10,7	49,2	[15]
Китайцы	2,4	36,6	[14]

HLAB27 всем пациентам привело к тому, что в первую очередь данный антиген определялся у пациентов с клиническими признаками энтезит-ассоциированного артрита, что могло приводить к искусственному завышению частоты антигена HLAB27 среди пациентов с ЮИА.

**Выводы:**

1. Распространенность ЮИА у детей (0-17 лет) в Республике Саха (Якутия) сопоставима с общероссийским показателем и составила 64,3 на 100 000 населения. В 14 районах и г. Якутске показатель распространенности ЮИА выше общереспубликанского показателя.

2. Впервые в Республике Саха (Якутия) проведено изучение структуры ювенильного идиопатического артрита. Наиболее часто встречающейся формой ювенильного идиопатического артрита является энтезит-ассоциированный артрит.

3. Ассоциация антигена HLAB27 с ювенильным идиопатическим артритом выше у детей коренного населения, чем у детей европеоидов.

*Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Мониторинг состояния здоровья детей Республики Саха (Якутия)» (№ госрегистрации: 0120-128-07-98), базовой части госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016) и при финансовой поддержке гранта РФФИ (№18-05-60035\_Арктика).*

**Литература**

1. Алексеева Е.И. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом / Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова // Вопрос современной педиатрии. - 2017;15(1):18-23 с.

Alekseeva E.I. Review of international registers of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis / E.I. Alekseeva, O.L. Lomakina, S.I. Valieva, T.M. Bzarova // Problems of modern Pediatrics. - 2017; 15(1): P.18-23.

2. Баранов А.А. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. / А.А. Баранов // Детская ревматология / Под ред. А.А.Баранова, Е.И.Алексеевой. - М.: ПедитрЪ, 2013. 5-18с.

Baranov A.A. Juvenile arthritis: clinical recommendations for pediatricians. / A.A. Baranov // Pediatric rheumatology / Ed. by A.A. Baranov, E.I. Alekseeva. - M.: Peditr, 2013. P. 5-18.

3. Криволапова И.М. Концентрация противовоспалительных цитокинов в супернатантах культур цельной крови у детей с ювенильным идиопатическим артритом / И.М. Криволапова, И.А. Пашнина, В.А. Черешнев // Медицинская иммунология. - 2019; 21(4): 725-736 с. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-725-736

Krivolapova I.M. Concentration of anti-inflammatory cytokines in supernatants of whole blood cultures in children with juvenile idiopathic arthritis / I.M. Krivolapova, I.A. Pashnina, V.A. Chereshevnev // Medical immunology. - 2019; 21(4): P.725-736 doi: 10.15789 / 1563-0625-2019-4-725-736

4. Ломакина О.Л. «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» - эффективный инструмент мониторинга заболевания и медицинской помощи: автореф.дисс... канд.мед. наук / О.Л. Ломакина. - М., 2017.-24с.

Lomakina O.L. «All-Russian register of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis - an effective tool for monitoring the disease and medical care: thesis PhD(Medicine) abstract / O.L. Lomakina. - Moscow, 2017. P.25.

5. Малиевский В.А. Распространенность и структура ювенильных идиопатических артритов среди детей в Республике Башкортостан / В.А. Малиевский // Научно-практич. ревматология. - 2006:56-60 с.

Malievsky V.A. Prevalence and structure of juvenile idiopathic arthritis among children in the Republic of Bashkortostan / V.A. Malievsky // Scientific and practical rheumatology. - 2006: P. 56-60.

6. Севостьянов В.К. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве / В.К. Севостьянов, Е.С. Жолобова, Д.В. Мелик-Гусейнов // РМЖ «Медицинское обозрение». -2017. - №1. -С.6-10.

Sevostyanov V.K. Structure of juvenile idiopathic arthritis according to the register of children with rheumatic diseases in Moscow / V.K. Sevostyanov, E.S. Zholobova, D.V. Melik-Huseynov // RMJ "Medical review". -2017. - No. 1. - P.6-10.

7. Фефелова В.В. Антиген HLAB27и спондилоартропатии у арктических монголоидов / В.В. Фефелова // Бюл. СО РАМН.- 2010;30(6).2010.

Fefelova V.V. HLA Antigen in spondyloarthropathy In Arctic Mongoloids / V.V. Fefelova // Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. 2010;30(6).2010.

8. Ювенильный идиопатический артрит у детей Челябинской области. Клинико-генетическая характеристика / Т.В. Шилова, А.Ю. Пищальников, Д.Н. Волосников [и др.] // Трудный пациент. -2018. - Т. 16. - С.58-62.

Shilova T. V. Juvenile idiopathic arthritis in children of the Chelyabinsk region. Clinical and genetic characteristics / T.V. Shilova, A.Y. Pishchalnikov, D.N. Volosnikov D [et al.] // Difficult patient. -2018. - Vol. 16. - P. 58-62.

9. Barrera, M.J, Aguilera, S., Castro, I., González, S., Carvajal, P., Molina, C., Hermoso. Endoplasmic reticulum stress in autoimmune diseases: Can altered protein quality control and/or unfolded protein response contribute to autoimmunity? A critical review on Sjögren's syndrome. *Autoimmunity reviews*, 2018 17(8), 796–808. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.02.009>

10. Carter JD, Hudson AP. Recent advances and future directions in understanding and treating Chlamydia-induced reactive arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Mar;13(3):197-206. doi:10.1080/1744666X.2017.1233816. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27627462.

11. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018 Jun;45(2):271-287. doi: 10.1016/j.pop.2018.02.005. PMID: 29759124.

12. Giancane, G., Consolaro, et.al. A Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther*. - 2016. - Vol. 3. - № 2. - P. 187–207.

13. Liu Q, Körner, H, Wu, H., Wei W. Endoplasmic reticulum stress in autoimmune diseases. *Immunobiology*, 2020, 225(2), 151881. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.11.016>

14. Liu X, Li YR, Hu LH, Zhou ZM, Chen FH, Ning Y, Yao QF. High frequencies of HLA-B27 in Chinese patients with suspected of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010 Aug;30(10):1305-9. doi: 10.1007/s00296-009-1148-4. Epub 2009 Sep 23. PMID: 19774380.

15. Nessa A, Tabassum S, Sultana S. HLA-B27 antigen frequency among suspected attaining a tertiary level hospital of Bangladesh. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2014; 40(3):102-106. <https://doi.org/10.3329/bmrcb.v40i3.25231>

16. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390-392.

17. Razumova IY, Godzenko AA, Guseva IA, Vorob'eva OK. Uveitis-associated HLA class 1 histocompatibility antigens. *Vestn Oftalmol*. 2017;133(5):11-15. Russian. doi: 10.17116/oftalma2017133511-15. PMID: 29165407.

18. Rehart S. Interdisziplinäre Rheumatologie [Interdisciplinary rheumatology]. *Orthopade*. 2018 Nov;47(11):889-890. German. doi: 10.1007/s00132-018-3653-1. PMID: 30421002.

19. Schaefferbeke T, Truchetet ME, Richez C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jul;80(4):349–52.

20. So JS. Roles of Endoplasmic Reticulum Stress in Immune Responses. *Molecules and cells*, 2018, 41(8), 705-716. <https://doi.org/10.14348/molcells.2018.0241>

21. Weiss PF. Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis Adolesc. *Health Med. Ther.* - 2012. - Vol. 12, № 3. - P. 67-74.

Г.П. Евсеева, О.А. Лебедько, С.В. Супрун, Е.И. Яковлев,  
Н.И. Кудерова, Е.В. Книжникова, Р.С. Телепнева, Т.В. Пивкина

## ОЦЕНКА МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ ГРАНУЛОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИ- ТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.02

УДК 616.24-002-053.2:576.311

В статье представлено изучение особенностей мембранного потенциала митохондрий (МПМ) гранулоцитов у детей с врожденными пороками развития легких (ВПРЛ). Выявлено увеличение в 5 раз доли клеток с пониженным МПМ гранулоцитов по сравнению с группой контроля. В периоды обострения заболевания число гранулоцитов со сниженным потенциалом увеличивалось в 8 раз, сопровождаясь повышением люминол- и люцигенин зависимой хемилюминесценции фагоцитов цельной крови спонтанной, достоверным снижением индексов стимуляции I-lum и I-luc на 30 и 25%. Отрицательная динамика индекса стимуляции указывает на истощение резервных возможностей фагоцитарной системы у детей исследуемой группы. Выявлены статистически значимые прямые корреляционные зависимости между уровнем гранулоцитов со сниженным МПМ и показателями фагоцитарной активности лейкоцитов.

**Ключевые слова:** дети, врожденные пороки развития легких, нейтрофильные гранулоциты, мембранный потенциал митохондрий, оксидативный метаболизм гранулоцитов, фагоцитарная активность.

The article presents the study of the characteristics of the membrane potential of mitochondria (MPM) granulocytes in 72 children with congenital lung malformations (CLM). There was a 5-fold increase in the proportion of cells with reduced granulocyte MPM ( $\Delta\Psi_m$ ) compared to the control group. During the periods of exacerbation of the disease, the number of granulocytes with reduced potential increased by 8 times accompanied by the growth of luminol- and lucigenin-dependent chemiluminescence of whole blood phagocytes with spontaneous, significant decrease in the I-lum and I-luc stimulation indices by 30 and 25%. Negative dynamics of the stimulation index indicates the depletion of reserve capacities of the phagocytic system in children of the study group. There are statistically significant direct correlations between the level of granulocytes with reduced MPM ( $\Delta\Psi_m$ ) and indicators of phagocytic activity of leukocytes.

**Keywords:** children, congenital malformations of lungs, neutrophilic granulocytes, mitochondrial membrane potential, oxidative metabolism of granulocytes, phagocytic activity.

**Введение.** В основе патогенеза большинства хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) лежит длительно текущий воспалительный процесс, формирующийся в структурно измененной ткани легких и бронхов вследствие врожденных пороков развития легких (ВПРЛ). Одна из ключевых позиций в иммунном ответе принадлежит фагоцитозу, который рассматривают сегодня не только как инструмент противоинфекционного иммунитета, но и как универсальный эффектор гомеостаза, реагирующий на многочисленные сигналы о деста-

билизации внутренней среды организма [5]. От адекватной реализации физиологических функций нейтрофильных гранулоцитов (НГ) зависит постоянство иммунного гомеостаза в целом [13]. При воспалительном процессе в легких, когда альвеолярные макрофаги не успевают контролировать вторгающиеся патогены, к пораженной области легких привлекаются покоящиеся нейтрофилы, которые активируются и поглощают микроорганизмы через фагоцитоз за счет сочетания продукции токсичных кислородных радикалов, протеолитических ферментов и других бактерицидных пептидов. Степень активации нейтрофилов, генерация активных форм кислорода (АФК) и высвобождение белков гранул играют ключевую роль в клиренсе микробных патогенов [15]. НГ живут недолго и в обычных условиях после выполнения своих функций в воспалительном очаге нейтрофилы погибают. Благодаря апоптозу удается предотвратить выход цитотоксического содержимого нейтрофилов в окружающие ткани и своевременно элиминировать погибающие клетки через тканевые макрофаги. Поэтому апоптоз нейтрофилов можно рассматривать как один из механизмов, позволяющих контролировать воспалительные реакции. Нарушения механизмов, регу-

лирующих апоптоз иммунных клеток, может являться центральным патогенетическим фактором в инициации и(или) усугублении различных воспалительных процессов и персистенции воспаления [2, 4, 5].

Одним из путей нарушения механизмов апоптоза нейтрофилов является снижение мембранного потенциала митохондрий [10]. Предполагалось, что нейтрофилы не содержат вовсе или содержат незначительное количество митохондрий, которые не играют активной роли в их жизнедеятельности, однако показано, что митохондрии нейтрофилов, несмотря на ограниченное их число, вовлечены в процесс апоптоза [2, 14].

Поддержание мембранного потенциала служит индикатором уровня метаболической активности клеток, и падение величины мембранного потенциала митохондрий является одним из основных показателей инициации митохондриального пути запуска апоптоза [6, 11]. Во время воспаления продолжительность жизни нейтрофила увеличивается и гибель его откладывается для борьбы с инфекцией и воспалением. Однако, с другой стороны, замедленный апоптоз нейтрофилов может привести к обострению воспалительного процесса [15].

В связи с этим актуальным стано-

Хабаровский филиал ФГБНУ "ДНЦ физиологии и патологии дыхания" – НИИ охраны материнства и детства: **ЕВСЕЕВА Галина Петровна** – д.м.н., зам. директора по науч. работе, гл.н.с., [evseewa@yandex.ru](mailto:evseewa@yandex.ru), [orcid.org/0000-0002-8076-3555](https://orcid.org/0000-0002-8076-3555), **ЛЕБЕДЬКО Ольга Антоновна** – д.м.н., директор филиала, зав. лаб., [orcid.org/0000-0002-8855-7422](https://orcid.org/0000-0002-8855-7422), **СУПРУН Стефания Викторовна** – д.м.н., гл.н.с., [orcid.org/0000-0001-6724-3654](https://orcid.org/0000-0001-6724-3654), **ЯКОВЛЕВ Евгений Игоревич** – м.н.с., [orcid.org/0000-0002-2427-8141](https://orcid.org/0000-0002-2427-8141), **КУДЕРОВА Наталья Ивановна** – н.с., [orcid.org/0000-0002-4225-3247](https://orcid.org/0000-0002-4225-3247), **КНИЖНИКОВА Елена Владимировна** – н.с., [orcid.org/0000-0003-0377-4805](https://orcid.org/0000-0003-0377-4805), **ТЕЛЕПНЕВА Регина Сергеевна** – очный аспирант, [orcid.org/0000-0003-2873-2353](https://orcid.org/0000-0003-2873-2353), **ПИВКИНА Татьяна Владимировна** – врач-лаборант.

вита исследование митохондриального мембранного потенциала гранулоцитов у детей с ВПРЛ как одного из важнейших механизмов развития воспалительной реакции, обеспечивающей эффективность противомикробной защиты организма при ХНЗЛ.

**Целью** данного исследования явилось изучение особенностей мембранного потенциала митохондрий гранулоцитов у детей с ВПРЛ.

**Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 72 детей с ВПРЛ в условиях клиники НИИ Омид, из них 32 девочки (44,4%) и 40 мальчиков (55,6%). Больным выполнено полное клиническое обследование, по показаниям проводились морфологическое исследование, бронхоскопия/бронхография, спиральная компьютерная томография (СКТ). Критерием внесения случая в группу исследования была принадлежность нозологической единицы порока к разделам Q32-34 МКБ-10. В длительной ремиссии находились 38 детей (52,8%), 34 пациента (47,2%) страдали частыми воспалительными бронхолегочными заболеваниями. Средний возраст детей составил  $8,2 \pm 0,54$  года. Контролем послужили показатели 23 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Исследования проводились в соответствии с принципами текущего пересмотра Хельсинской декларации (64-th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013) и одобрены этическим комитетом НИИ Омид.

Определение мембранного потенциала митохондрий проводили на цитометре BD FACS Calibur (США) в программе Cell Quest Pro в гепаринизированной крови с использованием красителя JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетраэтилбензимидазолкарбоцианин иодид/хлорид) из набора реагентов MitoScreen («BD Pharmigen», США). JC-1 является катионным красителем, поглощение которого митохондриями напрямую связано с величиной митохондриального мембранного потенциала [7].

Исследование люминол- и люцигенинзависимой хемилюминесценции (ХМЛ) фагоцитов цельной крови проводили по методике [9], регистрируя светосуммы спонтанной (S-lum, S-luc) и индуцированной фагоцитозом опсонизированного зимозана ХМЛ (S-lum+zum, S-luc+zum). Регистрацию ХМЛ осуществляли на люминесцентном спектрометре LS 50B «PERKIN ELMER».

Функционально-метаболическую

активность нейтрофилов, оценивали по общепринятой методике, определяя фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) и фагоцитарное число (ФЧ), способность клетки к завершеному фагоцитозу оценивали в спонтанном и стимулированном пирогеналом НСТ-тесте.

Статистическая обработка материала проведена с применением пакета статистических программ «Statistica 10.0» методами вариационной статистики. Исследование взаимосвязи проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали по значимости средних значений показателей с помощью t-критерия Стьюдента. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Результаты исследования показали, что развитие острого инфекционного процесса только у 44,5% детей с ВПРЛ сопровождалось повышением числа лейкоцитов до  $7,93 \pm 0,49 \times 10^9/\text{л}$ , у 22,2% детей количество лейкоцитов не превышало  $5,5 \times 10^9/\text{л}$ , т.е. на активный воспалительный процесс в легких активации системы фагоцитоза у них не происходило, а известно, что поддержание соответствующие числа нейтрофилов и нейтрофильного гомеостаза значимо в условиях воспаления [15].

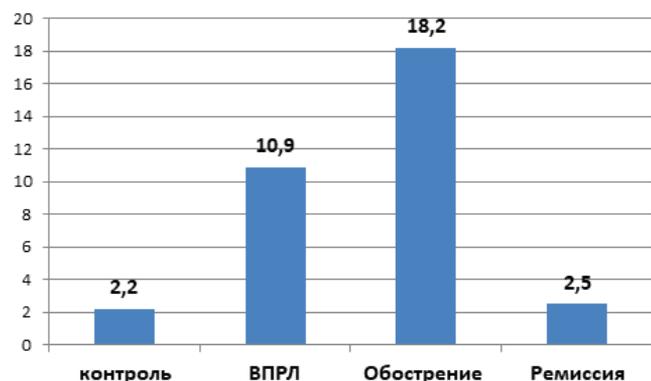
У 21 пациента (29,2%) регистрировался высокий уровень (более 10%) гранулоцитов со сниженным МПМ. У детей с ВПРЛ (рисунок) выявлено увеличение в 5 раз, по сравнению с группой контроля, доли клеток с пониженным МПМ гранулоцитов ( $10,9 \pm 2,4\%$  и  $2,2 \pm 0,4\%$  соответственно,  $p < 0,001$ ), что может вести к нейтропении [5].

Изменения зависели от периода заболевания: если в период длительной ремиссии уровень клеток со сниженным МПМ соответствовал группе контроля ( $2,5 \pm 0,5\%$ ), то в периоды рецидива воспаления число гранулоцитов со сниженным потенциалом увеличивалось до  $18,2 \pm 4,2\%$  ( $p < 0,001$ ). При этом если обострение заболевания проходило с клиническими симптомами пневмонии, эти изменения были

выраженнее ( $22,9 \pm 5,2\%$ ), чем у детей, обострение заболевания у которых протекало только с нарушением бронхиальной проходимости ( $9,7 \pm 2,7\%$ ,  $p < 0,05$ ). То есть в группе детей с ВПРЛ при воспалительном процессе в легких значительно увеличивается число гранулоцитов, отражающих процессы инициации митохондриального пути запуска апоптоза. Видимо, в условиях хронического воспалительного состояния идет стимулирование клеточно-специфического апоптоза, когда медиаторы воспаления приводят к увеличению продолжительности жизни нейтрофилов [12]. При адекватной регуляции апоптоза поддерживается гомеостаз клеток в периферической крови. Однако при нарушении механизмов клеточной гибели может приводить к иммунодефициту, усиление темпов апоптоза может приводить к деструкции тканей [1, 15].

По данным авторов, митохондриальные дисфункции сопровождаются усилением образования активных форм кислорода [3]. Учитывая выявленные нами значительные изменения МПМ периферических гранулоцитов у детей с ВПРЛ, проведена оценка функциональной активности нейтрофилов (таблица).

Показатель оксидативного метаболизма фагоцитов цельной крови продемонстрировал, что величины S-luc ( $1,1 \pm 0,07$  отн.ед.) и S-lum ( $1,25 \pm 0,09$  отн.ед.) у детей с ВПРЛ в периоде обострения превышали аналогичные показатели у детей в периоде ремиссии ( $0,58 \pm 0,07$  отн.ед., и  $0,59 \pm 0,07$  отн.ед. соответственно,  $p < 0,001$ ). Величины светосуммы, индуцированной зимозаном ХМЛ: S-luc+zum ( $5,45 \pm 0,23$  отн.ед.) и S-lum+zum ( $6,25 \pm 0,22$  отн.ед.), у детей с обострением превышали в 2 раза значения в периоде ремиссии ( $3,07 \pm 0,11$  отн.ед. и  $4,18 \pm 0,15$  отн.ед. соответственно,  $p < 0,001$ ). При ХНЗЛ



Доля гранулоцитов со сниженным мембранным потенциалом (%) у детей с ВПРЛ

Показатели функциональной активности гранулоцитов у детей в различные периоды заболевания, (M ± m)

Показатель	Контроль	ВПРЛ – обострение	ВПРЛ – ремиссия
Sluc, отн.ед.	0,21±0,02 <sup>ΔΔ,##</sup>	1,11±0,07 <sup>**,#</sup>	0,58±0,02 <sup>**ΔΔ</sup>
Sluc+Z, отн.ед.	2,020,10 <sup>ΔΔ,##</sup>	5,45±0,23 <sup>**,#</sup>	3,06±0,11 <sup>**ΔΔ</sup>
K-luc, отн.ед.	9,420,39 <sup>ΔΔ,##</sup>	4,91±0,22 <sup>**,#</sup>	6,050,28 <sup>**ΔΔ</sup>
Slum, отн.ед.	0,260,01 <sup>ΔΔ,##</sup>	1,25±0,09 <sup>**,#</sup>	0,590,03 <sup>**ΔΔ</sup>
Slum+Z, отн.ед.	2,670,11 <sup>ΔΔ,##</sup>	6,25±0,22 <sup>**,#</sup>	4,18±0,15 <sup>**ΔΔ</sup>
K-lum, отн.ед.	10,180,47 <sup>ΔΔ,##</sup>	5,00±0,24 <sup>**,#</sup>	7,03±0,19 <sup>**ΔΔ</sup>
НСТ сп., усл.ед.	17,87±0,92 <sup>ΔΔ,#</sup>	38,72±2,83 <sup>**</sup>	27,89±4,92 <sup>*</sup>
НСТ ст., усл.ед.	24,44±1,10 <sup>ΔΔ,##</sup>	42,05±2,48 <sup>**</sup>	34,78±2,80 <sup>**</sup>
ФЧ сп, ед.	11,46±0,95	12,49±1,42 <sup>#</sup>	9,13±0,80 <sup>Δ</sup>
ФЧ ст, ед.	13,03±1,40 <sup>Δ</sup>	9,27±0,58 <sup>*,#</sup>	11,83±1,00 <sup>*,Δ</sup>
ФАН сп., %	51,16±0,89 <sup>Δ</sup>	34,50±7,33 <sup>*,#</sup>	53,32±3,71 <sup>*,Δ</sup>
ФАН ст., %	53,55±3,62 <sup>Δ,##</sup>	41,29±4,93 <sup>*,##</sup>	71,93±1,01 <sup>**ΔΔ</sup>

Примечание. \* - p<0,05 по отношению к группе "контроль"; \*\* - p<0,001 по отношению к группе "контроль"; Δ - p<0,05 по отношению к группе "ХВЗЛ-обострение"; ΔΔ - p<0,001 по отношению к группе "ХВЗЛ-обострение"; # - p<0,05 по отношению к группе "ХВЗЛ-ремиссия"; ## - p<0,001 по отношению к группе "ХВЗЛ-ремиссия".

и спонтанная, и стимулированная хемилюминесценция фагоцитов была повышена, однако при этом индексы стимуляции I-lum и I-luc достоверно снижены, в сравнении с контрольными величинами, на 30% и 25%.

Функциональное состояние фагоцитарных факторов защиты у детей с ВПРЛ характеризовалось напряжением окислительно-восстановительных реакций нейтрофилов: регистрировалось повышение показателей спонтанного НСТ-теста у пациентов в обострении, которые были существенно увеличены по сравнению с контролем (38,72±2,83 усл.ед. и 17,87±0,92 усл.ед. соответственно, p<0,001). Однако при дополнительной стимуляции нейтрофилов определено снижение в 2 раза коэффициента стимуляции НСТ (3,33±0,48 и 6,57±0,09 соответственно, p<0,001). По данным стимулированного пирогедалом НСТ-теста, у 50% детей определено ингибирование кислородзависимого метаболизма фагоцитарных клеток (средние значения индексов стимуляции ниже 1,0). Кроме того в периоде обострения заболевания определяются самые низкие показатели фагоцитарной активности клеток крови. У больных с воспалительными процессами в легких на фоне ВПРЛ наблюдается подавление ФАНсп до 34,5±7,3% против 51,2±0,9% в контроле и 53,3±3,7% в ремиссии (p<0,05), снижение поглотительной функции нейтрофилов в стимулированных тестах. Определены угнетение поглотительной функции фагоцитов в стимулированном тесте и отсутствие индуцированного продигозаном ответа.

Среднее значение ФЧсп в период обострения составляло 12,5±1,4 ед., у детей в ремиссии – 9,1±0,8 ед. (p<0,05), стимулированное ФЧ – 9,3±0,6 ед. и 11,8±1,0 ед. соответственно (p<0,05), что может обуславливать нарушение формирования противоинфекционного ответа и приводить к развитию клинических признаков заболевания. Корреляционный анализ выявил статистически значимые прямые зависимости между уровнем гранулоцитов со сниженным МПМ и показателями ФАНсп r=0,361 (p<0,05) и ФЧсп r=0,397 (p<0,05).

Таким образом, у детей с ВПРЛ установлены изменения уровня гранулоцитов со сниженным мембранным потенциалом митохондрий. Это сопровождалось увеличением показателей оксидативного метаболизма фагоцитов цельной крови в периоде обострения, что являлось реакцией на воспаление, однако снижение индекса стимуляции I-lum и I-luc, НСТ-теста, ФАН указывает на истощение резервных возможностей фагоцитарной системы у детей исследуемой группы и может являться важным патогенетическим звеном заболевания системы органов дыхания, вызывая констрикцию и воспаление бронхов, деструкцию легочной паренхимы.

**Заключение.** У детей с ВПРЛ заболевание сопровождается увеличением содержания в периферической крови процента гранулоцитов со сниженным мембранным потенциалом митохондрий, что свидетельствует об активации митохондриального пути апоптоза. Митохондриальная дисфункция

гранулоцитов оказывает влияние на их функциональные свойства, снижает интенсивность фагоцитарных реакций, ведет к истощению адаптационных резервов иммунокомпетентных клеток крови и может приводить к повышенной восприимчивости к вирусно-бактериальной инфекции и частым обострениям заболевания.

## Литература

1. Апоптоз в иммунологических процессах / Р.И. Сепиашвили, М.Г. Шубич, Н.В. Колесникова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 101-107.
2. Apoptosis in immunological processes / R.I. Sepiashvili, M.G. Shubich, N.V. Kolesnikova [et al.] // Allergologiya i immunologiya. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 101-107.
3. Маянский Н.А. Митохондрии нейтрофилов: особенности физиологии и значение в апоптозе / Н.А. Маянский // Иммунология. – 2005. – № 5. – С. 307-311.
4. Maianki N.A. Neutrophil mitochondria: the characteristics of physiology and significance in apoptosis / N.A. Maianki // Immunologiya. – 2005. – № 5. – P. 307-311.
5. Мембранный потенциал митохондрий лимфоцитов и процессинг-активных форм кислорода в периферической крови у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких / М.С. Кузнецова, Е.И. Яковлев, Н.П. Мищенко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 245-246.
6. Membrane potential of mitochondria of lymphocytes and processing of reactive oxygen species in peripheral blood in children with chronic inflammatory lung diseases / M. S. Kuznetsova, E. I. Yakovlev, N. P. Mishchenko [et al.] // Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. – 2018. – Vol. 63, № 4. – P. 245-246.
7. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы / И.И. Долгушин, Е.А. Мезенцева, А.Ю. Савочкина [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 9-38. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38
8. Neutrophil as a multifunctional relay in immune system / I.I. Dolgushin, E.A. Mezentseva, A.Yu. Savochkina [et al.] // Infektsiya i immunitet. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 9-38. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38
9. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1. / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2017. – Т. 7, № 3. – С. 219-230. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-219-230.
10. A new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 1. / I.V. Nesterova, N.V. Kolesnikova, G.A. Chudilova [et al.] // Infektsiya i immunitet. 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 219-230. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-219-230
11. Современные методы и подходы к изучению апоптоза в экспериментальной биологии / И.В. Кудрявцев, А.С. Головкин, А.В. Зурочка [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 6. – С. 461-482.
12. Modern technologies and approaches to the study of apoptosis in experimental Biology / I.V. Kudriavtsev, A.S. Golovkin, A.V. Zurochka [et al.] // Med. Immunol. – 2012. – Vol. 14, № 6. – P. 461-482.
13. Altered mitochondrial membrane potential, mass, and morphology in the mononucle-

ar cells of humans with type 2 diabetes / M.E. Widlansky, J. Wang, S.M. Shenouda // *Translational Research*. – 2010. – 156(1). – P. 15–25. DOI: 10.1016/j.trsl.2010.04.001

8. An Integrated Imaging Approach to the Study of Oxidative Stress Generation by Mitochondrial Dysfunction in Living Cells / W.-Y. Cheng, H. Tong, E.W. Miller [et al.]. // *Environmental Health Perspective*. – 2010. – № 7. – P. 902–908.

9. Dahlgren C. Measurement of respiratory burst products generated by professional phagocytes / C. Dahlgren, A. Karlsson, J. Bylund // *Methods Mol Biol*. – 2007. – Vol. 412. – P. 349–63. DOI: 10.1007/978-1-59745-467-4\_23

10. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death / S Elmore // *Toxicol. Pathol*. – 2007. – Vol. 35, № 4. – P. 495–516. DOI: 10.1080/01926230701320337

11. Ly J.D. The mitochondrial membrane potential ( $\Delta\psi_m$ ) in apoptosis; an update / J.D. Ly, D.R. Grubb, A. Lawen // *Apoptosis*. – 2003. – Vol. 8. – P. 115–128. DOI: 10.1023/A:1022945107762.

12. Neutrophil Apoptosis: Relevance to the Innate Immune Response and Inflammatory Disease / S. Fox, A.E. Leitch, R. Duffin [et al.] // *J Innate Immun*. – 2010. – Vol. 2. – P. 216–227. DOI: 10.1159/000284367

13. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity / A Manto-

vani, MC Cassatella, C Costantini [et al.] // *Nat. Rev. Immunol*. – 2011. – Vol. 11. – P. 519–531. DOI: 10.1038/nri3024

14. Newmeyer D.D. Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death / D.D. Newmeyer, S. Ferguson-Miller // *Cell*. – 2003. – Vol. 112, № 4, P. 481–490. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00116-8

15. Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective versus deleterious inflammatory response in pneumonia / J. Bordon, S. Aliberti, R. Fernandez-Botran [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. e76–83. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.06.006.

## С.Д. Ефремова, В.М. Николаев, С.И. Софронова, Е.К. Румянцев, Е.Д. Охлопкова, Н.К. Чирикова, С.А. Федорова

### ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ОНКОМАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.03

УДК 616-006

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что курение стимулирует экспрессию онкомаркеров в сыворотке крови курильщиков. Уровень онкомаркеров повышается с увеличением стажа курения. В организме курильщиков концентрация онкомаркеров повышается в молодом и среднем возрасте, нежели в пожилом. Снижение показателей онкомаркеров в пожилом возрасте объясняется, вероятно, естественным преждевременным выбыванием курящих из популяции.

**Ключевые слова:** курение, онкомаркеры, раково-эмбриональный антиген (РЭА), альфа-фетопроtein (АФП), простатический специфический антиген (ПСА), онкомаркер яичников (СА125).

The results of our studies indicate that smoking stimulates the expression of tumor markers in smokers' serum. The level of tumor markers goes up with the increase in smoking history. In the body of smokers, the concentration of tumor markers increases at a young and middle age, rather than in the elderly. The lower indicators of tumor markers in old age is explained by the natural premature dropout of smokers from the population.

**Keywords:** smoking, tumor markers, cancer-embryonic antigen (CEA), alpha-fetoprotein (AFP), prostate specific antigen (PSA), ovarian tumor marker (CA125).

**Введение.** Курение является фактором риска для многих хронических заболеваний, таких как хроническое обструктивное заболевание лёгкого, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, диабет, рак и микробные инфекции (инфекции дыхательных путей, бактериальный менингит) и т.д. [4,5]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от болезней, связанных с курением табака, гибнет более 8 млн чел., из них более 7 млн – курильщики и более 1,2 млн – пассивные курильщики (некурящие) [27]. Табачный

дым содержит около 4000 известных химических веществ, 250 из них заведомо вредны для здоровья и более 50 вызывают у людей онкологические заболевания [23].

Существует достаточное количество доказательств причастности курения к развитию онкологических заболеваний: лёгкого [13, 16], полости рта [7,10], глотки [18,25], гортани [4,7], пищевода [5, 8], носовой полости и носовых пазух [7,18], желудка [5,8], печени [20], почек [24], шейки матки [15] и т.д. Курение особенно опасно в молодом возрасте, поскольку очень быстро возникает зависимость (тяга, абстинентный синдром). Доказано, что никотин, находящийся в составе табачных изделий, вызывает симптомы зависимости. Анализ литературы показал прямо пропорциональную зависимость между возрастом начала и стажем курения [16]. Нужно отметить, что ВОЗ и Американская психиатрическая ассоциация относят никотиновую зависимость к «расстройствам, вызванным употреблением психоактивных веществ» [27].

По мнению многих исследователей,

прекращение употребления табачных изделий снижает риск развития онкологических заболеваний и увеличивает длительность жизни индивидов [13, 14]. Курение электронных сигарет, трубки, кальяна, сигар также может вызвать развитие онкопатологий лёгких, однако самый высокий риск развития канцерогенных заболеваний вызывает курение сигарет, а именно это является наиболее распространённой формой употребления табака в мире [16, 19]. В развитых странах многолетние программы, направленные на снижение числа курящих граждан на сегодняшний день, способствуют снижению смертности от табакокурения [9, 12, 15].

Согласно литературным данным, многими исследователями отмечено значительное повышение в сыворотке крови больных раком онкомаркеров: раково-эмбриональный антиген (РЭА), альфа-фетопроtein (АФП), простатический специфический антиген (ПСА) и онкомаркер яичников (СА125) [3,26]. Отмечено повышение онкологических маркеров среди курильщиков [26, 28].

**Целью** настоящего исследования

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., esd64@mail.ru, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., гл.н.с.–руковод. отдела, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.–руковод. отдела, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с., **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., в.н.с.–зав. лаб.

Институт естественных наук Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова: **ЧИРИКОВА Надежда Константиновна** – д.фарм.н., в.н.с., **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с.

является оценка уровня онкомаркеров в организме курящих и некурящих жителей Республики Саха (Якутия) в зависимости от возраста.

**Материал и методы исследования.** Данная 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» в отделе изучения механизмов адаптации Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Обследовано 175 жителей Мегино-Кангаласского района Республики Саха (Якутия) в возрасте от 22 до 66 лет, из них курильщики – 83 чел., некурящих – 92. В исследование не были включены люди с онкологическими, предонкологическими заболеваниями и с обострением хронических заболеваний. Обследованные были разделены на возрастные группы согласно классификации, принятой Европейским региональным бюро ВОЗ (Киев, 1963). Проводилось анкетирование всех обследуемых по стандартному опроснику оценки качества жизни, модифицированному лабораторией медико-социальных исследований ЯНЦ КМП. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ЯНЦ КМП (протокол №49 от 25.03.2018 г.).

Материалом исследования была кровь, которую брали натощак из локтевой вены. Определение в сыворотке крови онкомаркеров РЭА, АФП, ПСА и СА125 проводилось иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием тест систем («Vector-Best», Russia) на приборе Multiskan FC («Thermo Scientific», USA).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics 19. Для проведения анализа на нормальность распределения признака использовали критерий Колмогорова–Смирнова. В тех случаях, когда распределение отличалось от нормального, использовали методы непараметрической статистики с определением медианы признака в группах и его квартильного размаха в 25 и 75%. Значимыми считали различия при достигнутом уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Общие значения уровней онкомаркеров в сыворотке крови жителей РС(Я) были равны РЭА – 2,83 (2,15-3,54) нг/мл, АФП – 3,60 (2,08-6,24) МЕ/мл, ПСА –

0,07 (0,03-0,12) нг/мл, СА125 – 3,70 (1,57-6,69) Ед/мл. Содержание онкомаркеров находилось в пределах референсных значений. Референсные значения соответствовали: РЭА 0-5 нг/мл; АФП 0-10 МЕ/мл; ПСА 0,3-4,0 нг/мл; СА125 0-35 Ед/мл.

Среди курильщиков отмечается значимое повышение уровня РЭА на 8,60% (табл. 1). В исследовании значение ПСА не изменялось в зависимости от курения. В литературе имеются противоречивые результаты, так, в [15] показано уменьшение уровня ПСА в сыворотке крови у курильщиков на 7,9% и у бросивших курить на 12,2% по сравнению с никогда не курившими людьми. В исследовании [17], напротив, отмечено повышение концентрации ПСА в сыворотке крови у курильщиков. Среднее значение онкомаркера СА125 в нашей группе курящих женщин было достоверно больше на 27,40% в сравнении с некурящими.

Исследователями установлено, что концентрация онкомаркеров зависит

от возраста [12,18, 22]. Значение РЭА у жителей молодого возраста было значительно ниже, чем у жителей среднего и пожилого возрастов, на 17,20 и 14,57% соответственно. При этом уровни онкомаркеров АФП, СА125 и ПСА имели тенденцию к понижению в зависимости от возраста (табл. 2).

В группе некурящих жителей Якутии в зависимости от возраста уровень РЭА значительно повышается при сравнении молодого населения с жителями среднего и пожилого возрастов на 19,31 и на 17,89% соответственно. Уровень СА125, наоборот, уменьшается при сравнении женщин молодого возраста с пожилыми на 51,17%. Значение ПСА у мужчин имело тенденцию к повышению в зависимости от возраста, но статистически значимых различий нами обнаружено не было (табл. 3).

Согласно анкетным данным, у курящих респондентов молодого возраста стаж курения составил 15,00 (10,00-20,00) лет, в среднем возрасте – 30,00

Таблица 1

## Концентрация онкомаркеров у курящих и некурящих

Статус	РЭА	АФП	ПСА	СА125
Курящие	3,02 (2,22-3,81)	3,07 (1,94-4,87)	0,07 (0,03-0,12)	5,03 (1,23-8,11)
Некурящие	2,76 (2,09-3,40)	3,71 (2,14-5,30)	0,07 (0,05-0,17)	3,65 (1,45-6,30)
<b>p 1-2</b>	<b>0,083</b>	<b>0,041</b>	<b>0,542</b>	<b>0,370</b>

Примечание. В табл.1-4 единицы измерения РЭА, ПСА – нг/мл, АФП – МЕ/мл, СА – ЕД/мл.

Таблица 2

## Уровень онкомаркеров в зависимости от возраста

Возраст	РЭА	АФП	ПСА	СА125
Молодой	2,52 (1,61-3,11)	3,73 (2,20-5,21)	0,08 (0,03-0,06)	4,72 (2,02-9,76)
Средний	3,04 (2,42-3,95)	3,32 (1,98-5,37)	0,06 (0,03-0,08)	3,74 (1,59-6,50)
Пожилый	2,95 (2,02-3,54)	3,21 (1,80-4,45)	0,07 (0,02-0,13)	2,07 (1,10-4,44)
<b>p 1-2</b>	<b>0,000</b>	<b>0,900</b>	<b>0,096</b>	<b>0,101</b>
<b>p 1-3</b>	<b>0,028</b>	<b>0,348</b>	<b>0,070</b>	<b>0,128</b>
<b>p 2-3</b>	<b>0,184</b>	<b>0,418</b>	<b>0,385</b>	<b>0,536</b>

Таблица 3

## Содержание онкомаркеров у некурящих в зависимости от возраста

Возраст	РЭА	АФП	ПСА	СА125
Молодой	2,34 (1,45-2,97)	4,15 (2,49-5,76)	0,02 (0,01-0,05)	4,24 (2,07-9,08)
Средний	2,90 (2,41-3,44)	3,39 (1,96-5,29)	0,06 (0,06-0,08)	3,89 (1,69-6,06)
Пожилый	2,85 (2,07-3,61)	3,25 (2,28-5,08)	0,11 (0,07-0,13)	2,07 (0,69-3,65)
<b>p 1-2</b>	<b>0,004</b>	<b>0,289</b>	<b>0,032</b>	<b>0,274</b>
<b>p 1-3</b>	<b>0,017</b>	<b>0,257</b>	<b>0,164</b>	<b>0,030</b>
<b>p 2-3</b>	<b>0,686</b>	<b>0,937</b>	<b>0,221</b>	<b>0,095</b>

(24,50-37,00) и в пожилом – 35,50 (17,5-45,00) лет. При этом интенсивность курения (количество сигарет в сутки) составляла в молодом возрасте 10,00 (8,50-15,00) штук, в среднем – 15,00 (10,00-20,00) и пожилом – 20,00 (13,75-28,75) штук. Проведенный нами корреляционный анализ показал, что во всех возрастных группах с увеличением стажа курения увеличивается интенсивность курения, о чем свидетельствуют положительные коэффициенты корреляции (молодой возраст  $r=0,435$  ( $p=0,05$ ), средний возраст  $r=0,305$  ( $p=0,05$ ), пожилой возраст  $r=0,441$ ).

Концентрация онкомаркеров в группе курильщиков также зависит от возраста (табл. 4). Значимое повышение РЭА нами было отмечено в группе жителей среднего возраста по сравнению с молодыми, что согласуется с литературными данными [1, 11].

корреляции ( $r=-0,191$ ). Полученные нами результаты согласуются с литературными [26]; по мнению авторов, курение может снизить концентрацию СА125, уменьшая уровень эндогенных эстрогенов в организме женщин. Кроме того, уровень СА125 снижается, может быть, из-за того, что сигаретный дым повреждает эпителий дыхательных путей, который экспрессирует данный онкомаркер [6].

У некурящих нами была отмечена тенденция к увеличению уровня ПСА в зависимости от возраста, а у курящих, наоборот, к его уменьшению. В молодом возрасте у курильщиков уровень ПСА был значимо выше в 4 раза ( $p=0,021$ ), а в пожилом - ниже в 5,5 раза. В молодом и среднем возрастах нами отмечены положительные коэффициенты корреляции со стажем и интенсивностью курения. Причем

дования показали, что имеется связь между изменением активности фермента цитохрома-Р450, кодируемого геном СYP2А6, и уровнем никотиновой зависимости. Фермент цитохром-Р450 играет ключевую роль в катаболизме никотина, мутации в данном гене влияют на его активность. Люди, обладающие медленным метаболизмом никотина, склонны к низким уровням никотиновой зависимости, а следовательно, способны относительно легче отказаться от потребления табачных изделий [14].

По данным некоторых исследователей, прекращение потребления табачных изделий нормализует уровень онкомаркеров, уменьшает риск развития онкологических заболеваний и увеличивает продолжительность жизни [16, 17].

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о том, что курение стимулирует экспрессию онкомаркеров в сыворотке крови курильщиков. Уровень онкомаркеров повышается с увеличением стажа курения. В организме курильщиков концентрация онкомаркеров повышается в молодом и среднем возрасте, нежели в пожилом. Снижение показателей онкомаркеров в пожилом возрасте, вероятно, можно объяснить естественным преждевременным выбыванием курящих из популяции.

*Работа выполнена в рамках базовой части госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016).*

Таблица 4

## Содержание онкомаркеров у курящих в зависимости от возраста

Возраст	РЭА	АФП	ПСА	СА125
Молодой	2,60 (2,19-3,26)	3,07 (1,97-4,26)	0,08 (0,03-0,06)	6,90 (1,67-11,50)
Средний	3,68 (2,47-4,67)	3,18 (1,94-6,87)	0,06 (0,03-0,08)	2,82 (1,10-6,80)
Пожилой	3,17 (1,90-4,05)	3,13 (0,98-5,43)	0,02 (0,01-0,11)	1,82 (1,31-3,82)
р 1-2	<b>0,005</b>	0,725	0,481	0,132
р 1-3	0,429	0,070	0,274	0,885
р 2-3	0,293	0,170	0,361	0,487

При сравнении курящих с некурящими по возрастам нами было отмечено значимое повышение значения РЭА у курильщиков среднего возраста на 21,2% ( $p=0,050$ ). Наши результаты согласуются с данными других исследований [16], что уровень РЭА в сыворотке крови был значительно выше у курильщиков по сравнению с некурящими. Нужно отметить, что РЭА известен как неспецифический маркер, указывающий на развитие большого перечня онкологических заболеваний: карцинома поджелудочной железы [18], рак матки [15], легких [13], груди [14] и т.д.

Уровень СА125 имел тенденцию к повышению в группе жителей молодого возраста, хотя в старших по возрасту группах (средней и пожилой) его значения были ниже по сравнению с некурящими. Возможно, повышение СА125 в молодом возрасте объясняется реакцией организма на токсическое воздействие табака. При этом с увеличением стажа курения концентрация СА125 уменьшается, о чем свидетельствует отрицательный коэффициент

значимые значения коэффициентов корреляции нами были отмечены в группе жителей молодого возраста со стажем курения и содержанием РЭА  $r=0,337$  ( $p=0,001$ ); среднего возраста со стажем курения и концентрацией РЭА  $r=0,385$  ( $p=0,050$ ), стажем курения и уровнем АФП  $r=0,265$  ( $p=0,050$ ). Вероятно, на изменение онкомаркеров в группах курильщиков большее влияние имеет стаж курения, нежели количество выкуриваемых сигарет в сутки. Наши результаты согласуются с литературными данными [1, 21].

Для предотвращения заболеваний, связанных с курением, многие исследователи предлагают как можно раньше отказаться от потребления табачных изделий. В развитых странах для борьбы с курением приняты законы, ограничивающие рекламу табака, устанавливающие круг лиц, которые могут покупать и потреблять табачные изделия, а также особые зоны для курения. Благодаря принятым мерам, снижается смертность от табакокурения [2, 12, 14].

Между тем современные исследова-

## Литература

- Alexander, J.C., Silverman, N.A., & Chretien, P.B. (1976). Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA*, 235(18), 1975–1979.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2013
- Balk, S.P., Ko, Y.J., & Bubley, G.J. (2003). Biology of prostate-specific antigen. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(2), 383–391. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.083>
- Bruzgielewicz A, Osuch-Wojcikiewicz E, Niemczyk K, Sieniawska-Buccella O, Siwak M, Walczak A, Nowak A, Majsterek I. Altered Expression of miRNAs Is Related to Larynx Cancer TNM Stage and Patients' Smoking Status. *DNA Cell Biol.* 2017 Jul;36(7):581-588. doi: 10.1089/dna.2016.3464. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28430523.
- Butt J, Varga MG, Wang T, Tsugane S, Shimazu T, Zheng W, Abnet CC, Yoo KY, Park SK, Kim J, Jee SH, Qiao YL, Shu XO, Waterboer T, Pawlita M, Epplein M. Smoking, *Helicobacter Pylori* Serology, and Gastric Cancer Risk in Prospective Studies from China, Japan, and Korea. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2019 Oct;12(10):667-

674. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0238. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31350279; PMCID: PMC6854526.
6. Davies JR, Kirkham S, Svitacheva N, Thornton DJ, Carlstedt I. MUC16 is produced in tracheal surface epithelium and submucosal glands and is present in secretions from normal human airway and cultured bronchial epithelial cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(10):1943-54. Epub 2007 May 25.
7. D'souza S, Addepalli V. Preventive measures in oral cancer: An overview. *Biomed Pharmacother.* 2018 Nov;107:72-80. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.114. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30081204.
8. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousova M, Holubec L, Sturgeon C. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer.* 2014 Jun 1;134(11):2513-22. doi: 10.1002/ijc.28384. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23852704; PMCID: PMC4217376.
9. Gokirmak M, Ozturk O, Bircan A, Akkaya A. The attitude toward tobacco dependence and barriers to discussing smoking cessation: a survey among Turkish general practitioners. *Int J Public Health.* 2010 Jun;55(3):177-83. doi: 10.1007/s00038-009-0109-8. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20013142.
10. Hayes RB, Ahn J, Fan X, Peters BA, Ma Y, Yang L, Agalliu I, Burk RD, Ganly I, Purdue MP, Freedman ND, Gapstur SM, Pei Z. Association of Oral Microbiome With Risk for Incident Head and Neck Squamous Cell Cancer. *JAMA Oncol.* 2018 Mar 1;4(3):358-365. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4777. PMID: 29327043; PMCID: PMC5885828.
11. İçmeli ÖS, Türker H, Gündoğuş B, Çiftci M, Aka Aktürk Ü. Behaviours and opinions of adolescent students on smoking. *Tuberk Toraks.* 2016 Sep;64(3):217-222. English. doi: 10.5578/tt.20925. PMID: 28393728.
12. Inoue-Choi M, McNeel TS, Hartge P, Caporaso NE, Graubard BI, Freedman ND. Non-Daily Cigarette Smokers: Mortality Risks in the U.S. *Am J Prev Med.* 2019 Jan;56(1):27-37. doi: 10.1016/j.amepre.2018.06.025. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30454906; PMCID: PMC7477821.
13. Jiang ZF, Wang M, Xu JL. Thymidine kinase 1 combined with CEA, CYFRA21-1 and NSE improved its diagnostic value for lung cancer. *Life Sci.* 2018 Feb 1;194:1-6. doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.020. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29247745.
14. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res.* 2017 Nov 22;19(1):118. doi: 10.1186/s13058-017-0908-4. PMID: 29162146; PMCID: PMC5698948.
15. Juang, C. M., Wang, P. H., Yen, M. S., Lai, C. R., Ng, H. T., & Yuan, C. C. (2000). Application of tumor markers CEA, TPA, and SCC-Ag in patients with low-risk FIGO stage IB and IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic oncology*, 76(1), 103–106. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5665>
16. Jung KJ, Jeon C, Jee SH. The effect of smoking on lung cancer: ethnic differences and the smoking paradox. *Epidemiol Health.* 2016 Dec 20;38:e2016060. doi: 10.4178/epih.e2016060. PMID: 28092929; PMCID: PMC5309724.
17. Koc G, Akgul K, Yilmaz Y, Dirik A, Un S. The effects of cigarette smoking on prostate-specific antigen in two different age groups. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(11-12):E704–E707. doi:10.5489/cuaj.358
18. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther.* 2016 Apr-Jun;12(2):458-63. doi: 10.4103/0973-1482.186696. PMID: 27461593.
19. Kurmus, H., & Mohajerani, A. (2020). The toxicity and valorization options of cigarette butts. *Waste management (New York, N.Y.)*, 104, 104–118. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2020.01.011>
20. Menakuru S, Inzamam Ali M. Beliefs and reality of e-cigarette smoking. *BMJ Case Rep.* 2018 Oct 2;2018:bcr2018225683. doi: 10.1136/bcr-2018-225683. PMID: 30279252; PMCID: PMC6169624.
21. Meneclier P, Moscato A., & Fernandez, L. (2017). Vieillesse et tabac [Old age and smoking]. *Soins. Gerontologie*, 22(123), 32–34. <https://doi.org/10.1016/j.sger.2016.11.007>
22. Sun WG, Liang CZ, Zheng QC, Hu XW, Li ZZ, Wu P. Influence of age on seven putative prostate tumor markers: a cohort study in Chinese men. *Asian J Androl.* 2017 Jul-Aug;19(4):463-467. doi: 10.4103/1008-682X.175787. PMID: 27048780; PMCID: PMC5507094.
23. Thiam K, Touré NO, Ndiaye EM, Baddredine H, Ndiaye M, Diop M, Niang A, Ba O, Dia Kane Y, Diatta A, Cissé MF, Mbaye FBR, Wayzani M, Niang S, Sagne JMAN, Dia S, Ndao M, Ka W. Épidémiologie des cancers bronchopulmonaires primitifs des non-fumeurs au Sénégal [Epidemiology of primary lung cancer among non-smokers in Senegal]. *Rev Mal Respir.* 2019 Jan;36(1):15-21. French. doi: 10.1016/j.rmr.2017.11.012. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30413327.
24. Wahyuningsih L, Dwianingsih EK, Risanti ED, Tirtoprodjo P, Rinonce HT, Hakim FA, Herdini C, Fahiroh J. Tissue P16 is Associated with Smoking Status among Indonesian Nasopharyngeal Carcinoma Subjects. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 Jul 1;20(7):2125-2130. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.7.2125. PMID: 31350975; PMCID: PMC6745211.
25. Wang L, Yin G, Guo Y, Zhao Y, Zhao M, Lai Y, Sui P, Shi T, Guo W, Huang Z. Variations in Oral Microbiota Composition Are Associated With a Risk of Throat Cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Jul 3;9:205. doi: 10.3389/fcimb.2019.00205. PMID: 31334130; PMCID: PMC6618584.
26. Wang W, Xu X, Tian B, Wang Y, Du L, Sun T, Shi Y, Zhao X, Jing J. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer. *Clin Chim Acta.* 2017 Jul;470:51-55. doi: 10.1016/j.cca.2017.04.023. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28457854.
27. World Health Organization. Tobacco. 27 May 2020
28. Yu J, Li X, Zhou B, Yan A. Polymorphisms of the *TERT-CLPTM1L* Gene Are Associated with Pharynx-Larynx Cancer. *DNA Cell Biol.* 2019 Sep;38(9):915-921. doi: 10.1089/dna.2019.4744. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31429604.

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.04

УДК 577.17.04

ЯНЦ КМП: **НИКАНОРОВА Алена Афана-сьевна** – м.н.с., [nikanorova.alena@mail.ru](mailto:nikanorova.alena@mail.ru), **ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович** – н.с., [Donzcrew@mail.ru](mailto:Donzcrew@mail.ru), **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с. -руковод. лаб., [barashkov2004@mail.ru](mailto:barashkov2004@mail.ru), **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с. -руковод. лаб., [pshennikovavera@mail.ru](mailto:pshennikovavera@mail.ru).  
Институт естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова: **НАХОДКИН Сергей Сергеевич** – н.с., [sergnahod@mail.ru](mailto:sergnahod@mail.ru), **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., [nelloann@mail.ru](mailto:nelloann@mail.ru), **КУЗЬМИНА Саргылана Семёновна** – к.б.н., доцент, [sskuzmina@bk.ru](mailto:sskuzmina@bk.ru), **САЗОНОВ Николай Никитич** – д.б.н., проф. [nn.sazonov@s-vfu.ru](mailto:nn.sazonov@s-vfu.ru), **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб., [sardaanafedorova@mail.ru](mailto:sardaanafedorova@mail.ru).

**А.А. Никанорова, Н.Н. Готовцев, Н.А. Барашков, С.С. Находкин, В.Г. Пшенникова, А.В. Соловьев, С.С. Кузьмина, Н.Н. Сазонов, С.А. Федорова**

## УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО В КРОВИ ЛЕПТИНА У МОЛОДЫХ ЯКУТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Проведена оценка уровня циркулирующего в крови лептина в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) у молодых здоровых якутов. Общая выборка была разделена на три группы по показателям ИМТ: лица с дефицитом массы тела, нормальной массой тела, избытком массы тела или ожирением. Между мужчинами и женщинами в группах статистически значимых различий в ИМТ не обнаружено. Выявлено, что как у женщин, так и у мужчин уровни лептина были статистически выше у лиц с избытком массы тела/ожирением по сравнению с двумя другими группами. Между группами лиц с дефицитом массы тела и нормой как у женщин, так и у мужчин статистически значимых различий в уровнях лептина не выявлено, что может быть связано с защитой организма от низких температур посредством развития активной бурой жировой ткани, секретирующей дополнительный лептин.

**Ключевые слова:** лептин, дефицит массы тела, избыток массы тела, ожирение, жировая ткань, популяция якутов.

The aim of this study is to evaluate the leptin level circulating in blood serum depending on the body mass index (BMI) in young healthy Yakuts (mean age 19.8±1.5 years). The total sample (n=281) was divided into three groups according to the WHO classification: persons with underweight, normal, overweight / obese. There were no statistically significant differences in BMI between men and women in the groups. As a result of the comparative analysis, it was found that both in women and in men, leptin levels were statistically higher in overweight/obese individuals compared with the other two groups. There were no statistically significant differences in leptin levels between the groups of people with underweight and normal weight, both in women and in men, which could be associated with the body's protection from low temperatures through the development of active brown adipose tissue, secreting additional leptin.

**Keywords:** leptin, underweight, overweight, obesity, adipose tissue, Yakut population.

**Введение.** В настоящее время почти каждый третий человек страдает, по крайней мере, от одной из форм неправильного питания: дефицита массы тела, избыточного веса, ожирения, и неинфекционных заболеваний, связанных с весом [30]. В последнее время наблюдается рост заболеваемости ожирением и сахарным диабетом 2-го типа среди лиц коренного населения, проживающих в циркумполярных регионах [7]. Так, в Республике Саха (Якутия) была изучена распространенность ожирения у якутов, эвенков и эвенов, проживающих в Олекминском, Томпонском, Горном и Жиганском районах. Всего было исследовано 1566 чел. (968 женщин, 598 мужчин). В результате данного исследования было обнаружено, что у женщин ожирение встречается в 2 раза чаще (19%), чем у мужчин (10%) [2, 3, 6]. Такие же данные о повышенном распространении ожирения среди женщин были выявлены и для других коренных народов Севера, таких как саамы (женщины - 30%, мужчины - 23%), квены (женщины - 26%, мужчины - 18%) [12] и инуиты (женщины - 25,5%, мужчины - 15,8%) [21].

Развитие ожирения проявляется за счёт чрезмерного накопления жировой ткани, которая недавно была признана эндокринным органом, продуцирующим ряд гормонально активных веществ – адипокинов [13]. Лептин был первым обнаруженным адипокином [9], основной функцией которого является участие в регуляции энергетического обмена и массы тела [13]. Максимальное количество лептина вырабатывается белой жировой тканью [18]. Поэтому считается, что уровни лептина, циркулирующего в крови, прямо пропорциональны количеству жировой ткани в организме [24, 26]. В нескольких исследованиях была показана гетерогенность уровня лептина в зависимости от этнического происхо-

ждения и факторов окружающей среды [16, 17, 27]. Возможно, у коренных популяций, проживающих в экстремальных климатических условиях, уровень лептина может влиять на развитие заболеваний, связанных с нарушением жирового обмена.

В связи с этим **целью** данного исследования является оценка зависимости уровня лептина в сыворотке крови от индекса массы тела (ИМТ) у здоровых якутов в возрасте от 18 до 30 лет.

**Материалы и методы исследования.** В настоящее исследование был включен 281 чел. (186 женщин и 95 мужчин), средний возраст составил 19,8±1,5 лет. Все участники – этнические якуты, не предъявлявшие жалоб на состояние здоровья и не состоящие на диспансерном учете по хроническим заболеваниям. Обследуемые прошли анкетирование с указанием пола, национальности, возраста, а также дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Данная работа была одобрена локальным этическим комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП (г. Якутск, протокол № 16 от 13 декабря 2014 г.).

Для определения уровня циркулирующего в крови лептина использовали иммуноферментный набор «Leptin ELIS Akit» (Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада). Венозная кровь для исследования забиралась утром после 12-часового голодания у всех участников. Концентрацию лептина в образцах измеряли при длине волны 450 нм в микротитровальном планшет-ридере VICTORX5 Multimode Plate Reader (Perkin Elmer Inc., США).

Антропометрические показатели (масса тела (кг), рост (см)) определяли для всех участников по стандартизованным методам. Индекс массы тела

(ИМТ) рассчитывали делением массы тела на квадрат роста. Выборка была разделена на три группы по показателям ИМТ согласно классификации ВОЗ [14, 29]: лица с дефицитом массы тела (ИМТ≤18,49 кг/м<sup>2</sup>), нормальной массой тела (ИМТ=18,5-24,99 кг/м<sup>2</sup>), избытком массы тела /ожирением (ИМТ≥25 кг/м<sup>2</sup>).

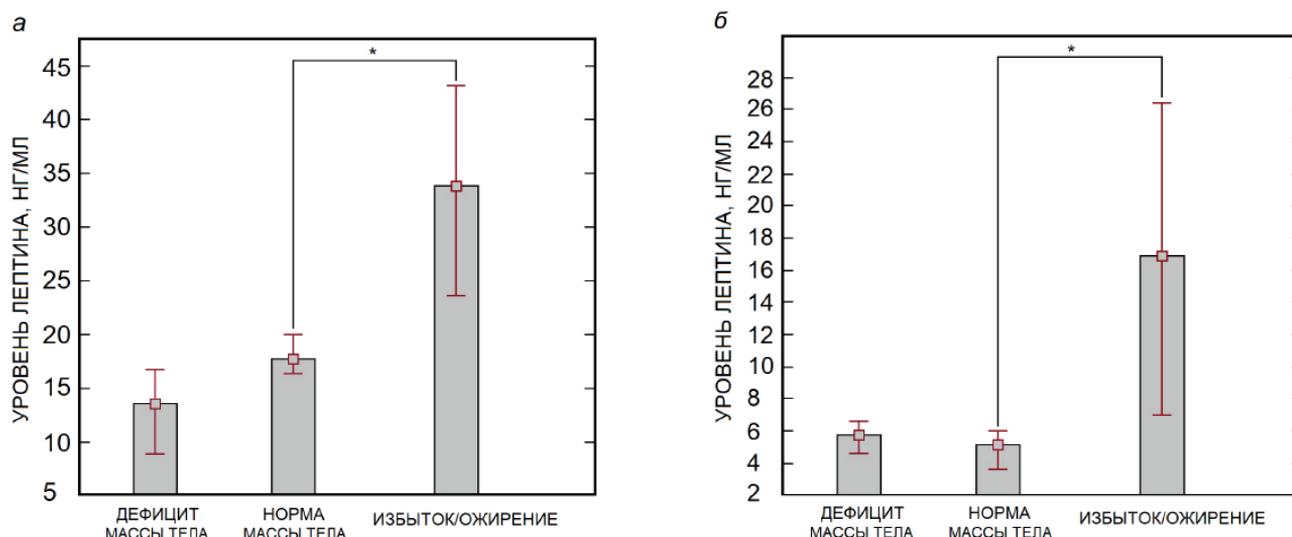
Результаты анализировали с использованием компьютерной программы для статистической обработки данных SPSS Statistica 18.0 (SPSS: An IBM Company, США). Значения p≤0,05 считали статистически значимыми. Все результаты выражали как стандартное отклонение (±). Сравнительный анализ величины индекса массы тела в трех группах между мужчинами и женщинами был произведен с использованием U-критерия Манна-Уитни для групп с дефицитом и избытком массы тела /ожирением (n<30), для лиц с нормальной массой тела сравнительный анализ был сделан с использованием критерия Стьюдента (n>60). Оценка связи групп ИМТ с уровнем лептина была проведена с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Как показано в таблице, во всех трех группах между мужчинами и женщинами не было обнаружено статистически значимых различий ИМТ (p>0,05).

Известно, что лептин у женщин выше, чем у мужчин [11, 17], в нашем предыдущем исследовании были опубликованы данные о лептине половом диморфизме в популяции якутов [1]. Поэтому в настоящем исследовании сравнительный анализ уровней лептина в разных группах по ИМТ был сделан отдельно для женщин и мужчин. Был проведен анализ уровней лептина у лиц с нормальным показателем ИМТ по сравнению с лицами с дефицитом и избытком массы тела /ожирением (рисунок). В результате было

Средние значения ИМТ для каждой группы сравнения

Дефицит массы тела (n=37)		U-критерий Манна Уитни	Норма массы тела (n=215)		t-критерий Стьюдента	Избыток/ожирение (n=29)		U-критерий Манна Уитни
женщины (n=26)	мужчины (n=11)		женщины (n=144)	мужчины (n=71)		женщины (n=16)	мужчины (n=13)	
17,46±0,72	17,39±0,91	U <sub>test</sub> =138; p>0,05	21,42±1,62	21,96±1,9	p>0,05	27,56±2,88	26,64±1,49	U <sub>test</sub> =90; p>0,05



Уровни лептина в зависимости от ИМТ: а – женщины, б – мужчины. \* Статистически значимые различия

выявлено, что по сравнению с нормой как у женщин, так и у мужчин уровни лептина статистически значимо выше у лиц с избытком массы тела/ожирением ( $p < 0,01$ ). Между группами лиц с недостаточной и нормальной массой тела как у женщин, так и у мужчин статистически значимых различий в уровнях лептина не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В популяции якутов уровни лептина, циркулирующего в крови, у лиц старше 18 лет ранее были определены в нескольких исследованиях [5, 8]. В исследовании А.С. Гольдеровой и др. [5] было показано, что у больных с нестабильной стенокардией уровень лептина был значимо выше по сравнению с больными со стабильной стенокардией. Т.М. Климова и др. [8] исследовали ассоциации аллельных вариантов rs1799883 (FABP2) с метаболическим синдромом и его компонентами, в том числе и с лептином, в популяционной выборке якутов. Было показано, что уровень лептина не зависел от генотипов полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 [8]. Кроме того, недавно нами были опубликованы данные о зависимости уровней лептина у молодых якутов в зависимости от пола и массы тела [1].

В настоящем исследовании нами обнаружено, что у якутов с избытком массы тела /ожирением уровень лептина значимо выше, чем у якутов с нормальной массой тела. Ранее установлено, что у людей, страдающих от ожирения, наблюдается лептинорезистентность, переизбыток лептина на фоне невосприимчивости к его действию [10, 20]. Таким образом, наши результаты для якутской популяции

согласуются с проведенными ранее исследованиями на других выборках и подтверждают, что у лиц с избытком массы тела/ожирением также наблюдается повышенный уровень лептина на фоне лептинорезистентности.

Привлекает внимание тот факт, что у якутов с пониженным и нормальным показателями ИМТ уровни лептина в сыворотке крови статистически не различались. В нескольких проведенных ранее исследованиях было отмечено, что у лиц, страдающих от нервной анорексии и пищевых расстройств, уровни лептина в крови заметно ниже, чем у здоровых людей [22, 23, 25, 28]. Однако считается, что низкий уровень лептина у лиц с дефицитом массы тела сигнализирует мозгу о потенциально опасной нехватке энергетических ресурсов [19]. В исследовании Leonardo и др. [15] было показано, что у коренных популяций Сибири наблюдаются повышенные уровни энергетического метаболизма и основного обмена для защиты организма от низких температур. Кроме того, было показано, что у мужчин из северных регионов регистрировались более высокие уровни лептина (10,03 нг/мл), чем у мужчин из южных регионов (4,73 нг/мл) ( $p = 0,00001$ ) [27]. Хотя лептин и секретируется в основном адипоцитами белой жировой ткани, в исследовании Margetic и др. [18] было показано, что адипоциты бурой жировой ткани также могут его секретировать. В 2015 г. в Якутии [4] впервые в мире был гистологически подтвержден случай нахождения бурой жировой ткани у взрослого человека, подвергавшегося большой части своего времени воздействию низких тем-

ператур. Это свидетельствует о том, что у народов, проживающих в холодных климатических условиях, имеется активная бурая жировая ткань [4]. В исследовании van Marken Lichtenbelt и др. [11] было показано, что у худых людей количество и активность бурой жировой ткани была в 4 раза выше по сравнению с людьми с избыточной массой тела или ожирением.

Таким образом, возможно, в якутской популяции у лиц с дефицитом массы тела для защиты организма от низких температур развивается больший процент активной бурой жировой ткани и уровень лептина в крови достигает таких же значений, как у лиц с нормальной массой тела.

#### Выводы

1. В якутской популяции у лиц с избыточной массой тела и ожирением как у женщин, так и у мужчин уровни лептина выше, чем у лиц с нормальной массой тела.

2. У лиц с дефицитом массы тела уровни лептина в сыворотке крови были одинаковы по сравнению с нормой. Возможно, это связано с защитой организма от низких температур посредством развития большего количества активной бурой жировой ткани, которая секретирует дополнительный лептин.

*Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)», базовой части госзадания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016) и при поддержке гранта РФФИ (18-05-600035\_Арктика).*

## Литература

1. Анализ уровня циркулирующего в крови лептина в популяции якутов / А.А. Никанорова, Н.А. Барашков, С.С. Находкин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23. – № 5. – С. 10-14.
2. Analysis of circulating levels of leptin in the population of Yakutia / A. A. Nikanorov, N. And. Barashkov, S. S. Nakhodkin // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2020. – Vol. 23. – № 5. – P. 10-14.
3. Артериальное давление и ожирение среди сельской коренной популяции Якутии / В.И. Федорова, Т.М. Климова, М.Е. Балтахинова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 4-6.
4. Blood pressure and obesity among the rural indigenous population of Yakutia / I. V. Fedorov, T. M. Klimova, M. E. Baltakhinova [et al.] // Yakut medical journal. – 2014. – № 1. – P. 4-6.
5. Барсуков А.П. Антропометрические особенности коренного населения республики Саха (Якутия) / А.П. Барсуков, А.Р. Антонов, М.В. Соренсен // Вестник НГУ. Серия Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 54-61.
6. Barsukov A.P., Antonov A.R., Sorensen M.V. Anthropometric features of the indigenous population of the Republic of Sakha (Yakutia). Series Biology, clinical medicine. – 2009. – Vol. 7. – № 1. – P. 54-61.
7. Бурая жировая ткань и экстремально холодный климат / М.И. Томский, С. Чинти, Д.Г. Тихонов [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 44-45.
8. Brown adipose tissue and extremely cold climate / M.I. Tomskiy, S. Centi, D.G. Tikhonov [et al.] // Yakut medical journal. – 2015. – № 1. – P. 44-45.
9. Взаимосвязь уровня лептина с факторами сердечно-сосудистого риска при стабильной и нестабильной стенокардии / А.С. Гольдерова, А.Н. Романова, С.Д. Ефремова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 9-12.
10. The relationship of leptin levels with cardiovascular risk factors in stable and in unstable angina / A. S. Goldirova, A. N. Romanov, S. D. Efremova [et al.] // Yakut medical journal. – 2015. – № 1. – P. 9-12.
11. Липидный профиль и дислипидемии у коренного сельского населения Якутии / Т.М. Климова, В.И. Федорова, М.Е. Балтахинова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – Т. 27, № 3.
12. Lipid profile and dyslipoproteinemia in the indigenous rural population of Yakutia / T.M. Klimova, V.I. Fedorova, M.E. Baltakhinova [et al.] // Siberian medical journal (Tomsk). – 2012. – Vol. 27. – № 3.
13. Метаболический синдром у коренного населения Якутии / В.Л. Осаковский, Л.Г. Гольдфарб, Т.М. Климова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 98-102.
14. The metabolic syndrome in indigenous population of Yakutia / V. L. Osakovsky, L. G. Goldfarb, T. M. Klimova [et al.] // Yakut medical journal. – 2010. – № 2. – P. 98-102.
15. Полиморфизм ALA54THR гена FABP2 и метаболический синдром в якутской популяции / Т.М. Климова, Р.Н. Захарова, А.И. Федоров [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 24-27.
16. The ALA54THR FABP2 gene polymorphism and metabolic syndrome in the Yakut population / T. M. Klimova, R. N. Zakharova, A. I. Fedorov [et al.] // Yakut medical journal. – 2017. – № 3. – P. 24-27.
17. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity / J. Conde, M. Scotece, R. Gomez [et al.] // Biofactors. – 2011. – Vol. 37. – № 6. – P. 413-420.
18. Associations of body mass index and insulin resistance with leptin, adiponectin, and the leptin-to-adiponectin ratio across ethnic groups: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / L.J. Rasmussen-Torvik, C.L. Wassel, J. Ding [et al.] // Annals of Epidemiology. – 2012. – Vol. 22. – № 10. – P. 705-709.
19. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men / W.D. van Marken Lichtenbelt [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 360. – № 15. – P.1500-1508.
20. Distribution of apoB/apoA-1 ratio and blood lipids in Sami, Kven and Norwegian populations: the SAMINOR study / T. Nystad, E. Utsi, R. Selmer [et al.] // Int J Circumpolar Health. – 2008. – Vol. 67. – № 1. – P. 67-81.
21. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // The Lancet. – 2014. – Vol. 384. – № 9945. – P. 766-781.
22. International Obesity Task Force. Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the World Health Organization (WHO) Consultation on Obesity; June 5–7, 1997; Geneva, Switzerland.
23. Leonard W.R., Snodgrass J.J., Sorensen M.V. Metabolic adaptations in indigenous Siberian populations // Annual Review of Anthropology 34. – 2005. – P. 451–471.
24. Leptin and body composition of Nigerians, Jamaicans, and US blacks / A.H. Luke, C.N. Rotimi, R.S. Cooper [et al.] // Am J Clin Nutr. – 1998. – 67:391–396.
25. Leptin levels and nutritional status of indigenous tepehuán and mestizo subjects in durango, Mexico / D. Delgadillo Guzmán, L.A. Marchat Marchau, J.L. Reyes [et al.] // Disease Markers. – 2014. – Vol. 2014.
26. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions / S. Margetic, C. Gazzola, G.G. Pegg [et al.] // International journal of obesity. – 2002. – Vol. 26. – № 11. – P. 1407.
27. Milos G., Hebebrand J. Endocrine Consequences of Anorexia Nervosa // Praxis. – 2019. – Vol. 108. – № 14. – P. 899-904.
28. Nelson D.L., Lehninger A.L., Cox M.M. Lehninger principles of biochemistry. – Macmillan, 2008.
29. Prevalence of obesity and its metabolic correlates among the circumpolar Inuit in 3 countries / T.K. Young, P. Bjerregaard, E. Dewailly [et al.] // American Journal of Public Health. – 2007. – Vol. 97. – № 4. – P. 691-695.
30. Relationship between leptin level, body mass index and parathyroid hormone in chronic hemodialysis patients / I. Risovic, S.P. Pejjic, V. Vlatkovic [et al.] // 21st European Congress of Endocrinology. – BioScientifica, 2019. – Vol. 63.
31. Restrained eating is associated with low leptin levels in underweight females / S. Von Prittwitz, W.F. Blum, A. Ziegler [et al.] // Molecular Psychiatry. – 1997. – Vol. 2. – № 5. – P. 420-422.
32. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans / R.V. Considine, M.K. Sinha, M.L. Heiman [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1996. – Vol. 334. – № 5. – P. 292-295.
33. Serum leptin and gonadotropin levels in patients with anorexia nervosa during weight gain / A. Ballauff, A. Ziegler, G. Emons [et al.] // Molecular psychiatry. – 1999. – Vol. 4. – № 1. – P. 71-75.
34. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men / J.L. Chan, K. Heist, A.M. De Paoli [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 2003. – Vol. 111. – № 9. – P. 1409-1421.
35. The role of leptin levels in adaptation to cold climates / A.A. Nikanorova, N.A. Barashkov, S.S. Nakhodkin [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 17. – № 6. – P. 1854.
36. Time course of leptin in patients with anorexia nervosa during inpatient treatment: Longitudinal relationships to BMI and psychological factors / E. Stroe-Kunold, M. Buckert, H.C. Friederich [et al.] // PLoS one. – 2016. – Vol. 11. – № 12. – P. e0166843.
37. WHO. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a World Health Organization (WHO) Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995.
38. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults / L. Abarca-Gómez, Z.A. Abdeen, Z.A. Hamid [et al.] // The Lancet. – 2017. – Vol. 390. – № 10113. – P. 2627-2642.

О.Н. Савельева, А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова,  
Р.Ф. Гатиятуллин, Э.И. Эткина, Э.К. Хуснутдинова

## АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ АМИНОКСИДАЗЫ 1 АОС1 И ГИСТАМИН-N-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ HNMT С РАЗВИТИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

DOI 10.25789/УМЖ.2020.72.05

УДК 616.248

Проведена оценка значимости полиморфных вариантов генов аминоксидазы АОС1 и гистамин-N-метилтрансферазы HNMT, участвующих в метаболизме гистамина, в прогнозировании риска развития бронхиальной астмы (БА) у детей, проживающих в Республике Башкортостан. Выявлены ассоциации генотипа rs1049793\*CC и аллеля rs1049793\*C гена АОС1 с развитием БА, со значительными снижениями показателей спирометрии у детей русской этнической принадлежности. Установлены ассоциации генотипа rs1801105\*CT и аллеля rs1801105\*T гена HNMT со значительным снижением мгновенной объемной скорости при выдохе 25% у больных БА татарской этнической принадлежности. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о роли полиморфных вариантов генов АОС1 и HNMT в развитии БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, полиморфный вариант, ген аминоксидазы АОС1, ген гистамин-N-метилтрансферазы HNMT.

The significance of polymorphic variants of amino oxidase AOC1 and histamine-N-methyltransferase HNMT genes, involved in histamine metabolism, with predicting the risk of developing bronchial asthma (BA) in children living in the Republic of Bashkortostan was evaluated. Associations of the rs1049793 \* CC genotype and the rs1049793 \* C allele of the AOC1 gene with the development of BA were revealed with significant reductions in spirometry indices in children of Russian ethnicity. There were associations of the rs1801105 \* CT genotype and the rs1801105 \* T allele of the HNMT gene with a significant decrease in MEF25 in BA patients of Tatar ethnicity. The results of this study indicate the role of polymorphic variants of the AOC1 and HNMT genes in the development of BA.

**Keywords:** bronchial asthma, polymorphic variant, association, amine oxidase gene AOC1, gene of histamine-N-methyltransferase HNMT.

**Введение.** Бронхиальная астма (БА) является тяжелым гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей. Распространенность БА в мире составляет 1-18% [6]. Несмотря на быстрое развитие современной медицины, в России у 10-20% больных диагностируется тяжелое течение БА с признаками терапевтической резистентности к различным группам лекарственных препаратов [2]. Генетическая вариабельность оказывает значи-

тельное влияние на чувствительность пациентов к назначаемой терапии [4]. Гистамин представляет собой биогенный амин, играющий важную роль в развитии воспалительного процесса. Активация гистаминовых рецепторов в легких приводит к бронхоспазму и обструкции дыхательных путей. Гистамин метаболизируется двумя основными ферментами - гистамин-N-метилтрансферазой (HNMT) и аминоксидазой (DAO, АОС1) [5]. В ряде исследований показано, что полиморфные локусы генов, кодирующих белки, участвующие в метаболизме гистамина, ассоциированы с развитием аллергических заболеваний [1, 5].

**Целью** данной работы была оценка значимости полиморфных вариантов генов аминоксидазы АОС1 и гистамин-N-метилтрансферазы HNMT, участвующих в метаболизме гистамина, в прогнозировании риска развития БА у детей различной этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан (РБ).

**Материалы и методы исследования.** В работе использованы образцы ДНК 430 неродственных индивидов, проживающих на территории РБ, в возрасте 2-17 лет. Группу пациентов составили 236 больных БА (70 девочек, 166 мальчиков) различной

этнической принадлежности (русские – 84, татары – 108, башкиры – 44). Все обследованные являлись пациентами детского отделения Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и аллергологического отделения ГБУЗ РДКБ г. Уфа. Оценка показателей функции внешнего дыхания была проведена на компьютерном спирометре «Erich Jaeger» (Германия). В контрольную группу были включены 194 практически здоровых индивида (119 девочек, 75 мальчиков) соответствующей этнической принадлежности (русские – 75, татары – 83, башкиры – 36) без бронхолегочных и аллергических заболеваний, с низким уровнем общего иммуноглобулина Е (0-60 МЕ/мл). Дети с 15 лет и родители детей младше 15 лет дали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН (протокол № 7 от 10.02.2011 г.).

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ полиморфных вариантов rs1049793 (с.1990C>G, р.His664Asp) гена АОС1 и rs1801105 (с.314C>T, р.Thr105Ile) гена HNMT проводили методом ПЦР-ПДРФ. Последователь-

**САВЕЛЬЕВА Ольга Николаевна** – аспирант БашГУ, olyasavelie@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9690-1481; **КАРУНАС Александра Станиславовна** – д.б.н., к.м.н., проф. РАО, и.о. зам. директора по научной работе ИБГ Уфимского ФИЦ РАН, проф. Башкирского ГМУ, с.н.с. СПбГУ, ORCID: 0000-0002-2570-0789; **ФЕДОРОВА Юлия Юрьевна** – к.б.н., н.с. ИБГ Уфимского ФИЦ РАН, н.с. СПбГУ, fedorova-y@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9344-828X; **ГАТИЯТУЛЛИН Радик Фидагиевич** – д.м.н., проф. Башкирского ГМУ, radikfidagi@mail.ru; **ЭТКИНА Эсфирь Исааковна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Башкирского ГМУ, redkaf@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1371-7927; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., член-кор. РАО, директор ИБГ Уфимского ФИЦ РАН, гл.н.с. СПбГУ, ORCID: 0000-0003-2987-3334.

Таблица 1

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs1049793 гена *AOC1* и rs1801105 гена *HNMT* у больных БА и в контрольной группе

Полиморфный вариант / исследуемая группа		Генотип			Аллель		N
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>AOC1</i> (rs1049793)		CC	CG	GG	C	G	
Больные	Русские	46 (56,1) p=0,009 OR=2,36 (1,24-4,5)	29 (35,37)	7 (8,54)	121 (73,78) p=0,01 OR=1,86 (1,16-3,01)	43 (26,22) p=0,01 OR=0,54 (0,33-0,87)	82
	Татары	48 (44,86)	45 (42,06)	14 (13,08)	141 (65,89)	73 (34,11)	107
	Башкиры	11 (25,0)	24 (54,55)	9 (20,45)	46 (52,27)	42 (47,73)	44
Контроль	Русские	26 (35,14)	37 (50,0)	11 (14,86)	89 (60,14)	59 (39,86)	74
	Татары	35 (43,21)	41 (50,62)	5 (6,17)	111 (68,52)	51 (31,48)	81
	Башкиры	15 (41,67)	15 (41,67)	6 (16,67)	45 (62,50)	27 (37,5)	36
<i>HNMT</i> (rs1801105)		CC	CT	TT	C	T	
Больные	Русские	66 (78,57)	15 (17,86)	3 (3,57)	147 (87,5)	21 (21,15)	84
	Татары	76 (72,38)	29 (27,62)	-	181 (86,19)	29 (13,81)	105
	Башкиры	31 (70,45)	12 (27,27)	1 (2,27)	74 (84,09)	14 (15,91)	44
Контроль	Русские	58 (78,38)	13 (17,57)	3 (4,05)	129 (87,16)	19 (12,84)	74
	Татары	67 (81,71)	15 (18,29)	-	149 (90,85)	15 (9,15)	82
	Башкиры	30 (83,33)	6 (16,67)	-	66 (91,67)	6 (8,33)	36

Примечание. В табл. 1-2 N – число индивидов; n – численности групп, в скобках – частоты аллелей и генотипов, %; p – уровень значимости, указан только при наличии статистической значимости (при p<0,05); OR – показатель отношения шансов и 95%-ный доверительный интервал (в скобках).

ности праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов, названия рестриктаз описаны ранее [7]. Для парного сравнения частоты встречаемости генотипов и аллелей у больных БА и в контрольной группе применен критерий  $\chi^2$  для таблиц сопряженности 2x2. При наличии статистически значимых отличий между сравниваемыми выборками проведена оценка показателя отношения шансов (Odds Ratio, OR) и границ 95% доверительного интервала OR (CI 95%).

**Результаты и обсуждение.** Проведено исследование распределения частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs1049793 гена аминоксидазы *AOC1* и rs1801105 гена гистамин-N-метилтрансферазы *HNMT* у детей с БА и здоровых индивидов различной этнической принадлежности, проживающих в РБ (табл.1). Распределение частоты генотипов указанных полиморфных локусов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (p>0,05).

Ген аминоксидазы 1 *AOC1* локализован в хромосомной области 7q36.1 и содержит 10 экзонов. По результатам анализа распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1049793 гена *AOC1* нами обнаружены статистически значимые различия

Таблица 2

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs1049793 гена *AOC1* и rs1801105 гена *HNMT* у больных БА с различными показателями функции внешнего дыхания и в контрольной группе

Полиморфный вариант / исследуемая группа		Генотип			Аллель		N
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>AOC1</i> (rs1049793)		CC	CG	GG	C	G	
Больные БА русской этнической принадлежности	ОФВ <sub>1</sub> более 78,1%	9(60)	5(33,33)	1 (6,67)	24(80)	6(20)	15
	ОФВ <sub>1</sub> 56,5-78,1%	3	-	4	6	8	7
	ОФВ <sub>1</sub> менее 56,5%	18(58,06) p=0,03, OR=2,56, (1,08-6,03)	11(35,48)	2(6,45)	47(75,81) p=0,03, OR=2,08, (1,07-4,05)	15(24,19)	31
	МОС <sub>25</sub> более 71,7%	13(65)	6(30)	1(5)	32(80)	8(20)	20
	МОС <sub>25</sub> 37,7-71,7%	6(54,55)	4(36,36)	1(9,09)	16(72,73)	6(27,27)	11
	МОС <sub>25</sub> менее 37,7%	18(58,06) p=0,03, OR=2,56, (1,08-6,03)	11(35,48)	2(6,45)	47(75,81) p=0,03, OR=2,08, (1,07-4,05)	15(24,19)	31
Контрольная группа русской этнической принадлежности		26 (35,14)	37 (50,0)	11 (14,86)	89 (60,14)	59 (39,86)	74
<i>HNMT</i> (rs1801105)		CC	CT	TT	C	T	
Больные БА татарской этнической принадлежности	МОС <sub>25</sub> более 71,7	35(89,74)	4(10,26)	-	74(94,87)	4(5,13)	39
	МОС <sub>25</sub> 37,7-71,7	6	3	-	15	3	9
	МОС <sub>25</sub> менее 37,7%	14(51,85) p=0,002, OR=0,24, (0,09-0,62)	13(48,15) p=0,002, OR=4,15, (1,62-10,62)	-	41(75,93) p=0,004, OR=0,32, (0,14-0,72)	13(24,07) p=0,004, OR=3,15, (1,39-7,14)	27
Контрольная группа татарской этнической принадлежности		67 (81,71)	15 (18,29)	-	149 (90,85)	15 (9,15)	82

между выборками больных БА и контроля у русских. Установлена ассоциация генотипа rs1049793\*CC и аллеля rs1049793\*С гена *AOC1* с риском развития БА у русских ( $p=0,009$ ,  $OR=2,36$ ,  $95\%CI$  1,24-4,5 и  $p=0,01$ ,  $OR=1,86$ ,  $95\%CI$  1,16-3,01 соответственно) (табл.1). При сравнительном анализе частоты аллелей и генотипов данного полиморфного варианта в группах пациентов с различными показателями спирографии у русских обнаружена ассоциация генотипа rs1049793\*CC и аллеля rs1049793\*С гена *AOC1* со значительным снижением показателей объема форсированного выдоха за 1 с ( $ОФВ_1$ ) ( $p=0,03$ ,  $OR=2,56$ ,  $95\%CI$  1,08-6,03 и  $p=0,03$ ,  $OR=2,08$ ,  $95\%CI$  1,07-4,05), значительным снижением показателей мгновенной объемной скорости при выдохе 25% ( $МОС_{25}$ ) ( $p=0,03$ ,  $OR=2,56$ ,  $95\%CI$  1,08-6,03 и  $p=0,03$ ,  $OR=2,08$ ,  $95\%CI$  1,07-4,05) (табл.2). По данным литературы, установлена ассоциация генотипа rs1049793\*CC гена *AOC1* с более высокими значениями показателей максимального эффекта ответа на гистамин по сравнению с исходным уровнем ( $E_{max}$ ) в группе детей с БА [4]. В работе Szczepankiewicz с соавт., напротив, не обнаружено ассоциаций между полиморфными локусами гена *AOC1* и БА [8].

Ген гистамин-N-метилтрансферазы *HNMT* расположен на участке хромосомы 2q22.1, содержит 9 экзонов. При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1801105 гена *HNMT* нами не выявлено статистически значимых различий между выборкой детей с БА и контрольной группой из РБ ( $p>0,05$ ) (табл. 1). Обнаружена более высокая частота встречаемости гетерозигот-

ного генотипа rs1801105\*СТ и аллеля rs1801105\*Т гена *HNMT* у больных БА татарской этнической принадлежности со значительным снижением показателей  $МОС_{25}$  (48,15 и 24,07%), по сравнению с соответствующей контрольной группой детей (18,29%,  $p=0,002$ ,  $OR=4,15$ ,  $95\%CI$  1,62-10,62 и 9,15%,  $p=0,004$ ,  $OR=3,15$ ,  $95\%CI$  1,39-7,14) (табл. 2). По литературным данным, выявлена ассоциация аллеля rs1801105\*Т с риском развития БА у детей [8], с риском развития тяжелой формы АР [3]. Не обнаружено ассоциации rs1801105 гена *HNMT* с риском развития БА у индивидов европейского происхождения [7].

**Заключение.** Таким образом, в результате проведенного исследования установлена ассоциация генотипа rs1049793\*CC и аллеля rs1049793\*С гена *AOC1* с риском развития БА, со значительным снижением показателей  $ОФВ_1$  и  $МОС_{25}$  у русских. Выявлена ассоциация генотипа rs1801105\*СТ и аллеля rs1801105\*Т гена *HNMT* со сниженными значениями  $МОС_{25}$  у татар. Результаты данной работы раскрывают определенные аспекты молекулярного патогенеза БА, что может быть в дальнейшем востребовано для персонализации лечения больных БА.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№ АААА-А16-116020350032-1), проекта ФЦП № 05.621.21.0033 с использованием оборудования РЦКП «Агидель», при частичной поддержке грантов РФФИ (проект № 19-315-90055) и Санкт-Петербургского государственного университета (ID гранта 60238366/ID проекта 60257092).*

## Литература

1. Кучер А.Н. Гены гистаминового метаболического пути и многофакторные заболевания человека / А.Н. Кучер, Н.А. Черевко // Генетика. – 2018. – Т. 54, № 10. – С. 15-32.
2. Kucher A.N. Genes of the Histamine Pathway and Common Diseases / A.N. Kucher, N.A. Cherevko // Russian Journal of Genetics. – 2018. – Vol. 54 (10). – P. 15-32. (in Russ.) DOI: 10.7868/S0016675818010083
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» / Под ред. А.Г. Чучалина. 5-е изд. - М: Оригинал-макет, 2017. - 160 с.
4. National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention". Chuchalin A.G. (Ed.). 5th ed. M: Original maket. 2017. 160 s. (in Russ.)
5. Association between two polymorphisms of histamine-metabolising enzymes and the severity of allergic rhinitis in a group of Mexican children / R. Meza-Velázquez, F. López-Márquez, S. Espinosa-Padilla [et al.] // Allergol. Immunopathol. (Madr). – 2016. – Vol. 44(5). – P. 433-8. DOI: 10.1016/j.aller.2016.01.002
6. Genetic variation in the histamine production, response, and degradation pathway is associated with histamine pharmacodynamic response in children with asthma / B.L. Jones, C.M.T. Sherwin, X. Liu [et al.] // Front. Pharmacol. – 2017. – Vol. 7. – P. 524. DOI: 10.3389/fphar.2016.00524
7. Genetic variation within the histamine pathway among patients with asthma / N. Rajee, C.A. Vyhldal, H. Dai [et al.] // J. Asthma. – 2015. – Vol. 52(4). – P. 353-362. DOI: 10.3109/02770903.2014.973501
8. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020. – P. 1-209.
9. Polymorphisms of histamine-metabolizing enzymes and clinical manifestations of asthma and allergic rhinitis / E. García-Martín, J. García-Menaya, B. Sánchez [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2007. – Vol. 37(8). – P. 1175-1182. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02769.x
10. Polymorphisms of two histamine-metabolizing enzymes genes and childhood allergic asthma: a case control study / A. Szczepankiewicz, A. Breborowicz, P. Sobkowiak [et al.] // Clin. Mol. Allergy. – 2010. – Vol. 8. – P. 14. DOI: 10.1186/1476-7961-8-14

О.А. Ставинская, Л.К. Добродеева, С.Н. Балашова,  
В.П. Патракеева

## СООТНОШЕНИЕ УРОВНЯ НЕКРОЗА И АПОПТОЗА НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ СЕВЕРЯН

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.06

УДК 612.017:613.166.9:612.084:612.42

Изучены пределы и соотношение активности апоптоза и некроза нейтрофильных гранулоцитов в венозной периферической крови у практически здоровых людей. Установлено, что при увеличении содержания некротизированных нейтрофилов AnV+/PI+ статистически значимо растет концентрация апоптотических клеток AnV+/PI- на фоне сокращения числа циркулирующих нейтрофилов, моноцитов и Т-хелперов. Таким образом, активизация гибели нейтрофилов путем некроза может стать патогенетическим механизмом повреждения клеточных мембран (ядерной, лизосомальных или клеточной), а также формирования Т-хелперных иммунодефицитов.

**Ключевые слова:** некроз и апоптоз нейтрофилов, лимфоциты, цитокины, иммуноглобулины, практически здоровые люди.

The limits and correlation of apoptosis and necrosis of neutrophil granulocytes in venous peripheral blood in apparently healthy people were studied. It was found that with increasing the content of necrotic neutrophils AnV+/PI+, the concentration of apoptotic cells AnV+/PI-increases statistically to a large extent associated with the reduction of circulating neutrophils, monocytes, and t-helper cells. Thus, activation of neutrophil loss by necrosis can become a pathogenetic mechanism of cell membrane damage (nuclear, lysosomal, or cellular), as well as the formation of T-helper immunodeficiency.

**Keywords:** neutrophil necrosis and apoptosis, lymphocytes, cytokines, immunoglobulins, apparently healthy people.

Апоптоз и некроз в физиологических условиях, являясь запрограммированными механизмами гибели клетки при жизни организма, имеют существенные различия [5, 32]. Апоптоз морфологически проявляется признаками повреждения ядра – агрегацией хроматина, кариорексисом и кариолизисом с образованием безъядерных клеток или телец апоптоза, которые фагоцитируются макрофагами. Гибель клетки по типу некроза обуславливается лизисом клетки, наступающим в результате нарушения проницаемости мембран, в том числе ядерной, лизосомальной или клеточной. Некроз в физиологических условиях инициируется неспособностью клетки обеспечивать активный перенос воды путем осмотического обмена, требующего больших энергетических затрат. Снижение эффективности саморегуляции функции клеточных мембран приводит к выравниванию осмотического давления цитоплазмы и внеклеточной среды или цитоплазмы и лизосом, или

ядерного пространства и цитоплазмы. Повреждение мембран инициирует полное (цитолиз) или частичное разрушение клеточных структур ферментами клетки (аутолиз, аутофагия). При некрозе содержимое цитозоля, клеточных органелл, включая лизосомы, оказывается в межклеточной среде и способно инициировать реакции различных систем, в первую очередь, калликреин-кининовую, комплемента, фибринолиза и свертывания крови.

Большое значение в регуляции гибели клеток играют цитокины, однако их роль не так однозначна. Стимуляция нейтрофилов IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  приводит к снижению их апоптоза путем фосфорилирования тирозина STAT1 и STAT3, увеличению уровня mRNA cIAP2, активизации JAK2 [39]. Кроме того, IFN- $\gamma$ , воздействуя на рецепторы TLR2 и TLR4, подавляет киназу p38 MAPK [15]. Действие IFN- $\gamma$  может зависеть от количества рецепторов (IFN- $\gamma$ R2) на поверхности нейтрофила, при высокой их плотности происходят быстрая активация STAT-1, повышение уровня фактора IRF-1, запуск программируемой гибели гранулоцитов. При малом количестве IFN- $\gamma$ R2 на мембране клетки выявляются более слабая активация STAT-1, более медленное увеличение содержания IRF-1, инициируется программа пролиферации нейтрофилов [24]. Biffi W.L. с соавт. (1996) показал, что IL-6 подавляет апоптоз полиморфноядерных нейтрофилов через механизм, задействующий фактор активации тромбо-

цитов, наряду с увеличением уровня цитозольного кальция [27]. По сведениям L. Ottonello (2002), IL-6 обладает антиапоптотическим эффектом, снижая выражение белка Вах и каспазы-3 [17]. Однако существуют данные о том, что IL-6 при участии IFN- $\gamma$ , действуя через свои растворимые рецепторы sIL-6R, вызывает апоптоз гранулоцитов и инициирует секрецию CXCL5, CXCL6 хемокинов для привлечения мононуклеарных лейкоцитов [25, 30]. IL-10 предотвращает программируемую гибель миелоидных клеток-предшественниц, совместно с факторами роста способствует их пролиферации. IL-10 увеличивает фосфорилирование тирозина рецептора инсулина и стимулирует активность 3-киназы/Akt и p70 S6 [28], тем самым усиливая антиапоптотическое действие молекул ERK1/2 [26]. По другим данным, гранулоциты, предварительно обработанные липополисахаридами либо TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , взаимодействуя с IL-10, склонны к программируемой гибели [29]. При воздействии IL-4 на нейтрофилы посредством рецепторов CD132/IL-4R $\alpha$  усиливается фагоцитоз и клеточная адгезия гранулоцитов, задерживается их апоптоз [19]. Достаточно хорошо известно о проапоптотической активности TNF- $\alpha$ , что характеризуется увеличением уровня ферментов IA PI3K, возрастанием количества активных форм кислорода и каспазы-3 внутри гранулоцитов [11]. Эффект стимуляции апоптоза имеет прямую зависимость от концентрации TNF- $\alpha$  [34]. Однако

ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лавёрова Уральского отделения РАН, Институт физиологии природных адаптаций г. Архангельск: **СТАВИНСКАЯ Ольга Александровна** – к.б.н., с.н.с., ifpa-olga@mail.ru, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., dobrodeevalk@mail.ru, **БАЛАШОВА Светлана Николаевна** – к.б.н., с.н.с., ifpa-svetlana@mail.ru, **ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна** – к.б.н., в.н.с., patrakeewa.veronika@yandex.ru.

есть сведения об антиапоптотическом действии TNF- $\alpha$  на нейтрофилы [35]. Передача сигналов осуществляется через TNFR1 рецепторы, которые связываются с  $\delta$ -PKC; образовавшийся комплекс способствует активации ERK1/2 и NF $\kappa$ B и подавлению каспазы 3 [36]. На самих нейтрофилах наблюдается увеличение количества мембранного про-TNF [13], ускоряется обращение антиапоптотических белков Mcl-1 и BFL-1 [16], что свидетельствует об аутокринной регуляции процесса апоптоза.

Взаимосвязь содержания в крови мозгового натрийуретического пептида (BNP) и тяжести сердечной недостаточности хорошо изучена. При этом известно, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями повышается концентрация TNF- $\alpha$  в плазме, увеличивается содержание его клеточного рецептора и готовность к запуску апоптотического стимула [21]. Вместе с тем TNF- $\alpha$  через повышение активных форм кислорода индуцирует ядерные факторы гибели клетки, а также показано, что синтез растворимой формы sFas-L запускается при участии металлопротеиназ, активность которых повышена у больных с сердечной недостаточностью [18]. Однако вопрос взаимосвязи BNP и цитокинов при активации гибели клеток, которая имеет место и в норме, и при сердечно-сосудистой патологии, фактически не изучен. Особенно важно изучение этих явлений в отношении тканей и клеток, обеспечивающих регуляторные и защитные реакции. Нейтрофильные гранулоциты являются самыми многочисленными из лейкоцитов крови. У человека за сутки вырабатывается более 10<sup>11</sup> нейтрофильных гранулоцитов, а оборот в десятки тысяч раз меньше [14, 23]. Поэтому регуляция гибели нейтрофилов является одним из важнейших процессов сохранения их оптимального количества и функциональной активности.

В связи с вышесказанным представляло интерес выяснить пределы и соотношение активности апоптоза и некроза нейтрофильных гранулоцитов в венозной периферической крови у практически здоровых людей. Соотношение некроза и апоптоза на физиологическом уровне практически не изучено. В то же время тип распада клетки может иметь разное биологическое значение для дифференцировки, регенерации и обновления клеток и их уровня активизации [5]. Можно предполагать, что изменение соотношения между физиологическими уровнями

некроза и апоптоза может быть причиной формирования иммунодефицита, аутосенсбилизации, онкопатологии, хронического течения болезни и даже старения.

**Цель работы** - выяснить пределы и соотношение активности апоптоза и некроза нейтрофильных гранулоцитов в венозной периферической крови у практически здоровых людей.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 138 практически здоровых людей в возрасте от 20 до 60 лет, проживающих в Архангельской области. Обследуемые лица не страдали острыми инфекционными заболеваниями, у них не было выявлено признаков аутоиммунных и лимфопролиферативных процессов. Обследование проводили с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, утвержденных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2013).

Клинический анализ периферической крови проведен на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Изучение содержания апоптотических клеток в лимфовзвеси проведено методом двойного окрашивания аннексином V-FITC (An+/-) и пропидиумом йодида (PI+/-). Оценку результатов проводили по окрашиванию или неокрашиванию клеток: живые клетки – An-/PI-, ранний апоптоз – An+/PI-, поздний апоптоз – An+/PI+, некроз – An-/PI+. Анализ результатов выполнен методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре Epics XL (Beckman Coulter, США), в каждой пробе изучали до 5000 событий. В мазках крови, окрашенных по Романовскому – Гимзе, методом микроскопирования (Meiji Techno, Япония) изучена ядерная формула нейтрофилов (нейтрограмма). Подсчитывали до 100 нейтрофильных лейкоцитов, среди которых выделяли клетки с 1, 2, 3, 4, 5 и более сегментами ядра [9]. Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов в пробирке смешивали 100 мкл латекса и 100 мкл крови с гепарином, затем пробирку инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 30 мин. По истечении времени производили отбор надосадочной жидкости, перемещали его на предметное стекло, делали мазок. Полученный мазок окрашивали по Романовскому-Гимзе. Учитывали данные на 100 нейтрофилов, из которых рассчитывают фагоцитарную активность - процент фагоцитирующих нейтрофилов; фагоцитарное число - среднее количество

частиц, захваченных одной клеткой [8]. Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови определяли уровень концентраций sFas-L, TRAIL, цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17F), иммуноглобулинов A, E, M, G (наборами фирмы Bender MedSystems, Австрия), гистамина (DRG, Германия), Nt-pro-BNP (Biomedica, Австрия). Реакцию оценивали с помощью фотометра Multiskan MS (Labsystems, Финляндия) и автоматического иммуноферментного анализатора Evolis (Bio-RAD, Германия). Содержание фенотипов лимфоцитов исследовали методом двойной пероксидазной метки с использованием моноклональных антител (ООО «Сорбент», Россия).

Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft, США). Тип исследования ретроспективный, выборки случайные, одномоментные. Генеральная совокупность – жители севера европейской территории России. Границы нормального распределения количественных показателей определяли при помощи критерия Шапиро–Уилка. При анализе полученных результатов использовали среднее значение и стандартное отклонение, медиану и нижний, верхний квартили. Значимость различий между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического критерия Уилкоксона. Статистическая значимость присваивалась при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Среди общей группы обследованных были выявлены лица с относительно повышенным и относительно пониженным содержанием некротизированных нейтрофилов AnV+/PI+ и апоптотических нейтрофилов AnV+/PI- крови по результатам лазерной проточной цитофлуориметрии: AnV+/PI+ >3% (n=35) и <1% (n=40),  $p=0,0011$ ; AnV+/PI- >8% (n=37) и <3% (n=36),  $p=0,0001$ . Медианные значения, верхний и нижний квартиль исследуемых клеток представлены в таблице.

Установлено, что у людей с высоким уровнем некротизированных клеток ниже общее число лейкоцитов за счет сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. Фагоцитарная активность нейтрофилов при этом не снижается. Среди популяции нейтрофильных гранулоцитов сокращается содержание клеток с 2, 3 и 4 сегментами ядра (рис. 1). Концентрации палочкоядерных нейтрофилов и клеток с 5 и более

### Содержание иммунокомпетентных клеток крови у практически здоровых северян в зависимости от содержания погибших нейтрофилов

Показатель, ×10 <sup>9</sup> кл/л	Некроз		Апоптоз	
	> 3 % (1) 4,0(3,4-4,9)**	< 1 % (2) 0,8(0,75-0,9)	>8% (3) 14,1(10,5-14,7)*	<3% (4) 1,9(1,3-2,4)
	M±m			
Лейкоциты	6,9±0,51**1-2	9,1±0,58	7,64±0,76*3-4	8,78±0,65
Нейтрофилы	3,58±0,33**1-2	5,51±0,44	4,43±0,49*3-4	5,4±0,38
Лимфоциты	2,38±0,15	2,87±0,23	2,64±0,27	2,63±0,22
Моноциты	0,26±0,04*1-2	0,42±0,04	0,24±0,04*3-4	0,36±0,05
Эозинофилы	0,21±0,04	0,25±0,04	0,26±0,04	0,23±0,04
	ME(Q1-Q3)			
AnV+/PI+	0,17(0,09-0,21)*1-2	0,04(0,03-0,05)	0,07(0,05-0,10)	0,06(0,04-0,09)
AnV+/PI-	0,28(0,16-0,46)*1-2	0,18(0,1-0,34)	0,5(0,41-0,68)**3-4	0,1(0,07-0,14)
% акт. фаго- цитов	56(47-66)	50(45-56)	55(52-58)	55(48-67)

Примечание. Статистически значимые различия: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

сегментами ядер фактически не имели различий. Известно давно, что аутолизу подвергаются преимущественно зрелые нейтрофилы, молодые клетки аутолизуются медленнее [3, 10].

Значимых различий в содержании лимфоцитов, эозинофилов и базофилов не установлено. На фоне увеличения содержания некротизированных нейтрофильных гранулоцитов статистически значимо растет и концентрация апоптотических клеток (AnV+/PI-;  $p < 0,001$ ). В соотношении активности апоптоза и некроза нейтрофилов выявлены следующие закономерности: при повышении уровня некроза нейтрофилов >3% среднее значение соотношения составляет  $2,93 \pm 0,60$ , в условиях уменьшения уровня клеточного некроза <1% данное соотношение резко возрастает  $7,95 \pm 1,76$ .

При повышении активности некроза нейтрофилов отмечается снижение абсолютного содержания циркулирующих зрелых Т-лимфоцитов ( $0,77 \pm 0,06$  до  $0,62 \pm 0,04 \times 10^9$  кл/л,  $p = 0,038$ ) за

счет Т-хелперов ( $0,69 \pm 0,06$  до  $0,54 \pm 0,04 \times 10^9$  кл/л,  $p = 0,023$ ). Практически без изменений остаются средние значения общего содержания лимфоцитов и фенотипов CD8+, CD10+, CD16+, CD23+, CD25+, CD71+, HLADR, CD95+ (рис. 2). Снижение содержания циркулирующих нейтрофилов, моноцитов и Т-хелперов на фоне повышенного уровня некротизированных нейтрофилов в крови позволяет с некоторой долей уверенности считать, что миграция лейкоцитов в ткани при этих условиях становится более активной. Вероятно, при повышенном количестве некротизированных лейкоцитов происходит увеличение миграции всех типов лейкоцитов в ткани. Однако в силу низких концентраций в крови некоторых из них (базофилов, эозинофилов, моноцитов) и преимущественного нахождения в тканях изменение уровня данных клеток на периферии менее выражено.

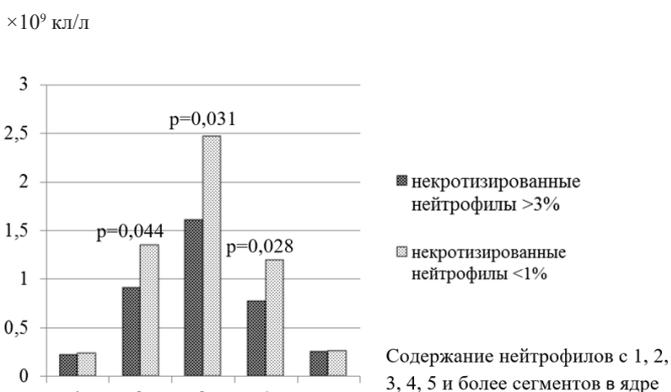
При повышении активности некроза нейтрофилов выше содержание на-

триуретического пептида Nt-pro-BNP соответственно  $[112,9(48,7-147,0)$  и  $27,4(17,1-50,4)$  фмоль/мл;  $p = 0,012$ ). Статистически значимое повышение концентрации натрийуретического пептида свидетельствует об изменении активности клеточных мембран и осмотического давления [2, 20]. Не выявлено реакций на увеличение активности некроза нейтрофилов со стороны IgM  $[3,1(2,7-3,6)$  и  $2,9(2,6-3,3)$  г/л,  $p = 0,871$ ], IgG  $[8,8(3,9-10,9)$  и  $7,6(3,7-9,6)$  г/л,  $p = 0,568$ ], IgA  $[1,2(1,0-1,5)$  и  $1,3(0,9-1,5)$  г/л,  $p = 0,932$ ], а также гистамина  $[0,96(0,47-1,27)$  и  $0,91(0,61-1,42)$  нг/мл,  $p = 0,579$ ] и внеклеточного sFas-L  $[0,1(0,07-0,25)$  и  $0,07(0,04-0,12)$  нг/мл,  $p = 0,531$ ].

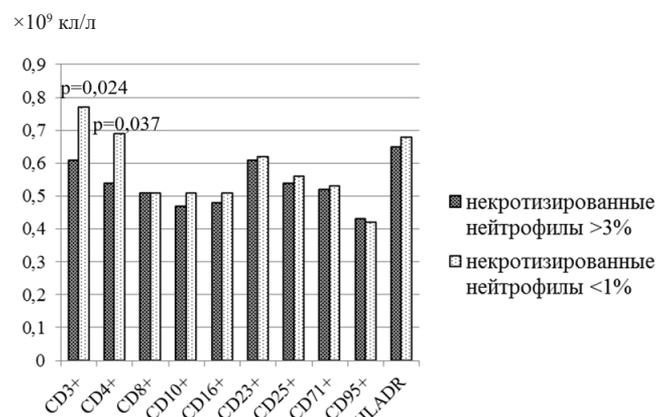
Цитокиновый профиль людей с уровнем гранулоцитов AnV+/PI+ более 3% характеризуется падением концентраций IL-2 с  $16,3(2,4-18,2)$  до  $7,8(4,2-12,7)$  пг/мл ( $p = 0,016$ ) на фоне достаточно стабильного содержания TNF- $\alpha$   $[23,0(19,7-34,1)$  и  $25,8(17,9-32,0)$  пг/мл], IFN- $\gamma$   $[19,9(19,6-20,1)$  и  $19,8(19,7-20,0)$  пг/мл], IL-4  $[3,9(2,3-11,7)$  и  $5,6(2,3-7,9)$  пг/мл], IL-6  $[7,8(5,3-13,5)$  и  $10,3(7,0-13,2)$  пг/мл], IL-10  $[0,34(0,05-0,38)$  и  $0,98(0,09-2,0)$  пг/мл], IL-17F  $[47,8(39,1-53,7)$  и  $49,0(42,5-58,3)$  пг/мл],  $p > 0,05$ .

Увеличение концентрации IgE  $[31,1(12,5-59,9)$  МЕ/мл;  $p = 0,023$ ] можно объяснить особенностями иммуноглобулинов этого класса. IgE является типичным секреторным иммуноглобулином, способным к быстрому перераспределению в очаг неблагополучия. IgE эффективно нейтрализует, связывает и уменьшает концентрации антигенных структур [31, 33]. Причем цитолиз с участием реагинов происходит практически мгновенно.

Увеличение активности некроза нейтрофилов у практически здоровых



**Рис.1.** Нейтрограмма периферической крови практически здоровых людей в зависимости от содержания некротизированных нейтрофилов



**Рис.2.** Содержание фенотипов лимфоцитов периферической крови у практически здоровых людей в зависимости от содержания некротизированных нейтрофилов

жителей высоких широт создает риск аутосенсбилизации, что проявляется повышенными уровнями аутоантител, в том числе к ds DNA [7, 6]. Повышение концентраций TRAIL [с 11,4(4,4-56,6) до 40,6(8,4-60,1) пг/мл,  $p=0,026$ ] ассоциируется с активностью апоптоза.

Итак, повышение гибели полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов более 3% обуславливает снижение содержания циркулирующих в периферической венозной крови нейтрофилов без снижения их фагоцитарной активности. Известно, что более 60% циркулирующих нейтрофилов составляют потенциальные фагоциты, они взаимодействуют с объектом фагоцитоза, образуют ловушки, продуцируют активные формы кислорода и подвергаются апоптозу [4, 12]. Секретирующие нейтрофилы полностью входят в циркулирующий пул, имеют проницаемые мембраны, менее активно продуцируют активные формы кислорода, практически не вовлекаются в апоптоз [1]. Аутофагия регулирует гомеостаз в эндоплазматическом ретикулуме [40]. В свою очередь, ген Toso ингибирует аутофагию и апоптоз, а IL-2 STAT5—зависимым способом подавляет формирование рецептора Toso [38]. Следовательно, снижение содержания IL-2 в условиях повышенного уровня некроза и апоптоза, когда уровень гибели нейтрофилов увеличивается более чем в 4 раза, неслучайно. Способность к внутрифагосомальной дегрануляции дает нейтрофилам возможность регулировать на аутокринном и паракринном уровнях функциональную активность очень многих иммунокомпетентных клеток, в том числе и лимфоцитов [22, 37]. Снижение содержания Т-хелперов в ситуациях повышения уровня некроза может быть результатом увеличения активности миграции и рециркуляции лимфоцитов.

**Заключение.** У практически здоровых людей, проживающих на Севере, в среднем общее количество некротизированных нейтрофилов составляет  $1,98 \pm 2,09 \times 10^9$  кл/л, апоптотических нейтрофилов -  $7,0 \pm 8,25 \times 10^9$  кл/л. При повышении активности некроза нейтрофилов  $>3\%$  ( $0,16 \pm 0,08 \times 10^9$  кл/л) у людей регистрируется средний уровень апоптотических нейтрофилов  $0,29 \pm 0,21 \times 10^9$  кл/л, в ситуации сокращения активности некроза  $<1\%$  ( $0,04 \pm 0,03 \times 10^9$  кл/л) число апоптотических нейтрофилов равняется  $0,28 \pm 0,38 \times 10^9$  кл/л. Активизация гибели нейтрофилов путем некроза может стать патогенетическим механизмом повреждения клеточных мем-

бран (ядерной, лизосомальных или клеточной), а также формирования Т-хелперных иммунодефицитов.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН № гос. регистрации АААА-А17-117033010124-7.

*Благодарность. Авторы статьи выражают благодарность заведующей лабораторией регуляторных механизмов иммунитета ИФПА, к.б.н. Самодовой Анне Васильевне за помощь в проведении исследований по определению сывороточного Nt-pro-BNP.*

## Литература

1. Герасимов И.Г. Субпопуляции нейтрофилов периферической крови и возможности НСТ-теста в диагностике заболеваний новорожденных / И.Г. Герасимов // Клини. лаб. диагн. – 2011. – № 4. – С. 42-44.
2. Gerasimov I.G. Peripheral blood neutrophil subpopulation and NST test capabilities in neonatal disease diagnosis / I.G. Gerasimov // Klin. lab. diagn. – 2011. – № 4. – С. 42-44
3. Добродеева Л.К. Взаимосвязь уровней содержания мозгового натрийуретического пептида в крови и активности иммунных реакций у людей / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, О.Е. Карякина // Физиология человека. – 2016. – Т. 42, № 6. – С. 106–115.
4. Dobrodeeva L.K. Relationship of blood cerebral natriuretic peptide levels and immune response activity in humans / L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova, O.E. Karyakina // Fiziologiya cheloveka. – 2016. – V. 42, № 6. – P. 106-115 doi: 10.7868/S0131164616050052
5. Лушников Е.Ф. Аутолиз. Морфология и механизмы развития / Е.Ф. Лушников, Н.А. Шапиро. – М.: Медицина, 1974. – 199 с.
6. Lushnikov E.F. Autoliz. Morphology and mechanisms of development / E.F. Lushnikov, N.A. Shapiro. – M.: Medicina, 1974. – 199 p.
7. Пигаревский В.Е. Зенитные лейкоциты и их свойства / В.Е. Пигаревский. – М.: Медицина, 1978. – 128 с.
8. Pigarevskij V.E. Zenith leukocytes and their properties / V.E. Pigarevskij. – M.: Medicina, 1978. – 128 p.
9. Поликар А. Элементы патологии клетки / А. Поликар, М. Бесси. – М.: Медицина, 1970. – 486 с.
10. Polikar A. Cage pathology elements / A. Polikar, M. Bessi. – M.: Medicina, 1970. – 486 p.
11. Сенькова Л.В. Физиологическая роль антиядерных, антифосфолипидных и каталитических аутоантител у лиц, проживающих на Севере: Автореф... дис. канд. биол. наук / Л.В. Сенькова. – Архангельск., 2005. – 19 с.
12. Sen'kova L.V. Physiological role of antinuclear, antiphospholipid and catalytic autoantibodies in individuals living in the North: Avtoref... dis. kand. biol. nauk. – Arhangel'sk.; 2005. – 19 p.
13. Содержание аутоантител у практически здоровых людей / Л.К. Добродеева, Л.В. Сенькова, Г.Т. Лютфалиева [и др.] // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 1. – С. 99–107.
14. Dobrodeeva L.K. Autoantibodies content in practically healthy people / L.K. Dobrodeeva,

L.V. Sen'kova, G.T. Lyutfaliev et al. // Fiziologiya cheloveka. – 2006. – V. 32, № 1. – P. 99–107

8. Способ исследования поглотительной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови методами фагоцитоза и нст-теста / Гордиенко Г.И. [и др.] // пат. 2249215 Рос. Федерация : МПК G01N 33/52 C2.

A method for studying the absorption and metabolic activity of peripheral blood neutrophils by phagocytosis and nst-test / Gordienko G.I. [et al.] // pat. 2249215 Rus. Federation : MPK G01N 33/52 C2

9. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии / Й. Тодоров. – София, 1968. – 1064 с.

Todorov Y. Clinical laboratory research in pediatrics / Y. Todorov. – Sofia, 1968 – 1064 p.

10. Эйдлин Л.М. Белые тельца в крови трупа / Л.М. Эйдлин // Суд. мед. эксперт. – 1928. – № 9. – С. 61-65.

11. Eidlin L.M. White bodies in the blood of a corpse / L.M. Ejdlin // Sud. med. ekspert. – 1928. – № 9. – P. 61-65.

12. A novel TNFR1-triggered apoptosis pathway mediated by class IA PI3Ks in neutrophils / B. Geering, U. Gurzeler, E. Federzoni [et al.] // Blood. – 2011. – V. 117. – P. 5953-5962.

13. Brostjan C. The role of neutrophil death in chronic inflammation and cancer / C. Brostjan, R. Oehler // Cell Death Discovery. – 2020. – V. 6(26). doi: 10.1038/s41420-020-0255-6

14. Changes in expression of membrane TNF, NF- $\kappa$ B activation and neutrophil apoptosis during active and resolved inflammation / H.L. Wright, B. Chikura, R.C. Bucknall [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – V. 70. – P. 537-543.

15. Cline M.J. Production and distribution of neutrophils. The white cell / M.J. Cline. – Cambridge, MA: Harvard University Press, 1975. – P. 22-38.

16. Colotta F. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products / F. Colotta, N. Polentarutti, S. Sozzani, A. Montovani // Blood. – 1992. – V. 80. – P. 2012-2020.

17. Cross A. The dual effects of TNF alpha on neutrophil apoptosis are mediated via differential effects on expression of Mcl-1 and Bcl-1 / A. Cross, R.J. Moots, S.W. Edwards // Blood. – 2008. – V. 111. – P. 878-884.

18. Differential regulation of spontaneous and immune complex-induced neutrophil apoptosis by proinflammatory cytokines. Role of oxidants, Bax and caspase-3 / L. Ottonello, G. Frumento, N. Arduino [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2002. – V. 72. – P. 125-132.

19. Essential Role of MMP-12 in Fas-induced Lung Fibrosis / G. Matute-Bello, M.M. Wurfel, J.S. Lee [et al.] // Cell Mol. Biol. – 2007. – V. 37. – P. 210-221. doi:10.1165/rcmb.2006-0471OC

20. Girard D. Responsiveness of human neutrophils to IL-4: induction of cytoskeletal rearrangement, de novo protein synthesis and delay of apoptosis / D. Girard, R. Paquin, A.D. Beaulieu // Biochem. J. – 1997. – V. 325. – P. 147-153.

21. Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT-pro-BNP / C. Hall // Eur. J. of Heart. Fail. – 2004. – V. 3. – P. 257-260.

22. Heinisch R.Y. Inflammatory cytokines predict one-year outcome of patient with acute coronary syndromes but not stable angina / R.Y. Heinisch, C.R. Zanetti, E. Cpmn // Eut. Ueart. J. – 2001. – V. 22. – P. 518.

23. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naïve T and immature dendritic cells / D. Yang, Q. Chen, O. Chertov [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2000. – V. 68. – P. 945-952.

24. Human neutrophil kinetics: modeling

of stable isotope labeling data supports short blood neutrophil half-lives / J. Lahoz-Beneytez, M. Elemans, Y. Zhang [et al.] // *Blood*. – 2016. – V. 127(26). – P. 3431-3438. doi: 10.1182/blood-2016-03-700336

25. Interferon-gamma receptor 2 expression as the deciding factor in human T, B, and myeloid cell proliferation or death / P. Bernabei, E.M. Coccia, L. Rigamonti [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2001. – V. 70. – P. 950-960.

26. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation / S.M. Hurst, T.S. Wilkinson, R.M. McLoughlin [et al.] // *Immunity*. – 2001. – V. 14. – P. 705-714.

27. IL-10 Inhibits Apoptosis of Promyeloid Cells by Activating Insulin Receptor Substrate-2 and Phosphatidylinositol 3'-Kinase / J.-H. Zhou, S.R. Broussard, K. Strle [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – V. 167. – P. 4436-4442.

28. Interleukin-6 delays neutrophil apoptosis / W.L. Biffi, E.E. Moore, F.A. Moore [et al.] // *Arch. Surg.* – 1996. – V. 131. – P. 24-30.

29. Interleukin-10 stimulation of phosphatidylinositol 3-kinase and p70 S6 kinase is required for the proliferative but not the antiinflammatory effects of the cytokine / J.B. Crawley, L.M. Williams,

T. Mander [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1996. – V. 271. – P. 16357-16362.

30. Interleukin-10 counterregulates proinflammatory cytokine-induced inhibition of neutrophil apoptosis during severe sepsis / M. Keel, U. Ungeth, U. Steckholzer [et al.] // *Blood*. – 1997. – V. 90. – P. 3356-3363.

31. Interplay between IFN- $\gamma$  and IL-6 signaling governs neutrophil trafficking and apoptosis during acute inflammation / R.M. McLoughlin, J. Witowski, R.L. Robson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – V. 112. – P. 598-607.

32. Kaufmann H.S Immunologic defects in an atopic population / H.S. Kaufmann, J.R. Hobbs // *Lancet*. – 1970. – V. 2. – P. 1061-1076.

33. Majno G. Cellular death and necrosis; chemical, physical and morphologic change in rat liver / G. Majno, M. La Gattuta, T.E. Thompson // *Arch. path. Anat.* – 1960. – V. 333. – P. 421-465.

34. Mitre E. Parasite antigen-driven basophils are a major source of IL-4 in humane filarial infections / E. Mitre, R.T. Taylor // *J. Immunol.* – 2004. – V. 173(4). – P. 2439-2445.

35. Promotion of Neutrophil Apoptosis by TNF- $\alpha$  / G. Salamone, M. Giordano, A.S. Trevni [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – V. 166(5). – P. 3476-3483.

36. Regulation of Neutrophil Apoptosis by Tumor Necrosis Factor-Alpha: Requirements for TNF-R55 and TNF-R75 for Induction of Apoptosis In Vitro / J. Murray, J. Barbara, S. Dunkley [et al.] // *Blood*. – 1997. – V. 90 (7). – P. 2772-2783.

37. Regulation of TNF mediated antiapoptotic signaling in human neutrophils: role of  $\delta$ -PKC and ERK1/2. / L.E. Kilpatrick, S. Sun, D. Mackie et al // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – V. 80. – P. 1512-1521.

38. Sadallah S. Ectosomes released by human neutrophils are specialized functional units / S. Sadallah, A. Hefti // *J. Immunol.* – 1999. – V. 163. – P. 4564-4573.

39. Toso, a functional IgM receptor, is regulated by IL-2 and T cells / Y. Murakami, S. Narayanan, S. Su [et al.] // *J. Immunol.* – 2012. – V. 189(2). – P. 587-597.

40. Type I and type II interferons delay human neutrophil apoptosis via activation of STAT3 and up-regulation of cellular inhibitor of apoptosis / E. Sakamoto, F. Hato, T. Kato [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – V. 78. – P. 301-309.

41. Wei J. Autophagy regulates endoplasmic reticulum homeostasis and calcium mobilization in T-lymphocytes / J. Wei, P.H. Heather, L. Qi-Jiug // *J. Immunol.* – 2011. – V. 186(3). – P. 1564-1574.

Т.П. Ширяева, А.В. Грибанов, Д.М. Федотов, О.А. Румянцева

## ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ДИНАМИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА ПОСТУРАЛЬНОГО БАЛАНСА У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.07

УДК 612.766

Целью исследования являлась разработка центильных таблиц для оценки основных параметров динамических компонентов постурального баланса у женщин 60-74 лет. Обследовано 3 группы женщин в возрасте 60-64 года, 65-69 лет и 70-74 года. Представленные нормативы будут способствовать повышению информативности проведения исследований и объективности анализа полученных результатов, а также смогут помочь в оценке эффективности реализации мероприятий по поддержанию нормальной, безопасной ходьбы или предотвращению ограничений мобильности.

**Ключевые слова:** динамический компонент постурального баланса, женщины, пожилой возраст, центильная оценка.

The aim of the study was to develop centile tables to assess basic parameters of the dynamic components of the postural balance in women 60-74 years old. Three groups of women aged 60-64 years, 65-69 years, and 70-74 years, with a total number of 186 people, were examined. Evaluation of main indicators of the postural balance was carried out using the computer stabilometric complex "Balance Manager". The presented standards will help to increase the information content of research and objective analysis of the results obtained, as well as to evaluate the effectiveness of the implementation of measures to maintain normal, safe walk or prevention of mobility restriction.

**Keywords:** dynamic component of postural balance, women, elderly age, centile grade.

**ШИРЯЕВА Таисия Петровна** – н.с. Института возрастной физиологии РАО (г. Москва), м.н.с. Института медико-биологических исследований Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова (г. Архангельск), [taisia.moroz@yandex.ru](mailto:taisia.moroz@yandex.ru); **ГРИБАНОВ Анатолий Владимирович** – д.м.н., проф., гл.н.с. Института возрастной физиологии РАО, проф. Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова (г. Архангельск), [a.gribanov@narfu.ru](mailto:a.gribanov@narfu.ru); **ФЕДОТОВ Денис Михайлович** – к.м.н., доцент Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск), доцент Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова, [doctorpro@yandex.ru](mailto:doctorpro@yandex.ru); **РУМЯНЦЕВА Ольга Анатольевна** – к.п.н., доцент Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова, [o.rumyantseva@narfu.ru](mailto:o.rumyantseva@narfu.ru).

**Введение.** Отечественные и международные исследования показали, что основным компонентом активного долголетия является сохранение автономности и мобильности у людей пожилого возраста. Чтобы минимизировать и предотвратить потерю независимого, автономного существования, специалисты, работающие с пожилыми людьми, должны своевременно определять уровень риска будущего снижения мобильности [2, 4, 6, 7]. Анализ ходьбы является широко используемым показателем эффективности функционирования нижних конечностей в частности и постурального баланса в целом [3, 5, 6, 9, 10].

Изменение основных параметров динамического компонента постурального баланса является наглядным индикатором сохранности динамического компонента постурального баланса, поскольку именно они наиболее чувствительны к будущим изменениям функционального состояния организма пожилых людей. Однако в современных отечественных литературных данных отсутствуют сведения о нормативах оценки основных показателей динамического компонента постурального баланса у женщин пожилого возраста [1, 8, 11-15].

**Цель исследования** - разработать центильные таблицы для оценки

основных параметров динамических компонентов пострурального баланса у женщин 60-74 лет.

**Материалы и методы исследования.** Поперечное одномоментное исследование проводилось с информированного согласия участников. В исследовании приняли участие 186 женщин в возрасте 60-74 лет, которые были распределены на возрастные группы: 60-64 года – 61 чел. (средний возраст  $62,8 \pm 1,3$  лет), 65-69 лет – 63 чел. (средний возраст  $67,8 \pm 1,8$  лет), 70-74 года – 62 чел. (средний возраст  $73,1 \pm 1,1$  лет). Все женщины на момент исследования были мобильны и не использовали дополнительные средства опоры при ходьбе. В качестве критериев исключения рассматривались: наличие инсультов в анамнезе, деменция, нахождение на учете в психоневрологическом диспансере, черепно-мозговые травмы, острые и хронические заболевания в период обострения, а также постоянное проживание в домах престарелых.

Оценка основных параметров динамического компонента пострурального баланса проводилась при помощи компьютерного стабилметрического комплекса «Balance Manager» и включала следующие тесты и параметры: «Вставание из положения сидя» (время перемещения веса, скорость подъема, скорость колебания центра тяжести (ЦТ)), «Простая ходьба» (длина шага, ширина шага, скорость ходьбы), «Тандемная ходьба» (ширина шага, скорость, конечное колебание), «Быстрый разворот» (время разворота с левой и с правой ноги, колебание при развороте в левую и с правой ноги), «Шаг/ перешагивание» (индекс подъема с левой и правой ноги, время движения с левой и правой ноги, индекс касания с левой и правой ноги) [1-3].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета прикладных программ SPSS 21.0 for Windows. Для каждого из исследуемого показателя проводили оценку распределения признаков на нормальность помощью критерия Шапиро–Уилка, а также рассчитывали средние арифметические ( $m$ ), стандартные отклонения ( $s$ ) и значения, равные 10, 25, 50, 75 и 90 центилям в каждой из возрастных групп.

**Результаты и обсуждение.** В табл. 1-3 представлено центильное распределение основных параметров динамического компонента пострурального баланса у женщин исследуемых возрастных групп, а именно 60–64 лет, 65–69 лет, 70–74 лет. В результате анали-

за полученных данных с увеличением возраста во всех исследуемых группах отмечается равномерное смещение медианных значений величин показателей динамического компонента пострурального баланса, демонстрирующее снижение его качества.

Для наглядного анализа данных мы сравнили и оценили динамику изменений основных показателей пострурального баланса в группах женщин 60-64 и 65-69 лет и между группами 65-69 и 70-74 лет.

В тесте «Вставание из положения сидя» мы обнаружили, что медиана показателя время перемещения веса в группе женщин 65-69 лет по сравнению с группой 60-64 года увеличилась на 2,2%, а затем на 6,5% в группе 70-74 лет. Срединное значение показателя индекса подъема в группе 65-69 лет снизилось на 16,7%, а в группе 70-74 лет – на 4,4%. В показателе скорость колебания ЦТ медиана увеличивалась на 1,4 и 6,0% с увеличением возраста в группах.

При анализе теста «Простая ходьба» было выявлено, что длина шага в группах женщин 65-69 и 70-74 лет снижалась на 5,7 и 9,7%, а скорость ходьбы – на 7,9 и 1,1% соответственно по сравнению с группой 60-64 года. В свою очередь ширина шага с возрастом увеличивалась на 0,8 и 1,8% соответственно в исследуемых группах.

Медианные значения в показателях теста «Тандемная ходьба» продемон-

стрировали наибольший сдвиг в сторону снижения качества пострурального баланса. Так, срединный показатель ширины шага с возрастом увеличился на 21,7 и 8,0%, а конечного колебания – на 25,8 и 8,4% соответственно. Медиана скорости снижалась от группы к группе на 10,0 и 3,8%.

При анализе показателей теста «Быстрый разворот» медианные значения всех исследуемых параметров увеличивались с возрастом. Время разворота в левую и правую стороны увеличивалось на 19,8 и 22,4% и на 5,9 и 8,4% соответственно. Колебание при развороте с левой и правой ноги увеличивалось на 7,8 и 7,0% и на 5,6 и 11,1%.

В тесте «Шаг/ перешагивание» мы выявили снижение медианы индекса подъема с левой и правой ног на 2,5 и 10,3% и на 1,2 и 8,2% в возрастных группах 65-69 лет и 70-74 года соответственно. В показателе времени движения с правой и левой ног срединные значения увеличивались от группы к группе – на 6,9 и 7,8% для левой ноги и 7,8 и 5,2% для правой ноги. Медиана индекса подъема увеличивалась с возрастом на 1,7 и 10,8% для левой ноги и на 8,3 и 12,8% для правой ноги.

В более ранних исследованиях показано, что у женщин в возрасте 60-69 лет происходит практически равномерное снижение показателей динамического компонента пострурального баланса: длины шага, скорости дви-

Таблица 1

Процентильное распределение основных параметров динамического компонента пострурального баланса у женщин возрастной группы 60–64 лет

Основной параметр		Процентиль				
Тест	Показатель теста	10	25	50	75	90
Вставание из положения сидя	Время перемещения веса	0,23	0,31	0,45	0,54	0,70
	Индекс подъема	11,00	13,00	18,00	22,00	24,00
	Скорость колебания ЦТ	2,34	2,93	3,60	4,40	4,96
Простая ходьба	Ширина шага	10,51	11,90	13,50	15,00	15,84
	Длина шага	50,60	53,73	58,60	64,90	76,72
	Скорость ходьбы	76,20	80,40	86,00	96,50	105,76
Тандемная ходьба	Ширина шага	5,41	6,17	7,00	7,80	10,02
	Скорость	21,52	23,80	29,33	34,10	38,83
	Конечное колебание	3,20	3,70	4,73	5,93	7,38
Быстрый разворот	Время разворота с левой ноги	0,72	0,98	1,31	2,06	2,51
	Время разворота с правой ноги	0,79	0,99	1,35	1,65	2,08
	Колебание при развороте с левой ноги	14,54	17,80	25,97	34,80	39,60
	Колебание при развороте с правой ноги	16,16	18,30	24,30	30,10	34,82
Шаг/ перешагивание	Индекс подъема с левой ноги	29,00	35,00	40,00	50,00	57,80
	Индекс подъема с правой ноги	30,76	37,00	43,00	47,00	57,80
	Время движения с левой ноги	1,15	1,22	1,44	1,71	1,84
	Время движения с правой ноги	1,09	1,21	1,42	1,57	1,76
	Индекс касания с левой ноги	34,00	46,00	59,00	77,00	98,60
	Индекс касания с правой ноги	35,00	45,00	54,00	69,00	96,00

Таблица 2

**Процентильное распределение основных параметров динамического компонента пострального баланса у женщин возрастной группы 65–69 лет**

Основной параметр		Процентиль				
Тест	Показатель теста	10	25	50	75	90
Вставание из положения сидя	Время перемещения веса	0,24	0,33	0,46	0,55	0,73
	Индекс подъема	11,00	12,00	15,00	21,75	29,20
	Скорость колебания ЦТ	2,67	2,75	3,65	4,44	4,97
Простая ходьба	Ширина шага	8,94	11,99	13,61	15,22	16,25
	Длина шага	43,15	47,18	55,29	62,07	73,62
	Скорость ходьбы	65,01	74,20	79,19	87,85	94,79
Тандемная ходьба	Ширина шага	5,97	6,90	8,52	10,08	12,89
	Скорость	18,88	22,03	26,40	34,70	39,55
	Конечное колебание	3,79	4,61	5,95	7,81	9,01
Быстрый разворот	Время разворота с левой ноги	0,91	1,07	1,56	2,22	2,90
	Время разворота с правой ноги	0,74	1,05	1,43	1,90	2,61
	Колебание при развороте с левой ноги	15,12	21,48	28,00	34,88	41,60
	Колебание при развороте с правой ноги	16,28	19,19	25,65	35,12	37,24
Шаг/перешагивание	Индекс подъема с левой ноги	28,90	33,25	39,00	48,00	55,10
	Индекс подъема с правой ноги	28,90	34,50	42,50	46,23	55,10
	Время движения с левой ноги	1,21	1,35	1,54	1,84	2,01
	Время движения с правой ноги	1,20	1,35	1,53	1,66	2,12
	Индекс касания с левой ноги	38,80	49,50	60,00	79,75	98,20
	Индекс касания с правой ноги	36,30	47,25	58,50	74,50	98,90

Таблица 3

**Процентильное распределение основных параметров динамического компонента пострального баланса у женщин возрастной группы 70–74 лет**

Основной параметр		Процентиль				
Тест	Показатель теста	10	25	50	75	90
Вставание из положения сидя	Время перемещения веса	0,26	0,34	0,49	0,65	0,79
	Индекс подъема	8,00	11,75	14,34	21,00	29,50
	Скорость колебания ЦТ	2,25	2,88	3,87	4,53	4,99
Простая ходьба	Ширина шага	8,70	12,23	13,86	15,46	16,87
	Длина шага	40,52	45,32	49,95	57,93	63,90
	Скорость ходьбы	58,57	71,59	78,30	87,23	93,38
Тандемная ходьба	Ширина шага	6,05	7,10	9,20	10,82	15,09
	Скорость	17,83	20,13	25,39	35,18	41,05
	Конечное колебание	4,07	5,22	6,45	8,23	9,39
Быстрый разворот	Время разворота с левой ноги	0,95	1,23	1,91	2,71	3,19
	Время разворота с правой ноги	0,71	1,22	1,55	2,30	3,09
	Колебание при развороте с левой ноги	20,25	24,89	29,95	36,55	46,34
	Колебание при развороте с правой ноги	18,02	21,18	28,50	35,43	38,25
Шаг/перешагивание	Индекс подъема с левой ноги	25,50	30,00	35,00	44,25	51,00
	Индекс подъема с правой ноги	27,50	33,75	39,00	45,25	52,00
	Время движения с левой ноги	1,37	1,45	1,66	1,93	2,18
	Время движения с правой ноги	1,28	1,42	1,61	1,89	2,21
	Индекс касания с левой ноги	44,50	55,00	66,50	86,00	100,50
	Индекс касания с правой ноги	41,50	55,00	66,00	80,00	102,50

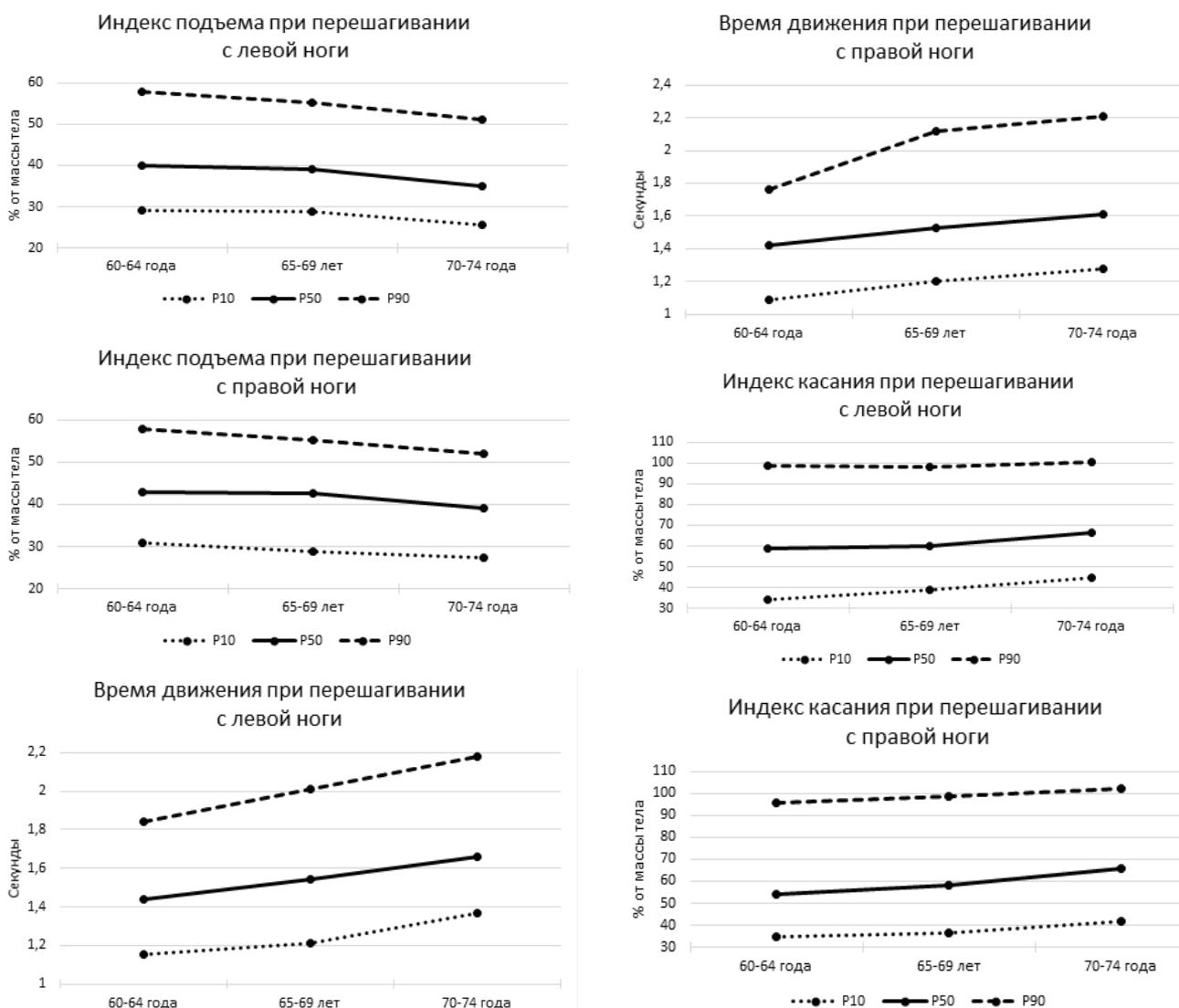
жения, качества выполнения сложно-координационных и сложных двигательных актов, а также увеличение ширины шага и конечного колебания при тандемной ходьбе. При этом отмечается увеличение количества значимых корреляционных связей между

этим показателями, что свидетельствует о сохранении функционального состояния организма на определенном уровне, как проявление компенсаторно-приспособительных реакций. Характерным для женщин 70-74 лет является резкое снижение показате-

лей динамического компонента пострального баланса с одновременным уменьшением количества значимых корреляционных связей, что можно рассматривать как возрастные дизадаптационные изменения пожилого организма. Также отмечено, что тест «Шаг/перешагивание» рекомендуется для экспресс-диагностики нарушений пострального баланса, поскольку является наиболее чувствительным к возрастным изменениям, происходящим в пожилом организме [1-3]. Для более наглядного изображения процентильного распределения мы построили кривые стабилметрических показателей именно этого теста, которые представили на рисунке. Выбор центилей был обусловлен их значением для диагностики нарушений параметров физического развития новорожденных; так, стабилметрический показатель менее значения 10-го центиля для соответствующей возрастной группы трактуется как низкий, а превышающий значение 90-го центиля – как высокий.

Своевременная оценка динамического компонента пострального баланса, несомненно, позволит предотвратить серьезные нарушения и, как следствие, сохранить мобильность и способствовать активному долголетию женщин в пожилом возрасте.

Таким образом, представленные нормативы, разработанные на основании оценки состояния динамического компонента пострального баланса у женщин пожилого возраста, будут способствовать повышению качества проведения исследований и анализа полученных результатов, а также смогут помочь в разработке мероприятий по поддержанию нормальной, безопасной ходьбы или предотвращению ограничений мобильности. Скрининг с использованием разработанных таблиц может предоставить практикующим специалистам быстрый и простой способ выявления снижения качества динамического компонента пострального баланса у пожилых женщин, и определения эффективности реализации программ для сохранения активного долголетия. Однако необходимо отметить, что представленные нормативы были разработаны на основании исследования выборки женщин пожилого возраста, проживающих в условиях Европейского Севера России, на примере Архангельской области. В рамках дальнейшего исследования необходима разработка аналогичных нормативных данных для лиц мужского пола и расширение охвата ис-



Кривые показателей индекса подъема, времени движения и индекса касания при перешагивании с левой и правой ног (тест «Шаг/перешагивание») у женщин 60-74 лет. P – центиль

следования с привлечением лиц пожилого возраста, проживающих в других регионах России.

**Заключение.** Таким образом, с увеличением возраста во всех исследуемых группах отмечается равномерное смещение медианных значений величин показателей динамического компонента пострального баланса, демонстрирующее снижение его качества. Своевременная оценка динамического компонента пострального баланса, несомненно, позволит предотвратить серьезные нарушения пострального баланса, и, как следствие, сохранить мобильность и способствовать активному долголетию женщин в пожилом возрасте. Необходима разработка аналогичных нормативных данных для лиц мужского пола и расширение охвата исследования с привлечением лиц пожилого возраста, про-

живающих в других регионах России.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительстве Архангельской области (конкурс «Молодые ученые Поморья») в рамках научного проекта № 10-2020 «Постуральный дефицит, как индикатор возрастных компенсаторно-приспособительных изменений организма у лиц пожилого возраста, проживающих в АЗ РФ».*

### Литература

1. Мороз Т.П. Особенности проявления синдрома падений у женщин пожилого возраста при стабилметрическом исследовании / Т.П. Мороз, А.В. Демин // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. – 2016. – № 2. – С. 25-30.

Moroz T.P. Features of the manifestation of the syndrome of falls in elderly women with a

stabilometric study / T.P. Moroz A.V. Demin // Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Biomedical Sciences. – 2016. – № 2. – P. 25-30.

2. Функциональное состояние динамического компонента пострального баланса у женщин пожилого возраста и влияющие на него факторы / Т.П. Ширяева, В.И. Торшин, А.В. Грибанов [и др.] // Экология человека. – 2020. – № 3. – С. 10-15.

The functional state of the dynamic component of the postural balance in elderly women and the factors influencing it / T.P. Shiryayeva, V.I. Torshin, A.V. Gribanov [et al.] // Human Ecology. – 2020. – № 3. – P. 10-15.

3. Ширяева Т.П. Факторная модель динамического компонента пострального баланса у женщин с различным индексом массы тела / Т.П. Ширяева, Д.М. Федотов // Журнал медико-биологических исследований. – 2019. – Т.7, №4. – С. 464-471.

4. Shiryayeva T.P. A factor model of the dynamic component of postural balance in women with different body mass index / T.P. Shiryayeva, D.M. Fedotov // Journal of biomedical research. – 2019. – Vol.7, №4. – P. 464-471.

5. BTrackS Balance Test for concussion management is resistant to practice effects / M.C. Hearn, S.S. Levy, H.S. Baweja [et al.] // Clin J Sport Med. – 2018. – Vol.28. – P. 177–179.
6. Burns E.B. The direct costs of fatal and non-fatal falls among older adults – United States / E.B. Burns, J.A. Stevens, R.L. Lee // J Safety Res. – 2016. – №58. – P. 99–103.
7. Goble DJ Normative data for the BtrackS Balance Test of postural sway: results from 16,357 community-dwelling individuals who were 5 to 100 years old / D.J. Goble, H.S. Baweja // Phys Ther. – 2018. – Vol.98. – P.779–785.
8. Increased postural sway during quiet stance as a risk factor for prospective falls in community-dwelling elderly individuals / J. Johansson, A. Nordstrom, Y. Gustafson, [et al.] // Age Ageing. – 2017. – Vol. 46. – P. 964–970.
9. Lee H.H. Prediction of poststroke falls by quantitative assessment of balance / H.H. Lee, S.H. Jung // Ann Rehabil Med. – 2017. – Vol. 41. – P. 339–346.
10. Loss of peripheral sensory function explains much of the increase in postural sway in healthy older adults / E. Anson, R.T. Bigelow, B. Swenor [et al.] // Front Aging Neurosci. – 2017. – V 9. – 202.
11. Low D.C. Effectiveness of exercise interventions to improve postural control in older adults: a systematic review and meta-analyses of centre of pressure measurements / D.C. Low, G.S. Walsh, M. Arkesteijn // Sports Med. – 2017. – Vol. 47. – P.101–112.
12. Melzer I. A retrospective analysis of balance control parameters in elderly fallers and non-fallers / I. Melzer, I. Kurz, L.L. Oddsson // Clin Biomech. – 2010. – Vol. 25. – P. 984–988.
13. Mobility in association with anxiety and quality of life in middle-aged and older female fallers and non-fallers / T.P. Shiryayeva, D.M. Fedotov, A.V. Gribanov [et al.] // Russian Open Medical Journal. – 2020. – Vol. 9. – e0212.
14. Morrison S. Deficits in medio-lateral balance control and the implications for falls in individuals with multiple sclerosis / S. Morrison, C.A. Rynders, J.J. Sosnoff // Gait Posture. – 2016. – Vol.49. – P.148–154.
15. O'Connor S.M. Validating the BTrackS Balance Plate as a low cost alternative for the measurement of sway-induced center of pressure / S.M. O'Connor, H.S. Baweja, D.J. Goble // J Biomech. – 2016. – Vol.49. – P. 4142–4145.
16. Postural stability and history of falls in cognitively able older adults: the Canton Ticino study / A. Merlo, D. Zemp, E. Zanda [et al.] // Gait Posture. – 2012. – Vol. 36. – P. 662–666.

А.Е. Яковлева, А.Л. Данилова, Д.А. Петухова,  
А.Л. Сухомясова, Н.Р. Максимова

## ПОИСК МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *EXT1* И *EXT2* У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭКЗОСТОЗНОЙ ХОНДРОДИСПЛАЗИЕЙ В РС(Я)

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.08

УДК 616-056.7(075)

В статье представлены результаты впервые проведенного молекулярно-генетического исследования в генах *EXT1* и *EXT2* у больных с множественной экзостозной хондродисплазией (МЭХД) и их родственников. Выявлена редкая нонсенс-мутация с.751C>T (p.Gln251\*) в экзоне 5 гена *EXT2* в гетерозиготном состоянии, которая явилась причиной возникновения МЭХД у больных якутской этнической группы. В настоящее время исследование по поиску мутаций в генах *EXT1* и *EXT2* нами продолжаются у остальных семей с МЭХД.

**Ключевые слова:** *EXT1*, *EXT2*, множественная экзостозная хондродисплазия, множественные остеохондромы.

The article presents the results of the first molecular genetic study in the *EXT1* and *EXT2* genes among patients with hereditary multiple exostoses (HME) and their relatives. A rare nonsense mutation c.751C>T (p.Gln251\*) in exon 5 of *EXT2* gene in a heterozygous state was detected. That was the cause of HME among patients of the Yakut ethnic group. At present we are conducting the investigation to search mutations in *EXT1* and *EXT2* genes in other families with HME.

**Keywords:** *EXT1*, *EXT2*, Hereditary Multiple Exostoses, multiple osteochondromas

**Введение.** Множественная экзостозная хондродисплазия (МЭХД), или множественные остеохондромы (МО), (OMIM #133700, #133701) – генетически гетерогенное заболевание, обусловленное мутациями в генах *EXT1* или *EXT2*, с аутосомно-доминантным типом наследования, на долю которого приходится от 16,7 до 44% от всех доброкачественных опухолей, опухолеподобных и диспластических поражений скелета [9]. А также в некоторых случаях (от 0,5 до 5%) возможна

трансформация отдельных экзостозов во вторичную хондрому или хондросаркому [3]. Данное заболевание проявляется развитием 2 или более костных выростов на длинных трубчатых костях. Количество экзостозов может значительно изменяться с течением болезни и может достигать от 15 до 18. В большинстве случаев костные изменения протекают бессимптомно и развиваются из хряща, увеличиваются в размере в первом десятилетии жизни, перестают расти в период полового созревания, когда пластины роста закрываются [4].

Частота встречаемости данного заболевания в мире в различных популяциях составляет от 1,3 до 2 на 100 тыс. населения или 1 на 7000 ортопедических больных, до 80% составляют семейные случаи [3]. Выявлено, что в 90% случаев МЭХД ассоциированы с мутациями в генах *EXT1* (OMIM #608177, 8q24.11) и *EXT2* (OMIM #608210, 11p11.2). В

зависимости от этнической группы частота встречаемости патогенных вариантов *EXT1* и *EXT2* различается [10].

В Республике Саха (Якутия) (РС(Я)), по данным «Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии», зарегистрировано 85 больных с МЭХД из 41 семьи. Из них 70 больных из 33 якутских семей, 5 – из 1 эвенкийской, 8 – из 5 русских и по одному случаю – из татарской и украинской семей. Из 36 административно-территориальных единиц РС(Я) заболевание зарегистрировано в 16 улусах и в г. Якутске. Распространенность данного заболевания в РС(Я) составила 8,85 на 100 тыс. населения. До настоящего времени на территории Якутии не проводились молекулярно-генетические исследования по поиску мутаций у больных МЭХД.

**Цель** нашего исследования – поиск мутаций в генах *EXT1* и *EXT2* у больных МЭХД и их родственников в

НИЛ «Молекулярная медицина и генетика человека» МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЯКОВЛЕВА Александра Еремеевна** – н.с. НИЛ, alexerem2013@yandex.ru, **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., руковод. НИЛ, **СУХОМЯСОВА Айтилина Лукична** – к.м.н., зам. руковод. НИЛ, зав. Медико-генетич. центром РБ №1-НЦМ, **ДАНИЛОВА Анастасия Лукична** – к.б.н., с.н.с. НИЛ, **ПЕТУХОВА Диана Александровна** – гл. инженер проекта НИЛ.

РС(Я) с использованием современных молекулярно-генетических методов.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили 55 образцов ДНК индивидов с клинически установленным диагнозом МЭХД и 11 образцов ДНК их родственников без клинических проявлений из 31 неродственной семьи. Из 55 больных 28 мужчин и 27 женщин; по этническому происхождению 45 чел. (81,82%) – якуты, 6 (10,91) – русские, 2 (3,63) – эвенки и по 1 (1,82%) – украинец и татарин. От всех индивидов для данного исследования было получено информированное согласие. Работа была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова» (г. Якутск, протокол №8 от 11 ноября 2016 г.). Все индивиды состояли на учете в Медико-генетическом центре ГАУ РС(Я) «РБ №1 – НЦМ».

Молекулярно-генетический анализ. ДНК выделялась стандартным методом из цельной крови методом фенол-хлороформной экстракции [5].

Для установления молекулярно-генетической причины возникновения МЭХД проведено массовое параллельное секвенирование (МПС) с использованием панели Trusight One Sequencing panel («Illumina», USA), включающей 4800 генов с известным клиническим значением. Метод МПС позволяет получить полную информацию о последовательности нуклеотидов нужного участка ДНК и включает три основных этапа: приготовление ДНК-библиотек, пробоподготовку и секвенирование. Секвенирование образца проводили на высокопроизводительном секвенаторе MiSeq («Illumina», USA) 2-го поколения с покрытием 70-100x, все этапы пробоподготовки проведены согласно инструкции производителя («Illumina») [1, 11]. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе Центра коллективного пользования Арктического инновационного центра ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова».

Для подтверждения результатов проведено прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом анализаторе ABI 3500 («Life Technologies», USA), с использованием специально спроектированных праймеров. Был использован комплекс базовых молекулярно-генетических методов исследования: полимеразная цепная реакция (ПЦР), метод электрофореза в агарозном геле, прямое секвениро-

вание по Сэнгеру. Для ПЦР использовали фланкирующие праймеры 5'-GACTGGTAAGGAAACACTTAC-3' (прямой), 5'-CATGTCCAGTAAAGAGCAATG-3' (обратный). Праймеры гена EXT2 подобраны с использованием программы NCBI/Primer-BLAST и синтезированы в ЗАО «Евроген» (Москва) [8]. Номер геномной сборки: Genome Reference Consortium Human GRCh38 (GCA\_000001405.15). Для предсказания патогенности найденных вариантов была использована биоинформатическая программа MutationTaster (<http://www.mutationtaster.org/>).

Биоинформационный анализ. Первичный анализ данных, полученных в результате МПС, был проведен непосредственно в самой системе MiSeq. Данные были выравнены на референсную последовательность GRCh37 (hg19). Фильтрация полученных вариантов была проведена с использованием программы Sophia DDM v4 (Sophia Genetics, Switzerland). Для аннотации выявленных вариантов был выбран транскрипт гена EXT2: NM\_001178083. Книжечная интерпретация проводилась в соответствии с российским руководством по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами МПС [2]. Для верификации результатов были использованы следующие базы данных: ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), OMIM (<https://www.omim.org/>), Exome Variant Aggregation Consortium (<http://exac.broadinstitute.org/>), dbSNP build 153 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), dbVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar/>), Exome Variant Server (<https://evs.gs.washington.edu/EVS/>), Leiden Open Variation Database system (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/EXT2>).

#### Результаты и

#### обсуждение.

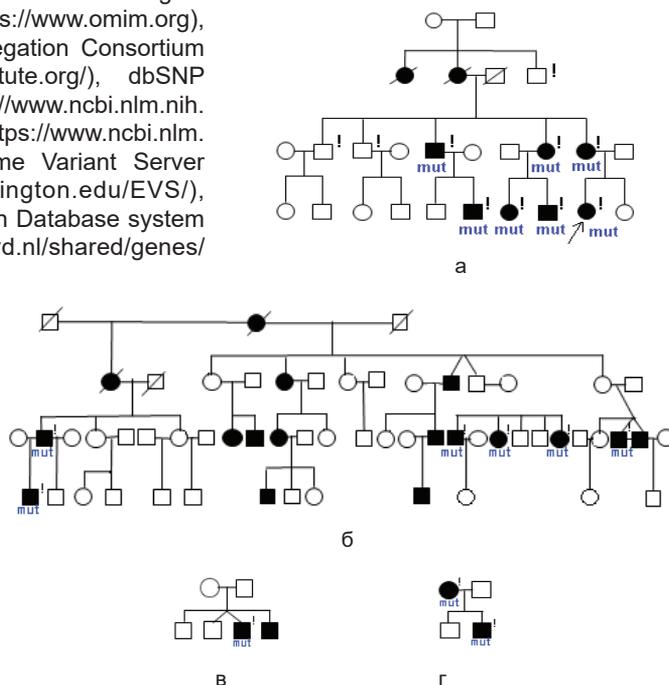
Поиск мутаций. Для исследования мутаций была отобрана семья Г. с наибольшим числом больных МЭХД (рис.1, А). Пробанд впервые обратилась в Медико-генетический центр РБ№1-НЦМ в возрасте 10 лет с жалобами на опухлевидные образования в области плеч. Имелись экзостозы больших размеров, укорочение

левой руки. С 14 лет у пациентки появились жалобы на увеличение экзостозов, искривление костей предплечья, ульнарную девиацию кистей, ограничение движений в руках. На момент обследования пробанду было 20 лет.

В результате МПС и фильтрации вариантов нуклеотидной последовательности у исследуемого пробанда была выявлена нонсенс-мутация с.751C>T (р.Gln251\*) в экзоне 5 гена EXT2 в гетерозиготном состоянии.

Ген EXT2 локализован на 11-й хромосоме в локусе 11p12-p11, состоит из 14 экзонов и двух экзонов на сайте альтернативного сплайсинга, кодирует трансмембранную гликозилтрансферазу типа II эндоплазматического ретикулума, участвует в удлинении цепи при биосинтезе гепарансульфата, а также может действовать как фактор, ингибирующий рост опухолей, в частности остеосарком, сопровождающихся множественными экзостозами. Продукт гена принимает участие в экспрессии протеогликанов на поверхности клетки и в экстрацеллюлярном матриксе [7].

Вариант с.751C>T (р.Gln251\*) гена EXT2 был обнаружен в базе данных Leiden Open Variation Database system (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/EXT2>). По данным базы LOVD извест-



**Рис. 1.** Родословные семьи с больными МЭХД: А – семьи Г., Б – семьи Д., В – семьи А., Г – семьи П.

□ - здоровый мужчина; ■ - больной мужчина; ○ - здоровая женщина; ● - больная женщина; / - умершие; ↗ - пробанд; ! - исследованные нами; □■ - разнородные близнецы; ■■ - однояйцевые близнецы

но лишь то, что данная мутация присутствует у членов двух европейских семей. Результат представлен без подробного описания клинической картины больных МЭХД [6, 9].

Далее было проведено прямое секвенирование по Сэнгеру у 54 индивидов с клиническим диагнозом МЭХД, в результате которого у 16 (29,09%) из 55 больных с МЭХД выявлена данная нонсенс-мутация с.751C>T (p.Gln251\*) в экзоне 5 гена *EXT2* в гетерозиготном состоянии (рис. 2). Все 16 больных, у которых обнаружена данная мутация, оказались из якутских семей. Прямое секвенирование по Сэнгеру также проведено 11 родственникам больных МЭХД, у них мутация не была выявлена.

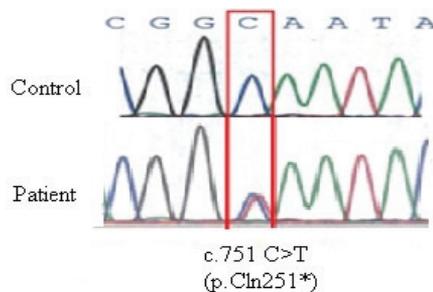
Таким образом, диагноз МЭХД был подтвержден современными методами молекулярно-генетических исследований у 16 больных из 4 неродственных якутских семей (рис. 1, Б-Г).

**Заключение.** В результате поиска мутаций в генах *EXT1* и *EXT2* у 55 больных с клинически установленным диагнозом МЭХД из 31 неродственной семьи разного этнического происхождения выявлена редкая нонсенс-мутация с.751C>T (p.Gln251\*) в экзоне 5 гена *EXT2* у 16 (29,09%) больных из 4 неродственных якутских семей, приводящая к замене нуклеотида, в гетерозиготном состоянии, что подтвердил диагноз МЭХД.

Разработаны подходы для молекулярно-генетической лабораторной диагностики выявленной мутации, которая может быть использована для подтверждения диагноза МЭХД, прогнозирования и профилактики неблагоприятных исходов.

В настоящее время исследования по поиску мутаций в генах *EXT1* и *EXT2* нами продолжаются у остальных семей с МЭХД.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Тема научного проекта: «Геномика Арктики»*



**Рис. 2.** Хроматограмма фрагмента экзона 5 гена *EXT2*: Control – здоровый, Patient – больной с МЭХД с нонсенс-мутацией с.751C>T (p.Gln251\*)

*эпидемиология, наследственность, патология», FSRG-2020-0014).*

#### Выводы:

1. Частота встречаемости астенического синдрома в общей выборке обследованных школьников г. Абакана составила 9,8%. АС чаще регистрировался у подростков некоренного населения (европеоиды), чем коренного (хакасы), чаще у девочек, чем мальчиков, частота синдрома нарастала с возрастом.

2. Характерной особенностью коморбидных ассоциаций астенического синдрома у школьников Абакана была более выраженная сопряженность АС с головными болями (как частыми, так и нечастыми эпизодическими), частыми абдоминальными болями и частыми дорсалгиями.

3. Для улучшения здоровья и качества жизни школьников с астеническим синдромом необходим комплексный подход, включающий своевременную диагностику и коррекцию сопутствующих функциональных соматических расстройств в виде рецидивирующих болевых синдромов.

#### Литература

1. Кушлинский Н.Е. Генетические исследования при опухолях костей / Н.Е. Кушлинский, Ю.С. Тимофеев // Вестник ТГУ. – 2013. – Т. 18, №6. – С. 3265-3273.

Kushlinsky N.E. Genetic research for bone tumors / N.E. Kushlinsky, Yu.S. Timofeev // Tomsk

State University Journal. – 2013. V. 18, №6. – P. 3265-3273. (In Russ.)

2. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) / О.П. Рыжкова, О.Л. Кардымон, Е.Б. Прохорчук [и др.] // Медицинская генетика. – 2018. – №2. – С. 3-23.

Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (MPS) / O.P. Ryzhkova, O.L. Kardymon, E.B. Prohorchuk [et al.] // Medicinskaâ genetika. – 2018. – №2. P. 3-23. (In Russ.)

3. Чеснокова Г.Г. Изучение структурных аномалий и точковых мутаций генов *EXT1* и *EXT2* при множественной экзостозной хондродисплазии и спорадических злокачественных новообразованиях: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.15 / Г.Г. Чеснокова. – М., 1999. С. 23.

Chesnokova G.G. Study of structural anomalies and point mutations of the *EXT1* and *EXT2* genes with multiple exostosis chondrodysplasia and sporadic malignant neoplasms: author's abstract. Dis. ... cand. Biol. Sciences: 03.00.15 / G.G. Chesnokova. – M., 1999. – P. 23. (In Russ.)

4. Hennekam R.C. Hereditary multiple exostoses / R.C. Hennekam // Journal of Medical Genetics. – 1991; 28: 262-266.

5. Maniatis T. Molecular Cloning - A Laboratory Manual / T. Maniatis, J. Sambrook, E.F. Fritsch // Cold Spring Harbor Press (New York). – 1982. – P. 76-85.

6. Novel *EXT1* and *EXT2* Mutations Identified by DHPLC in Italian Patients With Multiple Osteochondromas / E. Pedrini, A. De Luca, E.M. Valente [et al.] // Human Mutation. – 2005 Sep;26(3):280. – P. 1-10. doi: 10.1002/humu.9359.

7. Pacifici M. Hereditary Multiple Exostoses: New Insights into Pathogenesis, Clinical Complications, and Potential Treatments / M. Pacifici // Curr Osteoporos Rep. – 2017. – 15. – P.142-52. doi:10.1007/s11914-017-0355-2.

8. Primer Designing Tool [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>. – Заглавие с экрана. – 05.11.2017.

9. The Genotype-Phenotype Correlation of Hereditary Multiple Exostoses / C. Alvarez, S. Tredwell, M. De Vera [et al.] // Clin Genetics. – 2006. – Aug;70(2):122-30. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00653.x.

10. The putative tumour suppressor *EXT1* alters the expression of cell-surface heparan sulfate / C. McCormick, Y. Leduc, D. Martindale [et al.] // Nature Genet. – 1998. – Vol.19. – P.158-161.

11. TruSight One Sequencing Panel Series. Reference Guide. 2018. Available at: [https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry\\_documentation/trusight\\_one/trusight-onsequencing-panel-reference-guide-15046431-03.pdf](https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/trusight_one/trusight-onsequencing-panel-reference-guide-15046431-03.pdf). Accessed 25 Apr 2019.

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Н.А. Барашков, А.М. Чердонова, В.Г. Пшенникова,  
Г.П. Романов, Ф.М. Терютин, С.К. Кононова, А.В. Соловьев,  
С.С. Кузьмина, Н.Н. Сазонов, С.А. Федорова

## АНАЛИЗ УРОВНЯ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ: ПОИСК ФЕНОТИПОВ, СООТВЕТСТВУЮЩИХ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ СИНДРОМА ПЕНДРЕДА

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.09

УДК 616.441-008.63

В статье представлены результаты диагностического поиска фенотипов, соответствующих клинической картине синдрома Пендреда (сенсоневральная глухота, сочетанная с нарушениями работы щитовидной железы, чаще гипотиреоз), проведенного с помощью инструментальных и лабораторных методов исследования у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия. Анализ показал, что у 7,9% пациентов с тяжелой степенью тугоухости и глухоты были зарегистрированы клинически значимые отклонения в уровнях гормонов щитовидной железы. Выявлено 7,3% глухих пациентов с гипотиреозом, формально соответствующих клинической картине, характерной для синдрома Пендреда.

**Ключевые слова:** Синдром Пендреда, нарушения слуха, тиреотропный гормон (ТТГ), свободный трийодтиронин (св.Т3), свободный тироксин (св.Т4), Бурятия

The article presents the results of the diagnostic search of the hereditary autosomal recessive disease Pendred's syndrome (sensorineural deafness combined with thyroid disorders) in patients with hearing disorders in Buryatia using instrumental (threshold tone audiometry) and laboratory methods (ELISA analysis of FT3, FT4 and TSH). Threshold tonal audiometry and analysis of thyroid hormone levels were performed in 164 patients with hearing impairment. The analysis showed that 7.9% (13 out of 164 people) of patients with severe hearing loss and deafness can be assumed to have thyroid disorders (12 people – hypothyroidism, 1 person – hyperthyroidism). Overall, 7.3% of deaf patients with hypothyroidism (12 of 164) were formally consistent with the clinical features characteristic of Pendred's syndrome.

**Keywords:** Pendred's syndrome, hearing impairment, thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), Buryatia

**Введение.** Врожденная сенсоневральная глухота или тугоухость тяжелой степени регистрируется с частотой в среднем 1 на 1000 новорожденных [11]. Около 20–30% наследственных нарушений слуха регистрируются в составе различных синдромов [12]. Выяснение этиологии и правильная

постановка диагноза при синдромальной форме тугоухости и глухоты являются необходимыми условиями для корректного консультирования и выбора тактики лечения таких пациентов. Одной из самых частых причин синдромальной потери слуха является синдром Пендреда (OMIM #274600), наблюдающийся в 10% случаев врожденной глухоты [16, 20]. Распространенность синдрома Пендреда составляет от 7,5 до 10 случаев на 100 000 чел. [8, 20]. Синдром Пендреда представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием сенсоневральной тугоухости с гипотиреозом или без него [20]. Учитывая его аутосомно-рецессивный тип наследования, риск наследования от гетерозиготных родителей составляет 25% [5, 20]. Известно, что в большинстве случаев синдром вызван биаллельными мутациями в гене *SLC26A4*, приводящими к дефекту белка пендрин [18]. Ген *SLC26A4* расположен на 7-й хромосоме (7q22.3) и экспрессируется во многих органах и тканях, включая внутреннее ухо, почки, щитовидную железу и эпителиальные клетки бронхов [18, 20]. Продукт гена *SLC26A4* белок пендрин является

многофункциональным анионообменником, имеющим сродство с хлоридом, йодидом, бикарбонатом и другими анионами [5, 20].

Следует заметить, что при синдроме Пендреда не всегда проявляются отклонения в работе щитовидной железы. Обычно они наблюдаются у жителей регионов с дефицитом йода. Практически на всей территории Российской Федерации выявлен дефицит йода различной степени тяжести [1]. В свою очередь, Республика Бурятия относится к регионам с наиболее напряженной ситуацией по тяжести природного йододефицита [1]. В таких регионах могут наблюдаться высокие показатели по заболеваниям щитовидной железы.

В связи с этим, целью данной работы является анализ уровня гормонов щитовидной железы у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия для поиска фенотипов, соответствующих клинической картине синдрома Пендреда.

### Материалы и методы.

#### Пациенты

Для данного исследования на базе клиничко-диагностической лаборатории Республиканской клинической больни-

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6984-7934, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., ORCID: 0000-0001-6866-9462, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-8659-0886, **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-2143-0021.

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова: **ЧЕРДОНОВА Александра Матвеевна** – аспирант, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., 0000-0003-0914-3609, **КУЗЬМИНА Саргылана Семеновна** – к.б.н., доцент, ORCID: 0000-0002-4687-4868, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – н.с., ORCID: 0000-0002-2936-5818, **САЗОНОВ Николай Никитич** – д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-0748-199X, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., г.н.с., ORCID: 0000-0002-6952-3868.

Таблица 1

### Характеристика выборки пациентов с нарушениями слуха из Республики Бурятия

Характеристика выборки	n	%
<b>Пол</b>		
Женщины	96	58,5
Мужчины	68	41,5
<b>Национальность</b>		
Буряты	78	47,6
Русские	76	46,3
Другие*	10	6,1
<b>Место рождения</b>		
Республика Бурятия	112	68,3
Читинская область	10	6,1
Иркутская область	7	4,3
Другие	35	21,3
<b>Степень потери слуха</b>		
Двусторонняя глухота	116	70,7
Двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV ст.	12	7,3
Двусторонняя сенсоневральная тугоухость II-III ст.	6	3,7
Двусторонняя кондуктивная тугоухость II-III ст.	1	0,6
Сенсоневральная тугоухость II, III, IV ст. справа/слева, глухота справа/слева	26	15,9
Смешанная тугоухость	3	1,8
<b>Возраст манифестации глухоты/тугоухости</b>		
0 - 12 лет	160	97,6
18 - 30 лет	2	1,2
Неизвестно	2	1,2
<b>Наследственность</b>		
Неотягощённые	123	75,0
Отягощенные	39	23,8
Сирота	2	1,2
<b>Всего</b>	164	100,0
<b>Средний возраст</b>		
Женщины	52,6 лет	
Мужчины	43,2 лет	

\*Монголы, эвенки, нанайцы, узбеки, чуваш и индивидуумы смешанного этнического происхождения.

цы им. Н.А. Семашко (г. Улан-Удэ, Республика Бурятия) был проведен ИФА-анализ уровня гормонов щитовидной железы: свободного трийодтиронина (св.Т3), свободного тироксина (св.Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ) у пациентов с преимущественно врожденной выраженной потерей слуха неустановленной этиологии (n=164). Возраст пациентов варьировал от 18 до 82 лет. Средний возраст женщин и мужчин равен 52,6 и 43,2 года соответственно (табл. 1). По национальному составу доля бурят и русских составила 47,5 и 46,3% соответственно. Большинство пациентов имели двустороннюю глухоту (70,7%) и ранний возраст (0-12 лет) манифестации потери слуха (97,5%). У лиц с ранее установленным диагнозом патологии щитовидной железы не выявлено.

**Пороговая тональная аудиометрия.** Для выяснения типа и степени потери слуха у пациентов была проведена пороговая тональная аудиометрия, которую проводили с использованием портативного аудиометра «МАICO ST 20» (Германия) по воздушному проведению на частотах **0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 кГц** и по костному проведению на частотах **0,25, 0,5, 1,0, 4,0 кГц** шагом 5,0 дБ. Степень потери слуха оценивали по порогам слышимости лучше слышащего уха в речевом диапазоне частот 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 кГц по международной классификации, согласно которой I степень тугоухости соответствует 26-40 дБ, II степень – 41-55 дБ, III степень – 56-70 дБ, IV степень – 71-90 дБ, глухота >90 дБ.

**ИФА-анализ циркулирующих в крови св.Т3, св.Т4 и ТТГ.** Для определения концентрации циркулирующих в крови ТТГ, св.Т3 и св.Т4 использовали следующие иммуноферментные наборы: Т3 свободный-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест») (чувствительность: 0,5 пмоль/мл; диапазон измерений: 0-20 пмоль/мл); Т4 свободный-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест») (чувствительность: 0,5 пмоль/мл; диапазон измерений: 0-80 пмоль/мл); ТТГ-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест») (чувствительность: 0,05 мМЕ/л; диапазон измерений: 0-16 мМЕ/л). Измерение концентраций ТТГ, св.Т3 и св.Т4 было проведено на микротитровальном планшет-ридере VICTORX5 Multimode Plate Reader («Perkin Elmer Inc.», США). Референсные значения ТТГ и свободным тиреоидных гормонов (св.Т3, св.Т4) приведены в пояснении к табл. 2.

**Результаты и обсуждение.** В настоящей работе впервые представлены результаты диагностического поиска

фенотипов, соответствующих клинической картине синдрома Пендредда (сенсоневральная глухота, сочетанная с нарушениями работы щитовидной железы), проведенного с помощью инструментальных (пороговая тональная аудиометрия) и лабораторных методов исследования (ИФА-анализ св.Т3, св.Т4 и ТТГ) у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия. Из 164 обследованных пациентов с нарушениями слуха 13 имели клинически значимые отклонения от референсных уровней ТТГ, св.Т3, св.Т4. У 4 чел. был выявлен манифестный (явный) гипотиреоз, у 8 – субклинический гипотиреоз, и у 1 – субклинический гипертиреоз (табл.2, рис.1). Тип и степень потери

слуха у 13 пациентов с клинически значимыми отклонениями в уровнях гормонов щитовидной железы представлены в табл. 2.

Пониженный уровень ТТГ с нормальным уровнем св.Т3 и св.Т4 наблюдался у одной пациентки (русская, 82 года), что соответствует предварительному диагнозу субклинический гипертиреоз. Для синдрома Пендредда гипертиреоз, как правило, не характерен. Возможно, гипертиреоидное состояние у данной пациентки связано с сопутствующими возрастными изменениями и хроническими заболеваниями.

Для клинической картины синдрома Пендредда более специфичным является

Таблица 2

Тип и степень потери слуха у 13 пациентов с клинически значимыми отклонениями в уровнях гормонов щитовидной железы

№	Шифр пациента	Пол	Возраст	Национальность	Тип/степень потери слуха	Возраст манифестации потери слуха	Наследственность	ТТГ (мМЕ/мл)*	свТ3 (пмоль/мл)**	свТ4 (пмоль/мл)***
Манифестный (явный) гипотиреоз										
1	2119	жен	57	бурятка	Двусторонняя глухота	0	отягощена	<b>8,16</b>	5,17	<b>10,84</b>
2	2131	жен	69	бурятка	Двусторонняя смешанная тугоухость IV ст.	30	-	<b>8,5</b>	4,82	<b>11,4</b>
3	2190	жен	53	бурятка	Двусторонняя глухота	0	отягощена	<b>5,52</b>	4,25	<b>10,49</b>
4	2240	жен	56	бурятка	Двусторонняя глухота	0	-	<b>15,42</b>	3,46	<b>9,19</b>
Субклинический гипотиреоз										
5	2152	жен	42	бурятка	Сенсоневральная тугоухость II ст. справа, глухота слева.	0	-	<b>5,12</b>	5,4	13,71
6	2178	жен	40	русская	Двусторонняя глухота	0	отягощена	<b>4,85</b>	6,72	15,21
7	2199	жен	75	бурятка	Двусторонняя глухота	неизвестно	-	<b>4,86</b>	4,6	13,9
8	2203	жен	65	русская	Сенсоневральная тугоухость III ст. слева, глухота справа	2	-	<b>13,64</b>	4,36	12,22
9	2116	муж	69	русский	Двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV ст.	4	-	<b>4,68</b>	4,3	15,14
10	2187	муж	38	бурят	Двусторонняя глухота	0	-	<b>4,72</b>	5,23	17,97
11	2238	муж	23	бурят	Сенсоневральная тугоухость II-III степени	3	-	<b>8,11</b>	6,01	14,02
12	2241	муж	23	бурят	ВУА двусторонняя кондуктивная тугоухость II справа, III-слева	0	отягощена	<b>5,61</b>	5,1	15,1
Субклинический гипертиреоз										
13	2193	жен	82	русская	Двусторонняя глухота	3	-	<b>0,239</b>	5,09	14,12

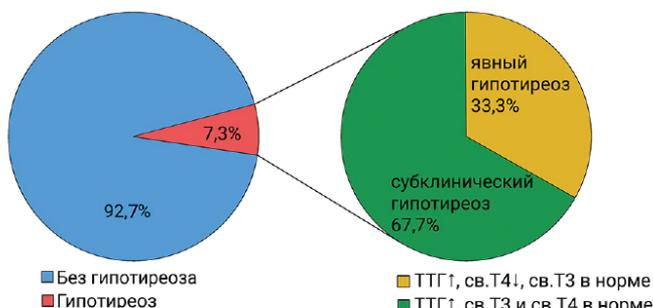
\* - референсное значение уровня ТТГ - 0,24-4,3 мМЕ/мл; \*\* - св.Т3 - 3,1-6,8 пмоль/мл; \*\*\* - св.Т4 - 12-22 пмоль/мл. Жирным шрифтом выделены отклонения от референсных значений, прочерк - наследственность не отягощена, ВУА - врожденная ушная атрезия.

ся состояние гипотиреоза. Так, у 4 пациентов мы наблюдали повышенный уровень ТТГ при пониженном св.Т4 и нормальном уровне св.Т3, что соответствует предварительному диагнозу – манифестный (явный) гипотиреоз. По этнической принадлежности данные пациентки были буряты, женского пола, среднего и пожилого возраста. Сведений об установленном ранее диагнозе,

связанном с патологией щитовидной железы, в анамнезе не отмечено. Субклинический гипотиреоз был выявлен у 8 пациентов (5 буряты, 3 русские). При разделении по возрасту 5 пациентов относились к группе молодого возраста, 3 - к пожилой возрастной группе (табл. 2). Таким образом, доля случаев гипотиреоза среди пациентов с нарушениями слуха в Бурятии, со-

ответствующих клинической картине синдрома Пендреда, составила 7,3% (67,7% - субклинический гипотиреоз, 33,3% - манифестный гипотиреоз) (рисунок).

редованное нарушением нормальной конформации белка пендрина (анионообменник) на апикальной мембране тироцитов, который должен транспортировать йод из тироцита в фолликул. Апикальный йодистый отток стимулируется ТТГ [17]. В условиях достаточного потребления пищевого йода большинство людей с синдромом Пендреда клинически и биохимически эутиреоидны (уровни гормонов щитовидной железы находятся в референсных значениях) [4, 10, 12, 19], однако если пищевого йодида недостаточно, у пациентов с синдромом Пендреда может наблюдаться субклинический или манифестный (явный) гипотиреоз [2, 9]. Например, пациенты с документированными биаллельными мутациями в гене *SLC26A4* из стран с высоким потреблением йода, таких как Япония и Корея, всегда эутиреоидны [3, 6, 13]. В настоящее время зоб не считается постоянным признаком при синдроме Пендреда, поскольку он присутствует у 60-80% пациентов [14, 18]. Возможно, явный и субклинический гипотиреоз у 12 глухих пациентов опосредован воз-



Доля случаев гипотиреоза среди пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия, соответствующих клинической картине синдрома Пендреда.

Примечание: ТТГ – тиреотропный гормон, св.Т3 – свободный трийодтиронин, св.Т4 – свободный тироксин; ↑ - уровень выше референсных значений; ↓ - уровень ниже референсных значений.

растом или недостаточностью потребления йода, тем не менее не исключено, что причиной гипотиреоза у данных пациентов может служить дефект белка пендрина, который нарушает органификацию йода в тканях щитовидной железы и вызывает синдром Пендредда. Для этой группы пациентов требуется проведение дополнительных исследований с помощью компьютерной томографии височной кости (синдромо-специфические аномалии внутреннего уха по типу EVA/Mondini), перхлоратного теста (для выяснения дефекта йодидной органификации в щитовидной железе) и молекулярно-генетических исследований для поиска казуативных вариантов, ответственных за развитие синдрома Пендредда (ген *SLC26A4*).

#### Выводы:

1. Анализ уровня гормонов щитовидной железы у пациентов с нарушениями слуха из Республики Бурятия показал, что у 7,9% (13 из 164) пациентов можно предположить нарушение нормальной работы щитовидной железы.

2. В целом 7,3% глухих пациентов с гипотиреозом (12 из 164) формально соответствовали клинической картине, характерной для синдрома Пендредда.

*Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)», базовой части госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016) и при поддержке грантов РФФИ (18-05-600035\_Арктика, 18-015-00212\_А, 20-015-00328\_А).*

#### Литература

1. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы: руководство для врачей / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Е.И. Марова; под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. - М.: Медицина, 2000. - С. 252-253. - ISBN 5-225-04375-5
2. Dedov I.I., Balabolkin M.I., Marova E.I. Diseases of the endocrine system: guide for doctors; ed. Acad. RAMN I.I. Dedov, - M.: Medicine, 2000. c. 252-253. (In Russ.)
3. Clinical and molecular analysis of three Mexican families with Pendred's syndrome / TO Gonzalez, AO Karamanoglu, Ceballos CJ, et.al. // Eur J Endocrinol. - 2001. - 144. - P. 585-593. doi: 10.1530/eje.0.1440585
4. Distribution and frequencies of PDS (*SLC26A4*) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese / Tsukamoto K., Suzuki H., Harada D, et.al // Eur J Hum Genet. - 2003. - 11. - P. 916-922 [cross-ref] doi: 10.1038/sj.ejhg.5201073
5. Fraser GR. Association of congenital deafness with goitre (Pendred's syndrome) a study of 207 families / GR Fraser // Ann Hum Genet. - 1965. - 28. - P. 201-249. doi: 10.1111/j.1469-1809.1964.tb00479.x
6. Garabet Diramerian L, Ejaz S. Pendred Syndrome. [Updated 2019 Oct 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan
7. Genetic basis of hearing loss associated with enlarged vestibular aqueducts in Koreans / HJ Park, SJ Lee, HS Jin et al. // Clin Genet. - 2005. - 67. - P. 160-165. doi: 10.1111/j.1399-0004.2004.00386.x
8. Goitre and Deafness / LR Nilsson, N Borgfors, I Gamstorp, et.al. // Nonendemic Acta Paediatr. - 1964. - 53. - P.117-131 doi: 10.1111/j.1651-2227.1964.tb07218.x
9. Koffler T. Genetics of Hearing Loss: Syndromic / T Koffler, K Ushakov, KB Avraham // Otolaryngol. Clin. North Am. - 2015. - 48(6). - P. 1041-1061. doi: 10.1016/j.otc.2015.07.007
10. Kopp, P. et al. Phenocopies for deafness and goiter development in a large inbred kindred with Pendred's syndrome caused by a novel mutation in the PDS gene. J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1999. - 84. - P. 336-341 doi: 10.1210/jcem.84.1.5398
11. Medeiros-NG. Pendred's syndrome: association of congenital deafness with sporadic goiter Inherited disorders of the thyroid system Boca Raton / G Medeiros-N, JB Stanbury // CRC Press. - 1994. - P. 81-105
12. Mehl AL. The Colorado newborn screening project, 1992-1999: on the threshold of effective of population based universal newborn hearing screening / AL Mehl, V Thompson // Pediatrics. - 2002. - 109. - P. 1-8. doi: 10.1542/peds.109.1.e7
13. Morton CC. Newborn hearing screening - A silent revolution / CC Morton, WE Nance // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - P. 2151-2164. doi: 10.1056/NEJMra050700
14. Origins and frequencies of *SLC26A4* (PDS) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness / HJ Park, S Shaikat, XZ Liu, et al. // J Med Genet. - 2003. - 40. - P. 242-248. doi: 10.1136/jmg.40.4.242
15. Pendred syndrome-100 years of underascertainment? / W Reardon, R Coffey, PD Phelps, et.al. // QJM. - 1997. - 90. - P. 443-447 doi: 10.1093/qjmed/90.7.443
16. Prevalence, age of onset and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome / W Reardon, R Coffey, T Chowdhury, et.al. // J Med Genet. - 1999. - 36. - P. 595-598.
17. Smith N. Delayed diagnosis of Pendred syndrome / N Smith, JM U-King-Im, J Karalliedde // BMJ Case Rep. - 2016. - Sep 12. - P. 215-217 doi: 10.1136/bcr-2016-215271
18. Thyrotropin regulation of basolateral Cl<sup>-</sup> and I<sup>-</sup> effluxes in thyroid follicles in culture / C Gérard, B Verrier, J Mauchamp, et.al. // Molecular and Cellular Endocrinology. - 1994. - 106(1-2). - P. 195-205. doi: 10.1016/0303-7207(94)90203-8
19. Transcriptional regulation of the pendrin gene / J Rozenfeld, E Efrati, L Adler, et.al.//Cell. Physiol. Biochem. - 2011. -28(3). - P. 385-396. doi: 10.1159/000335100
20. Trotter WR. The association of deafness with thyroid dysfunction / WR Trotter // Br Med Bull. - 1960. - 16. - P. 92-98.
21. Wémeau JL. Pendred syndrome / JL Wémeau, P Kopp // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. - 2017. - Mar;31(2). - P. 213-224. doi: 10.1016/j.beem.2017.04.011

Е.А. Ильичева, Г.А. Берсенов, В.С. Петрова, Е.Ю. Писарская, Д.В. Белых

## ЗНАЧЕНИЕ ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ АБЕРРАНТНОЙ ПРАВОЙ ПОДКЛЮЧИЧНОЙ АРТЕРИИ В ХИРУРГИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

DOI 10.25789/UMJ.2020.71.10

УДК 616.441-089.87:616.134-007.24-071

Представлено клиническое наблюдение дооперационной диагностики *arteria lusoria* (аномалия развития дуги аорты и её ветвей) при планировании оперативного вмешательства пациенту с доброкачественным заболеванием околощитовидных желез. В результате дооперационной оценки анатомических особенностей пациента с использованием всех возможных методов диагностики (МСКТ-ангиография, МРТ) интраоперационная травма и время поиска невозвратного гортанного нерва и аденомы околощитовидной железы были минимальными.

**Ключевые слова:** aberrantная правая подключичная артерия, *arteria lusoria*, невозвратный правый гортанный нерв, первичный гиперпаратиреоз, паратиреодэктомия.

Aberrant right subclavian artery (*arteria lusoria*) is abnormal development of the aortic arch and its branches, which is often associated with the right non-recurrent laryngeal nerve. The presence of such anatomy increases the risk of intraoperative damage to the laryngeal nerve to 12.9% (in the classic version, the risk is 1-2%). The aim of this article is to show the clinical observation of the preoperative diagnosis of *arteria lusoria* when planning surgical treatment to patients with benign parathyroid disease. The clinical case presents a 53-year-old male patient with primary hyperparathyroidism. While the additional preoperative examination (MRI) was being conducted to reveal the localization of parathyroid adenoma and to exclude multiple disease of the parathyroid glands, the aberrant right subclavian artery was detected. To clarify vascular architectonics of the branches of the aortic arch, the multispiral computed (MSCT) angiography of brachycephalic arteries was performed. The study showed that the first branch of the aortic arch is the common mouth of the carotid arteries, the second one is the left subclavian artery and the third branch is the right subclavian artery (type H according to the Adachi – William's classification). The latter goes from the left to the right in the oblique-lateral direction behind the esophagus, deforming its lumen along the posterior wall. The vascular anomaly was an accidental find that played a significant role in planning the operation. As a result of the preoperative assessment of the patient's anatomical features, the intraoperative trauma and the search time for the non-recurrent laryngeal nerve and parathyroid adenoma were minimal. We consider it is necessary to use all possible methods for imaging the parathyroid glands, including MSCT angiography, MRI in order to exclude the possibility of multiple disease when planning surgical intervention for patients with primary hyperparathyroidism. In this clinical case, this approach made it possible to diagnose the aberrant right subclavian artery in the preoperative period and associate with the non-recurrent right laryngeal nerve.

**Keywords:** aberrant right subclavian artery, *arteria lusoria*, non-recurrent right laryngeal nerve, primary hyperparathyroidism, parathyroidectomy

**Введение.** Аберрантная правая подключичная артерия является наиболее частой аномалией развития дуги аорты и её ветвей [3]. По данным аутопсийных исследований, распространенность этой аномалии колеблется от 0,16 до 4,4% в общей популяции [12,14].

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»: **ИЛЬИЧЕВА Елена Алексеевна** – д.м.н., проф., зав. отделом; врач-хирург ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клинич. больница», [lens\\_isi@mail.ru](mailto:lens_isi@mail.ru), SPIN-код: 3624-4643, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>, **БЕРСЕНОВ Глеб Александрович** – аспирант, SPIN-код: 1467-8503, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6887-8325>.

ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клинич. больница»: **ПЕТРОВА Вероника Сергеевна** – врач-рентгенолог, **ПИСАРСКАЯ Екатерина Юрьевна** – врач-рентгенолог. **БЕЛЫХ Диана Владимировна** – зав. отделением, врач-патологоанатом ГБУЗ «Иркутское областное патологоанатомич. бюро».

Первое описание аберрантной правой подключичной артерии дал Hanuld в 1735 г. [18]. D. Bayford в 1761 г. опубликовал наблюдение пациентки, длительно страдающей дисфагией, которая привела к её смерти. При аутопсии автор обнаружил аномальное отхождение правой подключичной артерии, сдавливающей пищевод [5]. Именно D. Bayford назвал эту аномалию «*arteria lusoria*» и наиболее частый симптом – «*dysphagia lusoria*», от латинского словосочетания «*lusus naturae*», которое дословно переводится как «уродец природы». По классификации Adachi–Williams выделяют 4 типа *arteria lusoria*: тип G – правая подключичная артерия отходит от дистального отдела дуги аорты последней ветвью, остальные ветви дуги аорты отходят без изменений; тип CG – правая подключичная артерия отходит, как в типе G, левая позвоночная артерия – от дуги аорты; тип H – правая подключичная артерия отходит, как в типе G, общие правая и левая сонные артерии отходят единым

стволом; тип N – является отражением типа G [4,15]. Кроме того, выделяют 3 варианта расположения этой аномалии по отношению к трахее и пищеводу: позади пищевода (80%), между пищеводом и трахеей (15) и перед трахеей (5%) [10].

Наиболее часто аберрантная подключичная артерия сочетается с такими аномалиями развития, как дивертикул Коммереля (мешотчатое аневризматическое расширение в области устья левой подключичной артерии), общее устье сонных артерий, тетрада Фалло, дефект межжелудочковой перегородки, атрезия легочного ствола, легочных артерий [2]. С точки зрения эндокринного хирурга, крайне важно знать о сочетании *arteria lusoria* с правым невозвратным гортанным нервом (НВГН). G. Stedman в 1823 г. впервые сообщил о правом НВГН, который сопровождался аномалией отхождения ветвей дуги аорты [16]. НВГН является редким анатомическим вариантом, при котором нерв отходит от шейного

отдела блуждающего нерва и входит в гортань, не образуя петлю под подключичной артерией в средостении [8]. Распространенность НВГН в популяции составляет 0,3-0,8% справа, 0,004% слева [11] и тесно связана с сосудистыми аномалиями дуги аорты [17]. Наличие этого анатомического варианта увеличивает риск интраоперационного повреждения гортанного нерва до 12,9 % (при классическом варианте риск составляет 1-2%) [17].

#### Цель исследования:

показать клиническое наблюдение дооперационной диагностики артериальной дисплазии при планировании оперативного вмешательства пациенту с первичным гиперпаратиреозом.

#### Клиническое наблюдение.

Пациент М., 53 лет, в 2019 г. обратился к неврологу по месту жительства с жалобами на чувство тревоги.

Во время обследования (15.02.2019) был выявлен повышенный сывороточный уровень общего кальция - 2,66 ммоль/л (референсные значения 2,10-2,60 ммоль/л) и паратормона - 73,68 пг/мл (15,00-65,00 пг/мл). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы (07.03.2019): по заднему контуру правой доли щитовидной железы определялось гипэхогенное однородное образование размерами 1,2x0,9x0,9 см. Для определения дальнейшей тактики лечения направлен к эндокринному хирургу в Иркутскую областную клиническую больницу (ИОКБ).

В 2020 г. обследован на базе ИОКБ. В биохимическом анализе крови пациента (26.02.2020) был повышен сывороточный уровень общего кальция - 2,69 ммоль/л (референсные значения 2,1-2,6 ммоль/л), ионизированный кальций - 1,5 ммоль/л (1,15-1,27 ммоль/л), паратормон - 78,4 пг/мл (15,0 - 68,3 пг/мл). Суточная экскреция кальция с мочой составила 12,24 ммоль/сут (референсные значения 2,5-6,25 ммоль/сут). На скintiграфии достоверно не установлено повышение функциональной активности околощитовидных желез (ОЩЖ). Минимальный Т-показатель по данным остеоденситометрии был -1 в шейке

левой бедренной кости. Ультразвуковое сканирование почек показало наличие микролитов обеих почек. С целью уточнения локализации аденомы ОЩЖ была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) шеи с внутривенным контрастированием (03.03.2020), на которой обнаружена увеличенная до 1,5x1,0x1,0 см правая верхняя ОЩЖ, располагающаяся у нижнего полюса правой доли щитовидной железы (ЩЖ) (рис.1).

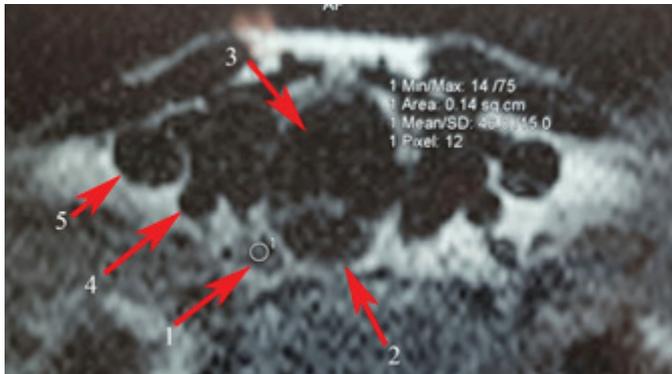


Рис. 1. МРТ шеи с внутривенным контрастированием. Стрелками обозначены анатомические структуры: 1 – правая верхняя околощитовидная железа; 2 - пищевод; 3 - трахея; 4- правая общая сонная артерия

Кроме того было обнаружено, что правая подключичная артерия располагается позади пищевода и отходит непосредственно от дуги аорты. Для уточнения сосудистой архитектоники ветвей дуги аорты была проведена мультиспиральная компьютерная (МСКТ) ангиография брахицефальных артерий. Исследование показало, что первой ветвью дуги аорты является общее устье сонных артерий, второй – левая подключичная артерия и третьей – правая подключичная артерия (тип Н по классификации Adachi-Williams) (рис.2,А). Последняя идет слева направо в косо-латеральном направлении позади пищевода, деформируя его просвет по задней стенке (рис.2,Б).

Согласно проведенному предоперационному исследованию пациенту было запланировано оперативное вмешательство в объеме цервикотомии, правой верхней паратиреоидномэктомии, биопсии правой нижней ОЩЖ с интраоперационным мониторингом паратиреоидного гормона.

Операция состоялась 04.03.2020. По стандартной методике была выполнена цервикотомия и доступ к щитовидной железе. Произведена ревизия шеи справа. У пациента имелась особенность сосудистой архитектоники:



А



Б

Рис. 2. МСКТ ангиография дуги аорты и её ветвей. А - 3D-реконструкция, фронтальная проекция. Стрелками обозначены сосудистые структуры: 1 - дуга аорты; 2 - общий ствол общих сонных артерий; 3 - левая подключичная артерия; 4- aberrантная правая подключичная артерия; 5 - правая общая сонная артерия; 6- левая общая сонная артерия. Б - аксиальная проекция. Стрелками обозначены анатомические структуры: 1 – просвет трахеи; 2 – просвет пищевода; 3 – aberrантная правая подключичная артерия; 4- дуга аорты

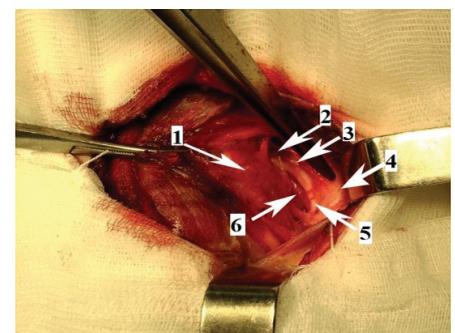
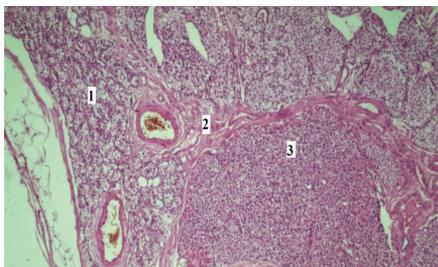


Рис. 3. Интраоперационная фотография. Стрелками обозначены анатомические структуры: 1 – правая доля щитовидной железы; 2- нижний край аденомы правой верхней околощитовидной железы; 3- правый невозвратный гортанный нерв; 4- правая общая сонная артерия; 5- правый блуждающий нерв; 6 - верхний край аденомы правой верхней околощитовидной артерии

добавочная артерия, расположенная глубже общей сонной артерии. Также был обнаружен невозвратный правый нижний гортанный нерв, отходящий от блуждающего нерва на шее, на уровне верхнего полюса щитовидной железы (рис.3).

Дорсально по отношению к правому НВГН на уровне средней трети правой доли щитовидной железы найдена инкапсулированная правая верхняя паращитовидная железа размерами 1,5x1,0x1,0 см темно-коричневого цвета. Вентрально по отношению к правому НВГН на уровне нижней трети правой доли щитовидной железы каудальнее нижнего полюса правой доли щитовидной железы была найдена левая нижняя околощитовидная железа 0,6x0,3x0,2 см серо-желтого цвета, визуальнo не измененная. Произведена мобилизация и удаление правой верхней ОЩЖ и биопсия 1/3 правой нижней ОЩЖ с целью гистологического контроля. Динамика уровня интраоперационного мониторинга интактного ПТГ была такова: до кожного разреза – 129 пг/мл, на момент мобилизации правой верхней паращитовидной железы – 192, спустя 10 мин после удаления правой верхней паращитовидной железы - 36,3пг/мл. Интраоперационная проба по критерию Miami – положительная.

Согласно проведенному гистологическому исследованию, правая верхняя околощитовидная железа пред-



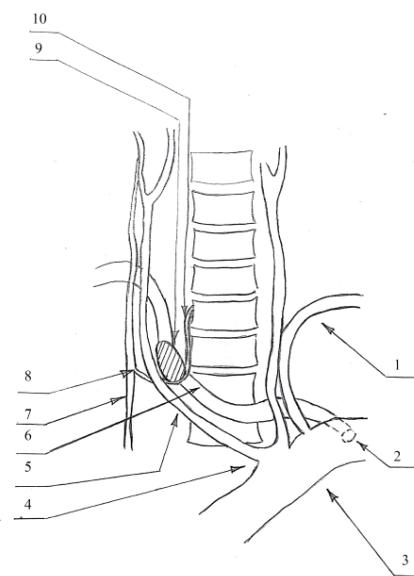
**Рис. 4.** Микрофотография операционного материала. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10x0,25. Ткань правой верхней околощитовидной железы. Участок неизменной ткани со светлыми главными клетками (1), участок соединительнотканной капсулы (2), участок ткани аденомы из главных темных клеток (3).

ставлена аденомой из темных главных клеток. Она имела собственную капсулу и участок неизменной ткани околощитовидной железы из светлых главных клеток по периферии (рис.4). На срезах биопсии 1/3 части правой нижней околощитовидной железы была ткань ОЩЖ нормального строения.

В послеоперационном периоде проведена ларингоскопия - установлена нормальная подвижность голосовых складок. На 1-е сут после операции уровень паратормона составил 32,6 пг/мл. Определен общий кальций крови: 05.03.2020 - 2,26 ммоль/л (альбумин 48 г/л), 06.03.2020 - 2,54 ммоль/л (альбумин 44 г/л). На 2-е сут удален дренаж. Швы сняты на 7-е сут, заживление первичным натяжением. Пациент выписан под наблюдение амбулаторного хирурга и эндокринолога.

**Обсуждение.** Согласно данным мета-анализа 2017 г. [9], распространенность НВГН справа составляет 0,7%, причём в 86% данная анатомическая особенность ассоциируется с aberrантной подключичной артерией. В другом исследовании говорится о сочетании НВГН с arteria lusoria в 97,7% случаев [6]. Высокий процент сочетания НВГН с aberrантной правой подключичной артерией влечет за собой высокий риск интраоперационного повреждения гортанного нерва. Были рассмотрены варианты дооперационной диагностики НВГН. УЗИ оказался простым, неинвазивным, экономически выгодным методом диагностики НВГН с чувствительностью 99-100% и специфичностью 41-100% [7]. МСКТ является опосредованным методом диагностики НВГН посредством обнаружения aberrантной правой подключичной артерии [13]. В большинстве случаев ассоциация НВГН с aberrантной подключичной артерией устанавливается ретроспективно в послеоперационном периоде после целенаправленного обнаружения аномалии гортанного нерва на операции [1]. В представленном клиническом наблюдении методы диагностического изображения (МРТ, МСКТ) использованы с целью поиска аденомы и исключения множественного характера поражения ОЩЖ (в связи с негативным результатом сцинтиграфии). Необходимо отметить, что МРТ выполнено до МСКТ по техническим причинам, а не в силу предпочтения этого метода. Сосудистая аномалия стала случайной находкой, которая сыграла существенную роль в планировании хода выполнения операции. В результате дооперационной оценки анатомических особенностей пациента (рис.5) интраоперационная травма и время поиска НВГН и ОЩЖ были минимальными.

**Заключение.** Высокая частота ассоциации aberrантной правой подключичной артерии с невозвратным гортанным нервом и высокий риск его



**Рис. 5.** Сосудистая архитектура ветвей дуги аорты во взаимоотношении с правой верхней околощитовидной железой и правым невозвратным гортанным нервом. Стрелками обозначены анатомические структуры: 1 – левая подключичная артерия; 2- устье aberrантной правой подключичной артерии; 3- дуга аорты; 4- общее устье общих сонных артерий; 5- левая общая сонная артерия; 6- aberrантная правая подключичная артерия; 7- правый блуждающий нерв; 8,10 – правый невозвратный гортанный нерв; 9 – правая верхняя околощитовидная железа

интраоперационного повреждения объясняют высокую значимость этой аномалии в хирургии околощитовидных желез. Учитывая низкий процент встречаемости этого анатомического варианта в популяции рутинный предоперационный поиск экономически нецелесообразен. При планировании оперативного вмешательства по поводу первичного гиперпаратиреоза считаем необходимым использовать все возможные методы визуализации околощитовидных желез, в том числе МСКТ-ангиографию и МРТ, с целью исключения возможного множественного поражения. В описанном клиническом случае данный подход позволил на дооперационном периоде диагностировать aberrантную правую подключичную артерию и предположить ассоциацию с невозвратным правым гортанным нервом. Предположение подтвердилось интраоперационно и помогло избежать травмы гортанного нерва.

## Литература

1. Галушко Д.А. Клиническая анатомия и особенности невозвратного гортанного нерва

в хирургии щитовидной железы. Клинический случай /Д.А.Галушко, А.Г. Асмарян, М.А. Пасько // Клиническая и экспериментальная тиреодология. -2016.- Т. 12.- №3. -С.31-36. DOI: 10.14341/ket2016331-36

Galushko DA, Asmaryan HG, Pasko MA. Clinical anatomy and features non-recurrent inferior laryngeal nerve in thyroid surgery. Case report. Clinical and experimental thyroidology. 2016;12(3): 31-36. (In Russ.)DOI: 10.14341/ket2016331-36

2. Дооперационная диагностика артерии люзория в хирургии доброкачественного заболевания щитовидной железы/ Е.А. Ильичева, А.В. Жаркая, Д.А. Булгатов [и др.] // Сибирский медицинский журнал.-2018.-Т.154.-№3.-С.25-29. DOI: 10.1002/ca.22905.

Ilicheva EA, Zharkaya AV, Bulgatov DA, et al. Preoperative diagnosis arteria lusoria in thyroid surgery. Sibirskij medicinskij zhurnal.2018;154(3):25-9. (In Russ.)DOI: 10.1002/ca.22905.

3. Сыромятников Д.Д. Анатомические варианты и клинические проявления врожденной аномалии развития подключичных артерий в зависимости от возраста пациента /Д.Д.Сыромятников, Н.А. Гидаспов, В.С. Аракелян // Детские болезни сердца и сосудов.-2016.-Т.13.-№2.-С.96-99. [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_26453636\\_31153848.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26453636_31153848.pdf)

Syromyatnikov D.D., Gidasпов N.A., Arakelyan V.S. Anatomical options and clinical manifestations of congenital malformations of the connected arteries depending on the age of the patient.

Detskie bolezni serdca i sosudov. 2016; 13 (2): 96-9. (In Russ.) [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_26453636\\_31153848.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26453636_31153848.pdf)

4. Adachi B. Das Arterien system der Japener. Tokyo, Japan: Kenkyusha Press; 1928.

5. Asherson N, Bayford D. His syndrome and sign of dysphagia lusoria. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1979; 61: 63–7.

6. Bakalinis E, Makris I, Demesticha T, et al. Non-Recurrent Laryngeal Nerve and Concurrent Vascular Variants: A Review. Acta Med. Acad. 2018; 47:186–192. DOI: 10.5644/ama2006-124.230.

7. Citton M, Viel G, Iacobone M. Neck ultrasonography for detection of non-recurrent laryngeal nerve, Gland Surg.2016; 5: 583–590. DOI: 10.21037/gs.2016.11.07

8. Henry JF. The nonrecurrent inferior laryngeal nerve: review of 33 cases, including two on the left side. Surgery. 1988; 104: 977–984.

9. Henry BM, Sanna S, Graves MJ, et al.The Non-Recurrent Laryngeal Nerve: a meta-analysis and clinical considerations. PeerJ. 2017; 21(5): 3012. DOI: 10.7717/peerj.3012.

10. Levitt B., Richter J.E. Review Dysphagia lusoria: a comprehensive review. Dis. Esophagus. 2007; 20 (6): 455–60. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00787.x

11. Mahmodlou R, Aghasi MR, Sepehrvand N. Identifying the non-recurrent laryngeal nerve: preventing amaj or risk of morbidity during thyroidectomy. IntJPrevMed. 2013; 4(2):237-40.

12. Natsis, K., Didagelos, M., Gkiouliava, A. et

al. The aberrant right subclavian artery: cadaveric study and literature review. SurgRadiolAnat. 2017; 39: 559–565. DOI: 10.1007/s00276-016-1796-5.

13. Niu ZX, Zhang H, Chen LQ, et al. Preoperative computed tomography diagnosis of non-recurrent laryngeal nerve in patients with esophageal carcinoma. Thorac. Cancer. 2017; 8: 46–50. DOI:10.1111/1759-7714.12409.

14. Polednak AP. Prevalence of the aberrant right subclavian artery reported in a published systematic review of cadaveric studies: The impact of an outlier. Clin Anat. 2017; 30(8): 1024-1028. DOI: 10.1002/ca.22905

15. Saito T, Tamatsukuri Y, Hitosugi T. Three cases of retroesophageal right subclavian artery. J. Nip. Med. School. 2005; 72 (6): 375–82. DOI: 10.1272/jnms.72.375

16. Stedman GW. A Singular Distribution of Some of the Nerves and Arteries in the Neck, and the Top of the Thorax. Edinburgh Med. Surg. 1823; 19:564–565. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30331771> (accessed April 6, 2020).

17. Toniato A, Mazzarotto R, Piotto A, et al. Identification of the nonrecurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: 20-year experience. WorldJSurg. 2004; 28(7):659- 6. DOI: 10.1007/s00268-004-7197-7

18. Williams GD, Aff HM, Schmeckeber M, et al. Variations in the arrangement of the branches arising from the aortic arch in the American whites and negroes. Anat. Rec. 1932; 54: 247–251. DOI: 10.1002/ar.1090540211

И.В. Крестьяшин, А.Ю. Разумовский, В.М. Крестьяшин, И.И. Кужеливский

## ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ДЕФОРМАЦИИ СТОП У ДЕТЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.11

УДК 617.586/588-007.24-053.1-053.2

С целью оценки эффективности лечения деформаций стоп у детей в амбулаторных и стационарных условиях в период с 2015 по 2020 г. проведено обследование и лечение детей на клинической базе ГБУЗ г. Москвы ДГКБ им. Н.Ф. Филатова. Результаты исследования показали, что у всех детей после комплексной оценки и сочетания консервативных и оперативных методик коррекции врожденная деформация стопы была полностью устранена. Для достижения полной эффективной коррекции pes equino-varus необходимо тщательное соблюдение процедуры Понсети. Эффективным является раннее начало коррекции деформаций.

**Ключевые слова:** косолапость, приведенная стопа, вертикальный таран, врожденная деформация стоп, процедура Понсети, pes equino-varus, metatarsus varus, vertical talus, pes varus, pes planovalgus, pes cavus.

Foot deformations in children with no proper correction are often accompanied by pain, functional changes and high risk of developing disability, which determines the high social significance of the nosology. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of treatment of children's foot deformations in outpatient and inpatient settings. In the period from 2015 to 2020 109 children were examined and treated at the clinical base of the Moscow City Children's Clinical Hospital named after N.F. Filatov. The results of the study showed that in all children after the comprehensive assessment and the combination of conservative and operative correction techniques, there was complete elimination of congenital foot deformation. To achieve the complete and effective res equino-varus correction, the Ponseti procedure must be carefully followed. The early detection and correction of foot deformation is effective.

**Keywords:** clubfoot, adducted foot, vertical ram, congenital foot deformation, Ponseti procedure, pes equino-varus, metatarsus varus, vertical talus, pes varus, pes planovalgus, pes cavus.

**КРЕСТЬЯШИН Илья Владимирович** – к.м.н., доцент РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач детский хирург ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, [krest\\_xirurg@mail.ru](mailto:krest_xirurg@mail.ru); **РАЗУМОВСКИЙ Александр Юрьевич** – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой РНИМУ им. Н.И. Пирогова, зав. отделением ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова; **КРЕСТЬЯШИН Владимир Михайлович** – д.м.н., проф., проф. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач детский хирург ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова; **КУЖЕЛИВСКИЙ Иван Иванович** – д.м.н., доцент, доцент СибГМУ.

**Введение.** Патология стопы врожденной этиологии представлена такими нозологиями, как Pes equino-varus (косолапость), metatarsus varus (приведенная стопа), vertical talus (вертикальный таран), pes varus (варусная стопа), pes planovalgus (плоская стопа), pes cavus (полая стопа). Согласно МКБ-10 код Q66.5, эпидемиология pes equino-varus составляет 1 на 1000

новорожденных [4], тогда как vertical talus и metatarsus varus встречаются достаточно редко [3, 8].

Перечисленные нозологии сопровождаются выраженным болевым синдромом, функциональным изменением стопы, что вынуждает больного использовать ортопедическую обувь. При отсутствии должной хирургической коррекции высок риск инвалидизации

зации. Функциональные нарушения влияют на качество жизни больного и определяют высокую социальную значимость перечисленных нозологий [5].

На сегодняшний день существует ряд классификаций врожденной патологии стоп. Согласно классификации Зацепина – Бома, выделяют две клинические формы Pes equino-varus: типичную и нетипичную [6]. Исходя из доступной нам литературы, на типичный тип деформации приходится 80% случаев. Данный вид деформации хорошо поддается таким методам лечения, как бинтование и гипсование.

Также различают три типа вовлечения мягкотканного компонента - мягкотканый и костный (ригидный). Принадлежность к тому или иному типу патологии различают и по возможности и эффективности консервативного способа лечения. В литературе описан ряд мягкотканых типов деформации, как наиболее часто встречающихся [1].

**Цель** исследования – улучшение результатов лечения pes equino-varus с использованием процедуры Понсети, а также с коррекцией vertical talus по Доббсу у детей в сочетании с массажем, физиотерапией и ЛФК.

**Материал и методы исследования.** В период с 2015 по 2020 г. на клинической базе ГБУЗ г. Москвы ДГКБ им. Н.Ф. Филатова проведено двойное проспективное когортное исследование. Было отобрано 106 детей с врожденными деформациями стоп для лечения предложенными способами.

При обследовании у 102 детей (93,6%) была диагностирована типичная и у 7 (6,4%) атипичная форма pes equino-varus. Мягкотканная форма встречалась в 51,4% случаев (у 56 детей), костная форма - в 48,6% (53 ребенка). В 22,0% случаев мы встречали левосторонний тип деформации (24 ребенка), в 18,3% - правосторонний (20) и в 59,6% случаев (65 детей) двустороннее поражение.

По возрасту, в котором была выявлена деформация, больные распределились следующим образом. В 73,4% случаев деформация диагностировалась до 3 мес. (80 детей), в 6,4% - с 3 до 6 мес. (7 детей), в 20,2% случаев - в возрасте старше 6 мес. (22 ребенка). Средние сроки старта клинического наблюдения составили 1,0 (1,0; 3,5) мес. Средние сроки старта лечения составили 1,0 (1,0; 4,0) мес. Средние сроки выполнения оперативного вмешательства составили 3,0 (2,0; 4,25) мес.

Хирургическая коррекция проводилась в 100% случаев (91 ребенок) при

pes equino-varus и в 50% случаев (3 ребенка) при vertical talus. Metatarsus varus в 100% случаев подвергался консервативному лечению. Оперативное лечение проведено 94 детям (выполнена ахиллотомия у 91 ребенка с pes equino-varus и у 3 с vertical talus).

У всех детей с pes equino-varus и у 11 (91,7%) из 12 детей с metatarsus varus использовали процедуру Понсети. Это консервативная техника гипсования врожденной косолапости, которая заключается в поэтапном выведении всех компонентов деформации в положение коррекции, основанная на биомеханике голеностопного сустава и дополняемая чрезкожной ахиллотомией.

У всех детей с vertical talus была применена техника по Доббсу. Это консервативная техника гипсования врожденной эквинувальгусной деформации стоп, также заключающаяся в поэтапном выведении всех компонентов деформации в положение коррекции, основанная на биомеханике голеностопного сустава, дополняемая чрезкожной ахиллотомией и, в некоторых случаях, фиксацией первого луча стопы спицей Киршнера.

Комплексное лечение детей с metatarsus varus включало процедуры массажа. Также у 5 детей из 6 (83,3%) с vertical talus применяли массаж. Детям с pes equino-varus процедуры массажа не проводились. Курсы физиотерапевтических процедур применялись в 16,7% случаев у детей с metatarsus varus (2 из 12). Комплексные занятия лечебной физкультурой при metatarsus varus проводились в 70,3% случаев (64 ребенка из 91) и в 33,3% случаев при vertical talus (4 из 6). Дети с pes equino-varus комплексные занятия лечебной физкультурой не получали.

**Результаты исследования.** Критериями эффективности проведенного лечения являлись: пустота пятки, степень ригидности кавуса, оценка медиальной складки, форма изгиба латерального свода стопы, эквинус стопы и степень дорсифлексии. Изменения стопы определяли по классификации Пирани:

Состояние заднего отдела стопы, по Пирани, до коррекции имело более выраженные статистические различия, чем после коррекции (согласно критерию Уилкоксона = -8,955,  $p < 0,001$ ).

Ригидность кавуса до коррекции имела более выраженные статистические различия, чем после коррекции (по критерию Уилкоксона = -9,125;  $p < 0,001$ ).

Оценка медиальной складки стопы

до коррекции имела более выраженные статистические различия, чем после коррекции (по критерию Уилкоксона = -9,105;  $p < 0,001$ ).

Изгиб наружного края стопы до коррекции имел более выраженные статистические различия, чем после коррекции (по критерию Уилкоксона = -9,364;  $p < 0,001$ ).

Эквинус стопы до коррекции имел более выраженные статистические различия, чем после коррекции (по критерию Уилкоксона = -8,879;  $p < 0,001$ );

Оценка задней складки пятки до коррекции имела более выраженные статистические различия, чем после коррекции (по критерию Уилкоксона = -8,791;  $p < 0,001$ ).

Общее количество баллов согласно критериям Пирани до коррекции составило 4,5 (3,0; 6,0), после коррекции 0 (0;0). Полученные различия статистически значимы (использовали дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок,  $p < 0,001$ ).

В нашем исследовании 61 больной получал амбулаторное хирургическое лечение и 45 - стационарное ( $n = 106$ ).

**Результаты амбулаторного хирургического лечения.** Изменения стопы по классификации Пирани распределились следующим образом:

Пустота пятки до коррекции имела статистически значимые различия, чем после коррекции (критерий Уилкоксона = -6,705,  $p < 0,001$ , 1,0 (0,5;1,0) до коррекции против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);

Ригидность кавуса до коррекции имела более выраженные статистические различия, чем после коррекции (критерий Уилкоксона = -6,628;  $p < 0,001$ , 1,0 (0,5, 1,0) до коррекции против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);

Оценка медиальной складки стопы до коррекции имела более выраженные статистические различия, чем после коррекции (критерий Уилкоксона = -6,628;  $p < 0,001$ , 1,0 (0,5, 1,0) до коррекции против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);

Изгиб наружного края стопы до коррекции имел более выраженные статистические различия, чем после коррекции (критерий Уилкоксона = -6,683;  $p < 0,001$ , 1,0 (0,5, 1,0) до коррекции против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);

Эквинус стопы до коррекции имел более выраженные статистические различия, чем после коррекции (критерий Уилкоксона = -6,753;  $p < 0,001$ , 1,0 (0,5, 1,0) до коррекции против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции);

Оценка задней складки пятки до коррекции имела более выраженные

статистические различия, чем после коррекции (критерий Уилкоксона = -6,662;  $p < 0,001$ , 1,0 (0,5, 1,0) до коррекции против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции).

Таким образом общий балл, по классификации Пирани, до коррекции составил 5,0 (4,0; 6,0), после коррекции 0 (0;0). Полученные различия статистически значимы (использовали дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок,  $p < 0,001$ ).

**Результаты стационарного хирургического лечения.** Изменения стопы по классификации Пирани распределены следующим образом:

Пустота пятки до коррекции имела более выраженные статистические различия, чем после коррекции (критерий Уилкоксона = -5,665,  $p < 0,001$ , 1,0 (0,5;1,0) до коррекции против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции).

Ригидность кавуса до коррекции имела более выраженные статистические различия, чем после коррекции (критерий Уилкоксона = -5,557;  $p < 0,001$ , 1,0 (0,5, 1,0) до коррекции против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции).

Оценка медиальной складки стопы до коррекции имела более выраженные статистические различия, чем после коррекции (критерий Уилкоксона = -5,516;  $p < 0,001$ , 1,0 (0,5, 1,0) до коррекции против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции).

Изгиб наружного края стопы до коррекции имел более выраженные статистические различия, чем после коррекции (критерий Уилкоксона = -5,631;  $p < 0,001$ , 1,0 (0,5, 1,0) до коррекции против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции).

Эквинус стопы до коррекции имел более выраженные статистические различия, чем после коррекции (критерий Уилкоксона = -5,674;  $p < 0,001$ , 1,0 (0,5, 1,0) до коррекции против 0,0 (0,0; 0,0) после коррекции).

Оценка задней складки пятки до коррекции имела более выраженные статистические различия, чем после коррекции (критерий Уилкоксона = -5,631;  $p < 0,001$ , 1,0 (0,5, 1,0) до лечения против 0,0 (0,0; 0,0) после лечения).

Таким образом общий балл, по классификации Пирани, до коррекции составил 5,5 (4,0; 6,0), после коррекции 0 (0;0). Различия статистически достоверны (двухфакторный анализ Фридмана для связанных выборок,  $p < 0,001$ ).

**Сравнение групп стационарного и амбулаторного лечения.** До лечения группы стационарного и амбулаторного лечения были сопоставимы по

всем критериям классификации Пирани:

1) по пустоте пятки (критерий Манна-Уитни,  $p = 0,466$ );

2) по ригидности кавуса (критерий Манна-Уитни,  $p = 0,611$ );

3) по медиальной складке стопы (критерий Манна-Уитни,  $p = 0,986$ );

4) по изгибу наружного края стопы (критерий Манна-Уитни,  $p = 0,978$ );

5) по эквинусу стопы (критерий Манна-Уитни,  $p = 0,663$ );

6) по задней складке пятки (критерий Манна-Уитни,  $p = 0,671$ ).

Исходя из критериев эффективности лечения согласно классификации Пирани, можно сопоставить клинические группы сравнения по степени достигнутой дорсифлексии.

Достигнутая дорсифлексия больше 15 градусов наблюдалась в 57 случаях хирургического лечения (83,6%) в амбулаторных условиях и в 39 случаях (86,6%) хирургического лечения в стационарных условиях (таблица ).

**Достигнутая дорсифлексия в группах сравнения**

			Группа сравнения	
			амбулаторная n=61	стационарная n=45
Дорсифлексия	<15°	Кол-во, чел.	4	6
		Частота, %	6,4	3,4
	> 15°	Кол-во, чел.	57	39
		Частота, %	83,6	86,6

Из приведенной таблицы следует, что различия между группами статистически незначимы (точный критерий Фишера, точная значимость (2-сторонняя) = 0,139). Также группы сравнимы между собой по соотношению достигнутой дорсифлексии (критерий Манна-Уитни,  $p = 0,917$ ).

**Неблагоприятные исходы стационарного и амбулаторного лечения.**

После оперативной коррекции в условиях стационара 1 ребенку потребовалось проведение повторного оперативного вмешательства по причине рецидива (была дополнительно проведена ахиллотомия). Исходя из нашего опыта и изученной нами литературы, ранее выявление рецидивов патологии – это залог успешного устранения вторичной деформации. Причиной вторичной деформации чаще всего является нарушение правил использования реабилитационных корректоров, брейсов и ортопедической обуви после завершения основного этапа оперативной коррекции. Рецидив, как правило, выявляется в период интенсивного роста стопы - до 10-13-летнего

возраста. Поэтому в начале подросткового периода такие дети должны регулярно наблюдаться ортопедом [10].

В 9,1% амбулаторных случаев (у 5 детей из 55) у детей наблюдались ограничения объема движений в дистальной части голени, тогда как это же осложнение в стационаре наблюдалось в 2,6% (у 1 из 39 детей). В сравниваемых группах статистически значимых различий не имелось (критерий Фишера, точная значимость (2-сторонняя) = 0,395).

Таким образом, и амбулаторный, и стационарный варианты лечения детей с патологией стопы одинаково достоверно влияли на оценочные критерии эффективности лечения. В 100% случаев оперативной коррекции были достигнуты удовлетворительные результаты. При выборе способа лечения (амбулаторный или стационарный) принципиальными критериями необходимо считать не только степень социальной адаптации больного, но и

экономические факторы, т.к. клиническая эффективность данных подходов лечения была одинакова.

**Обсуждение.** В современной детской ортопедической практике коррекция *pes equino-varus* по способу Понсети является «золотым стандартом» лечения. Для достижения полной успешной коррекции *pes equino-varus* с предупреждением рецидивов или других деформаций необходимо тщательное соблюдение протокола Понсети. Изначально процедура Понсети применялась только у детей до двух лет, однако современные исследования по результатам коррекции *pes equino-varus* уже сосредоточены на более старших возрастных группах детей [9].

Полученные нами результаты исследования согласуются с данными, полученными другими авторами. Процедура Понсети в 94-96% случаев успешна и безрецидивна [7].

Мы считаем, что наиболее предпочтительным возрастом для коррекции деформации является ранний возраст и придерживаемся позиции о необходимости раннего начала коррекции

деформаций (сразу после постановки диагноза). Исходя из изученной доступной нам литературы, позднее начало лечения прямо пропорционально частоте рецидивов и длительности лечения [2].

**Заключение.** Исходя из полученных данных, для предупреждения рецидивов и обеспечения полной коррекции деформации мы рекомендуем лечить *res equino-vagus* как можно раньше после рождения (3-5 мес.). Для предупреждения рецидивов необходимо строгое соблюдение протокола Понсети.

Консервативная коррекция vertical talus в комплексе с малоинвазивными оперативными техниками позволяет предупредить развитие осложнений, наблюдавшихся ранее при выполнении обширных хирургических процедур.

Используемый нами способ коррекции по Доббсу более прост и эффективен у детей раннего возраста. Наши данные согласуются с сообщениями о превосходных результатах других авторов. Способ коррекции по Доббсу является менее инвазивным, он позволяет избежать рисков, связанных с более обширными операциями [11].

Нами не было выявлено достовер-

ных отличий по выбору амбулаторного или стационарного способа лечения. Учитывая экономический фактор, в условиях статистически достоверных одинаковых клинических исходов амбулаторный режим лечения наиболее предпочтителен.

### Литература

1. Чочиев Г.М. Комплексная реабилитация больных с косолапостью с применением французского функционального метода ГУЗ ВО НПЦ специализированных видов медицинской помощи, г. Владимир/ Чочиев Г.М., Алборов О.И., Ганкин А.В. // Вестник российской гильдии протезистов-ортопедов. - СПб, 2010. - №3(41). - С.-97.
2. Chochiev G.M. Complex rehabilitation of patients with clubfoot using the French functional method of the GUZ method IN the SPC of specialized types of medical care Vladimir/ Chochiev G.M., Alborov O.I., Gankin A.V. // Bulletin of the Russian Guild of prosthetics and orthopedists St. PETERSBURG, no. 3 (41) 2010 P. - 97
3. Abdelgawad AA, Lehman WB, Van Bosse HJ [et all.] Treatment of idiopathic clubfoot using the Ponseti method: minimum 2-year follow-up. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*. 2007;16(2):98-105
4. Alderman BW, Takahashi ER, LeMier MK. Risk indicators for talipes equinovarus in Washington State, 1987-1989. *Epidemiology* 1991; 2: 289-292.
5. Ansar A, Rahman AE, Romero L. [et all.] Systematic review and meta-analysis of glob-

al birth prevalence of clubfoot: a study protocol. *BMJ Open*. 2018 Mar 6;8(3):e019246. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019246.

5. Dodge LD, Ashley RK, Gilbert RJ. Treatment of the congenital vertical talus: a retrospective review of 36 feet with long-term follow-up. *Foot Ankle*. 1987;7(6):326-332. doi: 10.1177/107110078700700602.

6. Ikeda K. Conservative treatment of idiopathic clubfoot.// *J Pediatr Orthop*. 1992 Mar-Apr;12(2):217-23.

7. Pavone V, Testa G, Costarella L [et all.] Congenital idiopathic talipes equinovarus: an evaluation in infants treated by the Ponseti method. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(19):2675-9

8. Sanzarello I, Nanni M, Perna F. [et all.] One-stage release by double surgical approach for neglected congenital vertical talus: results in a series of walking children in Tanzania. *J Pediatr Orthop B*. 2019 Nov;28(6):586-590. doi: 10.1097/BPB.0000000000000657.

9. Spiegel DA. CORR Insights(@): Results of Clubfoot Management Using the Ponseti Method: Do the Details Matter? A Systematic Review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2014;472(5):1617-8. doi: 10.1007/s11999-014-3522-0

10. Thomas HM, Sangiorgio SN, Ebramzadeh E, Zions LE. Relapse Rates in Patients with Clubfoot Treated Using the Ponseti Method Increase with Time: A Systematic Review. *JBJS Rev*. 2019 May;7(5):e6. doi: 10.2106/JBJS.RVW.18.00124.

11. Wright J, Coggings D, Maizen C, Ramachandran M. Reverse Ponseti-type treatment for children with congenital vertical talus: comparison between idiopathic and teratological patients. *Bone Joint J*. 2014;96-B(2):274-278. doi: 10.1302/0301-620X.96B2.32992.

## В.Г. Пшенникова, Ф.М. Терютин, Н.А. Барашков, С.К. Кононова, А.В. Соловьев, Г.П. Романов, С.А. Федорова КЛИНИКО-АУДИОЛОГИЧЕСКИЙ И ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ НАРУШЕНИЯ СЛУХА В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

DOI 10.25789/УМЖ.2020.72.12

УДК 575.224.22; 616.28-008

В статье впервые представлены результаты клинико-аудиологического и генеалогического анализа случаев нарушений слуха в Республике Бурятия. В результате клинико-аудиологического анализа выборки исследуемых у большинства была установлена двусторонняя глухота по сенсоневральному типу, у остальных - двусторонняя тугоухость различной степени тяжести. Сегрегационный анализ, проведенный в бурятских и русских семьях, позволил предположить наследственный характер случаев нарушения слуха, сегрегирующих по аутосомно-рецессивному типу наследования только в русских семьях.

**Ключевые слова:** клинико-аудиологический анализ, клинико-генеалогический анализ, наследственная отягощенность, нарушение слуха, Республика Бурятия

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** - к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., pshennikovavera@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6866-9462; **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** - к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0002-8659-0886; **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** - к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., ORCID: 0000-0002-6984-7934; **КОНОНОВА Сардана Кононовна** - к.б.н., с.н.с. ORCID: 0000-0002-2143-0021.

Северо-Восточный федеральный унт-т им. М.К. Аммосова: **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** - к.б.н., н.с., ORCID: 0000-0003-0914-3609; **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** - н.с., ORCID: 0000-0002-2936-5818; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** - д.б.н., зав. науч.-исслед. лаб., ORCID: 0000-0002-6952-3868.

In this paper we present for the first time the results of the clinical-audiological and genealogical analysis of cases of hearing impairment in the Republic of Buryatia. As a result of the clinical-audiological analysis of the survey sample, the majority of individuals had bilateral deafness of the sensorineural type, the rest had bilateral hearing loss of varying severity. The segregation analysis carried out in Buryat and Russian families made it possible to assume the hereditary nature of cases of hearing impairment, segregating according to an autosomal recessive type of inheritance only in Russian families.

**Keywords:** clinical-audiological analysis, clinical-genealogical analysis, hereditary burden, hearing impairment, Republic of Buryatia.

**Введение.** Для большинства наследственных заболеваний, связанных с органами слуха, идентифици-

ровано большое число генов со значительным разнообразием мутаций, обуславливающих их развитие [6,

9-11; 13, 14, 18, 22, 25-29, 31], а также показаны региональные и этнические различия по спектру и частоте выявленных мутаций [3, 7, 15, 19-23, 30, 36]. Наследственные нарушения слуха генетически гетерогенны и проявляются с различной пенетрантностью, что требует особого подхода к разработке методов молекулярной диагностики генетически различных форм глухоты [12, 24]. В последнее время опубликовано значительное число работ по успешной идентификации (с использованием различных стратегий WES - экзомного секвенирования) генетических факторов, приводящих к потере слуха, и список генов, ассоциированных с потерей слуха, непрерывно расширяется (Hereditary Hearing loss Homepage: <http://hereditaryhearingloss.org>). Для поиска молекулярно-генетических причин редких форм глухоты у человека на первом этапе исследований необходим тщательный клинико-генеалогический анализ семей глухих с большими родословными.

Известно, что накопление какого-либо редкого генетического заболевания вследствие эффекта основателя может происходить в малочисленных изолированных популяциях человека. Большая часть генов, ассоциированных с тем или иным редким генетическим заболеванием, в том числе связанных с нарушениями слуха, впервые были идентифицированы в семьях с большими разветвленными родословными, с многочисленными пораженными индивидами в изолированных популяциях с высоким индексом эндогамии (евреи-ашкенази, финны, саамы, а также инбредные семьи из стран Ближнего Востока и Южной Азии) [4, 8, 11]. В таких популяциях высока вероятность выявления новых генов мутационных заболеваний человека. В России изучение фундаментальных основ редких (моногенных) болезней человека возможно осуществить на примере эндогамных популяций народов Кавказа, Волго-Уральского региона, Сибири и коренных малочисленных народов Севера.

Вследствие этого особенно актуальны исследования врожденных форм глухоты (как одной из наиболее частых мутационных болезней человека) в малоизученных регионах мира, таких как территория Сибири. Ранее по вкладу мутаций гена GJB2 (Cx26) среди выборок пациентов с нарушениями слуха из регионов Сибири подробно были охарактеризованы Республика Алтай [16], Республика Саха (Якутия) [5, 33] и Республика Тыва [2,

34, 37]. Изучение наследственной глухоты в Республике Бурятия является логическим продолжением исследований популяций Сибири, что позволяет закрыть множество «белых пятен», касающихся вопросов генетической эпидемиологии наследственных форм глухоты.

**Целью** настоящего исследования является проведение аудиологического и клинико-генеалогического анализа случаев нарушений слуха в Республике Бурятия, что будет являться основой для дальнейшего изучения молекулярно-генетической этиологии нарушений слуха у народов Восточной Сибири.

**Материалы и методы исследования.** В ходе экспедиционной работы в Республике Бурятия сотрудниками Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (г. Якутск) было проведено первичное обследование 165 (n=160 неродственных) глухих человек в г. Улан-Удэ. Из них лица мужского пола составили 41,2% (n=68), женского - 58,8% (n=97). Средний возраст - 48,7±14,9 года. Этнический состав выборки: буряты - 79 чел. (47,9%), русские - 76 (46,1) и представители других национальностей - 10 чел. (6%) (метисы (бурят/русский) - 2, монголы - 3, нанец - 1, немец - 1, узбек -1, чуваш -1, эвенк - 1) (табл. 1).

**Клинико-аудиологическое исследование.** С помощью опроса выясняли жалобы на состояние слуха, наличие отделяемого из уха, шума в ушах, головокружения. Для каждого пациента были выяснены: анамнез жизни, анамнез заболевания (включая перенесенные заболевания), аллергологический анамнез, сведения о травмах и/или операциях, применении ототок-

сических препаратов, контакт с производственным шумом. Отологический осмотр проводили с применением отоскопа KaWe Комбилайт по унифицированным алгоритмам. Полное аудиологическое обследование проводили с использованием тимпанометра и аудиометра «AA222» («Interacoustics», Дания). Пороги слышимости измеряли по воздушному проведению на частотах 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 кГц и по костному проведению на частотах 0,25, 0,5, 1,0, 4,0 кГц шагом 5,0 дБ. Степень потери слуха оценивали по порогам слышимости лучше слышащего уха в речевом диапазоне частот (РДЧ) по международной классификации, согласно которой I степень соответствует 26-40 дБ в РДЧ, II - 41-55, III - 56-70 и IV степень - 71-90 дБ, глухота >90 дБ.

**Клинико-генеалогический метод.** На каждого участника исследования была заполнена разработанная нами индивидуальная карта, включающая следующие сведения: фамилия, имя, отчество самого участника, а также его родителей; возраст; этническая принадлежность до трех поколений; место рождения и проживания; профессия. В индивидуальной карте были отражены сведения об основном ЛОР-диагнозе, вероятная причина потери слуха, возраст на момент начала потери слуха, наличие или отсутствие наследственной отягощенности и сопутствующих заболеваний. После сбора необходимой информации (семейного анамнеза) на каждого пробанды была составлена родословная для проведения клинико-генеалогического анализа.

Для подтверждения наследственного характера глухоты/тугоухости и

Таблица 1

Характеристика выборки исследуемых, n (%)

Выборка исследуемых	Количество родственных	Количество неродственных	Пол		Средний возраст	
			Мужчины	Женщины		
<b>Общая выборка</b>	165 (100)	160 (100)	68 (41,2)	97 (58,8)	48,7±14,9	
<b>Этническая принадлежность</b>	<b>Буряты</b>	79 (47,9)	74 (46,2)	31 (39,2)	48 (60,8)	44,2±13,9
	<b>Русские</b>	76 (46,1)	76 (47,6)	32 (42,1)	44 (57,9)	54,7±14,0
	<b>Другие*</b>	10 (6)	10 (6,2)	5 (50)	5 (50)	39,5±12,1

\* Представители других национальностей, а также потомки от межэтнических браков (метисы).

уточнения типа наследования был проведен сегрегационный анализ. Для учета возможных искажений, связанных с особенностями сбора материала (недостаточная информированность пробанда о близких/дальних родственниках и их здоровье), ожидаемую сегрегационную частоту (SF) рассчитывали с помощью пробандового метода [17, 32, 39]. Для расчетов были применены следующие формулы:

для расчета вероятности регистрации признака в семьях:

$$\pi = \sum n / \sum r, \quad (1)$$

где  $\pi$  - вероятность регистрации,  $n$  - число всех пробандов во всех sibствах,  $r$  - число пораженных во всех sibствах;

для расчета ожидаемой сегрегационной частоты признака в семьях:

$$SF = \sum r - n / \sum s - n, \quad (2)$$

где SF - ожидаемая сегрегационная частота,  $r$  - число пораженных во всех sibствах,  $n$  - число всех пробандов во всех sibствах,  $s$  - общее число sibсов в sibствах;

для расчета стандартного отклонения:

$$\sigma = \sqrt{SF(1-SF) / \sum s - n}, \quad (3)$$

где  $\sigma$  - стандартное отклонение, SF - ожидаемая сегрегационная частота,  $s$  - общее число sibсов в sibствах,  $n$  - число всех пробандов во всех sibствах;

для проверки гипотезы о типе наследования:

$$t = SF_0 - SF / \sigma, \quad (4)$$

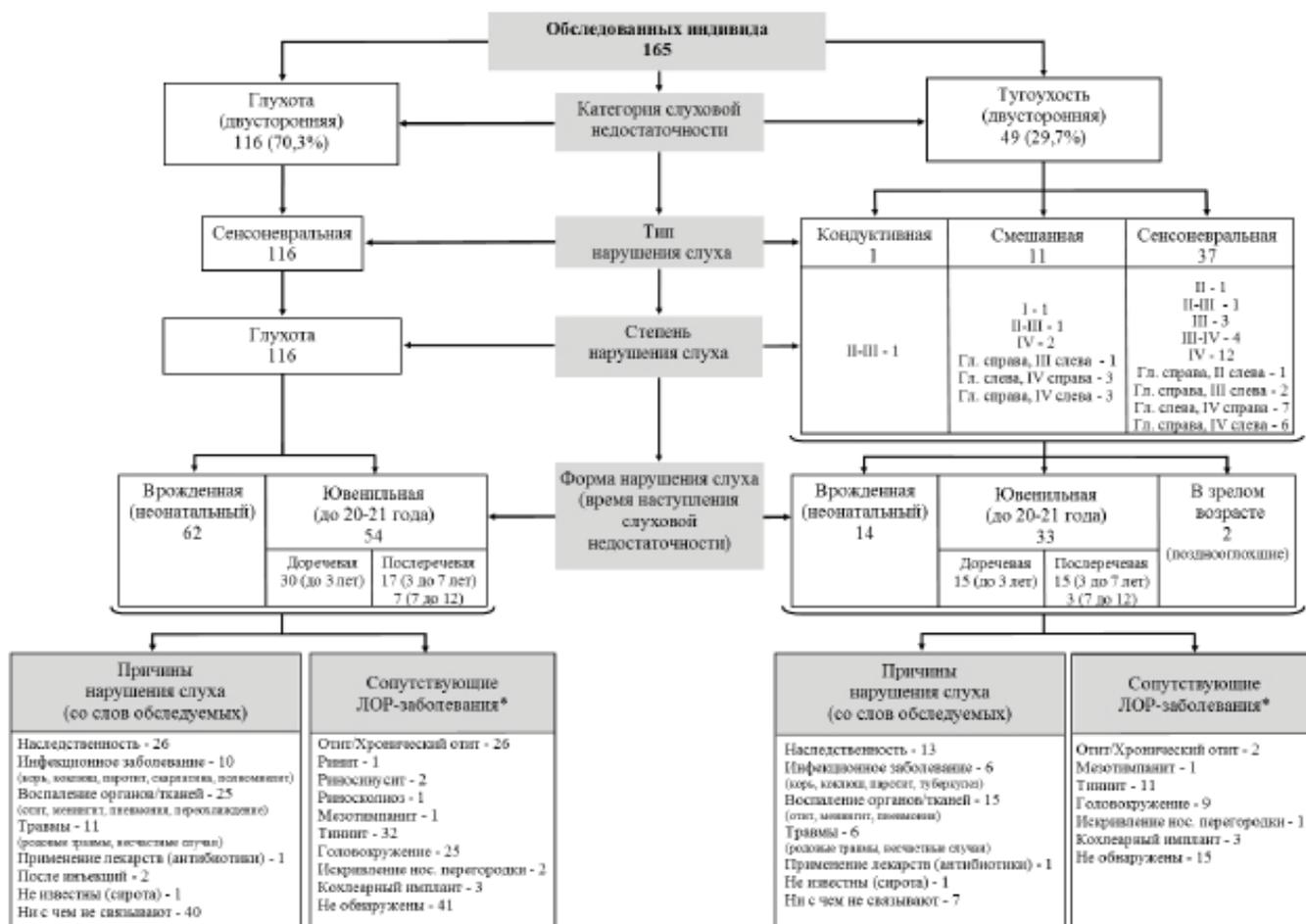
где  $t$  - t-критерий Стьюдента, SF<sub>0</sub> - теоретически ожидаемая сегрегационная частота, SF - ожидаемая сегрегационная частота,  $\sigma$  - стандартное отклонение.

**Этический контроль.** Обследования, предусмотренные рамками данной научно-исследовательской работы, проводились после информированного письменного согласия участников. Научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП в 2019 г. (г. Якутск, протокол №7 от 27 августа 2019 г.).

**Результаты и обсуждение.** По результатам клинко-аудиологического анализа выборка обследованных была подразделена на две группы - глухота и тугоухость различной степени тяжести, критерием разграничения которых

является разная степень потери слуха. Из 165 обследованных индивидов глухота была диагностирована у 116 (70,3%) чел., у остальных 49 (29,7%) индивидов – тугоухость (рисунок).

У всех 116 глухих индивидов была установлена двусторонняя стойкая потеря слуха по сенсоневральному типу. Из них 62 индивида считают, что потеря слуха у них с рождения/младенчества (врожденная). Доречевую форму потери слуха (период до формирования речи, до 2-3 лет) отмечают 30 чел., послеречевую или постлингвальную форму (после формирования речи) - 24, из которых 17 начали терять слух в дошкольном возрасте (от 3 до 7 лет), остальные 7 чел. - в школьном. Основными причинами нарушения слуха субъективно у себя считают: наследственность - 26 чел., перенесенные инфекционные заболевания - 10, перенесенные воспаления органов/тканей - 25, возможно полученные в детстве травмы - 11, возможно токсическое воздействие антибиотиков - 1, затруднились ответить - 1, ни с чем не связывают - 40 чел. Объективно, при отолитическом осмотре у большинства



Результаты клинко-аудиологического анализа. \*у одного индивида возможно несколько сопутствующих ЛОР-заболеваний

Таблица 2

Данные для сегрегационного анализа в бурятских семьях с признаками глухоты/тугоухости

Размер sibства	Число ядерных семей/ пробандов (n)	Число sibсов с пораженными детьми				Общее число детей		
		2	3	4	5	Пораженные (r)	Здоровые -	Всего (s)
2	3	3				6	3	6
3	2	2				4	2	6
4	2		2			6	2	8
6	3	1	1	1		9	9	18
7	2	1	1			5	9	14
8	4	3			1	11	21	32
10	1		1			3	7	10
Всего	17	10	5	1	1	44	53	94

Таблица 3

Данные для сегрегационного анализа в русских семьях с признаками глухоты/тугоухости

Размер sibства	Число ядерных семей/ пробандов (n)	Число sibсов с пораженными детьми		Общее число детей		
		2	3	Пораженные (r)	Здоровые -	Всего (s)
2	10	5		10	10	20
3	2	1	1	5	2	6
4	2	2		4	2	8
5	3	2	1	5	10	15
8	1	2		4	7	8
Всего	18	12	2	28	31	57

обследуемых среди сопутствующих ЛОР-заболеваний отмечаются: отиты - 26 чел., тинниты - 32, головокружение - 25 чел. (рисунок).

В группе обследованных с тугоухостью (n=49) у 37 индивидов было обнаружено двустороннее стойкое понижение слуха по сенсоневральному типу, у 11 - по смешанному (кондуктивный и сенсоневральный) и у 1 - по кондуктивному типу. Из них 14 индивидов имеют врожденную форму нарушения слуха, 33 - ювенильную (у 15 чел. - доречевая, у 18 - послеречевая) и 2 чел. заметили снижение слуха в зрелом возрасте. Субъективно, из основных причин нарушения слуха отмечают: наследственность - 13 чел., перенесенные инфекционные заболевания - 6, перенесенные воспаления органов/тканей - 15 чел. Среди сопутствующих

ЛОР-заболеваний у большинства обследуемых также отмечаются тинниты (n=11) и головокружение (n=9) (рисунок).

Для подтверждения наследственного характера глухоты/тугоухости и уточнения типа наследования был проведен сегрегационный анализ.

Эмпирические данные родословных 160 пробандов позволили нам предположить вероятность передачи заболевания по аутосомно-рецессивному типу, поскольку 97% (n=155) пробандов имели слышащих родителей, не предъявляющих жалобы на нарушение слуха. У остальных пробандов (3%, n=5), имеющих глухих родителей (поражены оба родителя у 3 пробандов, один - у 2), в роду имелись слышащие sibсы и/или близкие родственники. С учетом того, что глухота/туго-

ухость крайне гетерогенна и частота/вероятность проявления данных генов имеет отличия в этнических популяциях, сегрегационный анализ был проведен отдельно для бурятских и русских семей, в которых отмечалось наследование патологического признака среди родственников пробанда (повторные случаи передачи признака - отягощенные). В анализе учитывались только sibсы в каждой ядерной семье, без учета полусибсов и косвенно (со слов родственников) зарегистрированных пораженных. При проведении анализа из материала были исключены ядерные семьи с одним ребенком, а также единичные случаи в трех поколениях (неотягощенные), поскольку в данных семьях (оба родителя слышащие) проверить сегрегацию признака не представляется возможным. Таким образом, сегрегационный анализ был проведен в 17 бурятских (табл. 2) и 18 русских семьях (табл. 3) с двумя и более детьми со слышащими родителями. Как правило, для расчета сегрегационной частоты (SF) чаще всего применяют «пробандовый» метод Вайнберга [1, 38]. Сущность метода состоит в подсчете отношения суммарного количества пораженных sibсов (без пробандов) к общему количеству всех sibсов (без пробандов).

При установлении наследственного характера патологического признака (глухота/тугоухость) в бурятских семьях вероятность регистрации (π) признака (полнота вероятности) по методу Фишера составила:

$$\pi = \sum n / \sum r = 17/44 = 0,38.$$

Полученная вероятность регистрации признака (π = 0,38) указывает на его наследственный характер и соответствует множественной неполной регистрации, где  $0 < \pi \leq 1$  [32, 39].

Сегрегационная частота (SF) или ожидаемая доля пораженных для всех sibств составила:

$$SF = \sum r - n / \sum s - n = 44 - 17/94 - 17 = 27/77 = 0,35.$$

$$\sigma = \sqrt{SF(1 - SF) / \sum s - n} = \sqrt{0,35(1 - 0,35) / 94 - 17} = 0,05.$$

Вычисленная сегрегационная частота (SF = 0,35) оказалась выше теоретически ожидаемой при аутосомно-рецессивном наследовании (SF0 = 0,25). Далее было проведено сравнение полученной частоты с теоретически ожидаемой при разных типах наследования (SF0 = 0,25 - аутосомно-рецессивный (АР), SF0 = 0,50 - аутосомно-доминантный (АД)) с помощью t-критерия Стьюдента. В результате были получены отрицательные значения (t = SF0 - SF/σ: tAP = 0,25

-  $\sqrt{0,35/0,05}$ ,  $t_{AD} = 0,50 - \sqrt{0,35/0,05}$ , которые опровергли данные типы наследования, где  $t_{AP} > 2,58$ ,  $t_{AD} < 2,58$ .

При установлении наследственного характера патологического признака в русских семьях вероятность регистрации ( $\pi$ ) признака по методу Фишера составила:

$$\pi = \sum n / \sum r = 68/74 = 0,64.$$

Полученная вероятность регистрации признака ( $\pi = 0,64$ ) указывает на его наследственный характер и соответствует множественной неполной регистрации, где  $0 < \pi \leq 1$ .

Оценка сегрегационной частоты с учетом вероятности регистрации ( $\pi = 0,64$ ) составила  $SF = 0,25$ :

$$SF = \sum r - n / \sum s - n = 28 - 18/57 - 18 = 10/39 = 0,25.$$

Полученные значения сегрегационной частоты оказались равны при ожидаемом AP наследовании ( $SF_0 = 0,25$ ) и доказывают корректность установки типа наследования заболевания в анализируемых 18 русских семьях.

**Заключение.** Таким образом, в результате клинико-аудиологического анализа выборки исследуемых ( $n=165$ ), у большинства индивидов (92,7%) установлено стойкое двустороннее нарушение звуковосприятия по сенсоневральному типу ( $n=116$  - глухота и 37 - тугоухость). В общей сложности 52% обследуемых ( $n=87$ ) имели ювенильную потерю слуха, 46% (76) - врожденную форму, 1,2% (2) заметили нарушение слуха только в зрелом возрасте (в 30 и 37 лет соответственно). Сегрегационный анализ, проведенный в 17 бурятских и 18 русских семьях, позволил предположить наследственный характер случаев нарушения слуха, сегрегирующих по AP типу наследования, только в русских семьях ( $SF = 0,25$ , при  $t = 0,64$ ). Полученная сегрегационная частота ( $SF = 0,35$ , при  $t = 0,38$ ) патологического признака в бурятских семьях оказалась выше теоретически ожидаемой для AP типа наследования ( $SF_0 = 0,25$ ), что свидетельствует о наличии других типов наследования и иных форм тугоухости. Следует отметить, что при тестировании той или иной гипотезы наследования оценка сегрегационной частоты была усложнена не только единичными случаями в семье, но и поздним характером проявления заболевания (в нашей выборке они составляют 52%,  $n=87$ ). Сложность заключается в том, что при составлении родословных в таких семьях могут быть не учтены сибсы, у которых признак еще не проявился или степень потери слуха имеет легкую форму (слабослышащие, до

начала прогрессирования). При таких обстоятельствах частота здоровых в выборке семей с больными детьми неизбежно окажется завышенной. Другая проблема может быть связана с наличием в отдельных родословных с наследственнойотяаженностью других типов наследования и иных форм тугоухости, вызванных ненаследственными причинами.

Мы надеемся, что результаты, полученные в ходе данной работы, позволят в дальнейшем разработать наиболее оптимальный подход к молекулярно-генетическому исследованию наследственных нарушений слуха в Республике Бурятия, результаты которого дополнят сведения о генетической этиологии глухоты/тугоухости в популяциях Восточной Сибири.

*Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)», базовой части государственной РФ (FSRG-2020-0016) и при поддержке грантов РФФИ (18-05-600035\_Арктика, 18-015-00212\_A, 20-015-00328\_A).*

## Литература

1. Гинтер Е.К. Медицинская генетика / Е.К. Гинтер; учебник. - М.: «Медицина», 2003. - С. 448.
2. Ginter E.K. Medical genetics / E.K. Ginter; Textbook. - M.: "Medicine", 2003. - P. 448. (In Russ.).
3. Изучение наследственных форм тугоухости/глухоты в Республике Тыва. Сообщение II. Оценка спектра мутаций в гене GJB2 (Cx26) и их вклада в этиологию потери слуха / М.С. Бады-Хоо, А.А. Бондарь, И.В. Морозов [и др.] // Медицинская генетика. - 2014. - Т.13, №11. - С. 23-33. <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2014-11-30-40>.
4. Study of hereditary forms of hearing loss in the Republic of Tyuva. II. Evaluation of the mutational spectrum of the GJB2 (Cx26) gene and its contribution to the etiology of hearing loss / M.S. Bady-Khoo, A.A. Bondar, I.V. Morozov [et al.] // Medical Genetics. - 2014. - Vol. 13(11). - P. 30-40. (In Russ.) <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2014-11-30-40>.
5. A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment / L.V. Laer, P. Coucke, R.F. Mueller [et al.] // J Med Genet. - 2001. - Vol. 38(8). - P. 515-518. doi: 10.1136/jmg.38.8.515.
6. Antonarakis S.E. Mendelian disorders deserve more attention / S.E. Antonarakis, J.S. Beckmann // Nature Reviews Genetics. - 2006. - Vol. 7(4). - P. 277-282. doi:10.1038/nrg1826.
7. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS1+1G>A in GJB2 gene as a result of founder effect / N.A. Barashkov, L.U. Dzhemileva, S.A. Fedorova [et al.] // J. Hum. Genet. - 2011. - Vol. 1(9). - P. 631-639.
8. Autosomal recessive nonsyndrom-

ic deafness locus DFNB63 at chromosome 11q13.2-q13.3 / S.Y. Khan, S. Riazuddin, M. Tariq [et al.] // Hum Genet. - 2007. - Vol. 120(6) - P. 789-793. doi: 10.1007/s00439-006-0275-1.

7. Chan D.K. GJB2-associated hearing loss: systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype / D.K. Chan, K.W. Chang // Laryngoscope. - 2014. - Vol. 124(2). - E34-53. doi: 10.1002/lary.24332.

8. Congenital non-syndromal autosomal recessive deafness in Bengkala, an isolated Balinese village / S. Winata, I. N. Arhya, S. Moeljopawiro [et al.] // J Med Genet. - 1995. - Vol. 32(5). - P. 336-43. doi: 10.1136/jmg.32.5.336.

9. Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans / L. Zelante, P. Gasparini, X. Estivill [et al.] // Hum. Mol. Genet. - 1997. - Vol. 6(9). - P. 1605-1609.

10. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness / D.P. Kelsell, J. Dunlop, H.P. Stevens [et al.] // Nature. - 1997. - Vol. 387(6628). - P. 80-83.

11. Consanguinity and endogamy in Northern Tunisia and its impact on non-syndromic deafness / S.B. Arab, S. Masmoudi, N. Beltaief [et al.] // Genet Epidemiol. - 2004. - Vol. 27(1). - P. 74-79. doi: 10.1002/gepi.10321.

12. Del Castillo F.J. DFNB1 Non-syndromic Hearing Impairment: Diversity of Mutations and Associated Phenotypes / F.J. Del Castillo, I. Del Castillo // Front Mol Neurosci. - 2017. - Vol. 22;10. - P. 428. doi: 10.3389/fnmol.2017.00428.

13. DFNB40, a recessive form of sensorineural hearing loss, maps to chromosome 22q11.21-12.1 / S. Delmaghani, A. Aghaie, S. Compain-Nouaille [et al.] // Eur J Hum Genet. - 2003. - Vol. 11(10). - P. 816-8. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201045.

14. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese / K. Tsukamoto, H. Suzuki, D. Harada [et al.] // Eur J Hum Genet. - 2003. - Vol. 11(12). - P. 916-922. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201073.

15. Ethnic-specific spectrum of GJB2 and SLC26A4 mutations: their origin and a literature review / K. Tsukada, S.Y. Nishio, M. Hattori [et al.] // Ann Otol Rhinol Laryngol. - 2015. - Vol. 124. (Suppl). - P. 61-76. doi: 10.1177/0003489415575060.

16. First molecular screening of deafness in the Altai Republic population / O. Posukh, N. Palares-Ruiz, V. Tadinova [et al.] // BMC Med. Genet. - 2005. - Vol. 6(1). - P. 12.

17. Fisher R.A. The effect of methods of ascertainment upon the estimation of frequencies / R.A. Fisher // Ann. Eugen. - 1934. - Vol. 6. - P. 13. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1934.tb02105.x>.

18. GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation / A. Ohtsuka, I. Yuge, S. Kimura [et al.] // Hum Genet. - 2003. - Vol. 112(4). - P. 329-33. doi: 10.1007/s00439-002-0889-x.

19. Haplotype Diversity and Reconstruction of Ancestral Haplotype Associated with the c.35delG Mutation in the GJB2 (Cx26) Gene among the Volgo-Ural Populations of Russia / L.U. Dzhemileva, O.L. Posukh, N.A. Barashkov [et al.] // Acta Naturae. - 2011. - Vol. 3(3). - P. 52-63.

20. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG / P. Gasparini, R. Rabionet, G. Barbujani [et al.] // Eur J Hum Genet. - 2000. - Vol. 8(1). - P. 19-23. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200406.

21. High prevalence of V37I genetic variant in the connexin-26 (GJB2) gene among non-syndromic hearing impaired and control Thai individuals / D. Wattanasirichaigoon, C. Limwongse, C. Jariengprasert [et al.] // Clin. Genet. - 2004. - Vol. 66(5). - P. 452-460.
22. Localization of a novel autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment locus DFNB65 to chromosome 20q13.2-q13.32 / A. Tariq, R.L.P. Santos, M.N. Khan [et al.] // J Mol Med (Berl). - 2006. - Vol. 84(6). - P. 484-90. doi: 10.1007/s00109-005-0023-3.
23. Molecular analysis of the GJB2, GJB6 and SLC26A4 genes in Korean deafness patients / K.Y. Lee, S.Y. Choi, J.W. Bae [et al.] // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. - 2008. - Vol. 72(9). - P. 1301-1309. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.05.007.
24. Morton C.C. Newborn hearing screening - A silent revolution / C.C. Morton, W.E. Nance // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - P. 2151-2164.
25. Mutations in DNMT1 cause hereditary sensory neuropathy with dementia and hearing loss / C.J. Klein, M.V. Botuyan, Y. Wu [et al.] // Nat Genet. - 2011. - Vol. 43. - P. 595-600.
26. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness / R.J. Morell, H.J. Kim, L.J. Hood // N Engl J Med. - 1998. - Vol. 339(21). - P. 1500-1505. doi: 10.1056/NEJM199811193392103.
27. Mutations of MYO6 are associated with recessive deafness, DFNB37 / Z.M. Ahmed, R.J. Morell, S. Riazuddin [et al.] // Am J Hum Genet. - 2003. - Vol. 72(5). - P. 1315-22. doi: 10.1086/375122.
28. Nonsyndromic autosomal recessive deafness is linked to the DFNB1 locus in a large inbred Bedouin family from Israel / D.A. Scott, R. Carmi, K. Elbedour [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 1995. - Vol. 57(4). - P. 965-8.
29. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss / P.M. Kelley, D.J. Harris, B.C. Comer [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 1998. - Vol. 62(4). - P. 792-799.
30. Pattern of connexin 26 (GJB2) mutations causing sensorineural hearing impairment in Ghana / C. Hamelmann, G.K. Amedofu, K. Albrecht [et al.] // Hum. Mutat. - 2001. - Vol. 18(1). - P. 84-85.
31. Prevalence of p.V37I variant of GJB2 in mild or moderate hearing loss in a pediatric population and the interpretation of its pathogenicity / S.Y. Kim, G. Park, K-H. Han [et al.] // PLoS One. - 2013. - Vol. 25;8(4):e61592. doi: 10.1371/journal.pone.0061592.
32. Smith C.A. A note on the effects of method of ascertainment on segregation ratios / C.A. Smith // Ann Hum Genet. - 1959. - Vol. 23. - P. 311-323.
33. Spectrum and Frequency of the GJB2 Gene Pathogenic Variants in a Large Cohort of Patients with Hearing Impairment Living in a Subarctic Region of Russia (the Sakha Republic) / N.A. Barashkov, V.G. Pshennikova, O.L. Posukh [et al.] // PLoS One. - 2016. - Vol. 11(5):e0156300. doi: 10.1371/journal.pone.0156300.
34. Study of hereditary forms of hearing loss in the Republic of Tuva. II. Evaluation of the mutational spectrum of the GJB2 (Cx26) gene and its contribution to the etiology of hearing loss / M.S. Bady-Khoo, A.A. Bondar, I.V. Morozov [et al.] // Medical Genetics. - 2014. Vol. 13(11). - P. 30-40. (In Russ.) doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2014-11-30-40.
35. Targeted genomic capture and massively parallel sequencing to identify genes for hereditary hearing loss in Middle Eastern families / Z. Brownstein, L.M. Friedman, H. Shahin // Genome Biol. - 2011. - Vol. 14;12(9). - P. 89. doi: 10.1186/gb-2011-12-9-r89.
36. The prevalence of connexin 26 (GJB2) mutations in the Chinese population / X.Z. Liu, X.J. Xia, X.M. Ke [et al.] // Hum Genet. - 2002. - Vol. 111(4-5). - P. 394-397. doi: 10.1007/s00439-002-0811-6.
37. Unique Mutational Spectrum of the GJB2 Gene and its Pathogenic Contribution to Deafness in Tuvinians (Southern Siberia, Russia): A High Prevalence of Rare Variant c.516G>C (p.Trp172Cys) / O.L. Posukh, M.V. Zytsar, M.S. Bady-Khoo [et al.] // Genes. - 2019. - Vol. 10(6). - P. 429. doi.org/10.3390/genes10060429.
38. Vogel F. Human Genetics: Problems and Approaches / F. Vogel, A.G. Motulsky // Springer; 1st ed. - 1979. - Corr. 2nd printing edition (June 17, 1982) - P. 700.
39. Morton N.E. Genetic tests under incomplete ascertainment / N.E. Morton // Am. J. Hum. Genet. - 1959. - Vol. 11(1). - P. 1-16.

## ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

С.И. Софронова, А.Н. Романова, В.М. Николаев

# ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НИМИ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ АРКТИЧЕСКОЙ ТЕРРИТОРИИ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.13

УДК 616-008.9. 1-81(571.56)

Исследовалось влияние курения на метаболические нарушения и определение ассоциации между ними у коренного населения северной территории Якутии. Выявлена высокая частота факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, таких как избыточная масса тела, ожирение и курение. Подтверждены данные зарубежных ученых о подавлении уровня секреции инсулина под воздействием никотина. Получена одинаковая ассоциация уровня глюкозы с артериальным давлением как у курящих, так и некурящих лиц. Метаболические нарушения у коренного населения северной территории Якутии обусловлены изменением традиционного уклада жизни со снижением двигательной активности, характера питания, несоблюдением здорового образа жизни.

**Ключевые слова:** курение, избыточная масса тела, ожирение, инсулин, глюкоза, систолическое артериальное давление, коренное население, Якутия.

The study of the effect of smoking on metabolic disorders and determination of the association between them in the indigenous population of the northern territory of Yakutia was carried out. A high frequency of risk factors for the development of cardiovascular pathology, such as overweight, obesity and smoking, was revealed. We have confirmed the data of foreign scientists on the suppression of the level of insulin secretion under the influence of nicotine. The same association of glucose level with blood pressure was obtained in both smokers and non-smokers. Metabolic disorders in the indigenous population of the northern territory of Yakutia are caused by a change in the traditional way of life with a decrease in physical activity, diet, and non-observance of a healthy lifestyle.

**Key words:** smoking, overweight, obesity, insulin, glucose, systolic blood pressure, indigenous population, Yakutia.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл. н. с.-руковод. отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор Центра, ORCID: 0000-0002-4817-5315, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела.

**Введение.** Распространенность избыточной массы тела и ожирения является глобальной эпидемией, поражающей как развитые страны, так и развивающиеся [13,21,26]. Многочисленными исследователями доказана

взаимосвязь ожирения и инсулинорезистентности. Обычно считается, что ожирение приводит к гиперинсулинемии на основе патофизиологических и метаболических механизмов [12]. Гиперинсулинемия в свою очередь приводит к развитию метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа. Связь инсулинорезистентности с риском развития сердечно-сосудистой патологии была показана во многих исследованиях [7, 8, 10, 16, 25].

Общепризнан факт, что табакокурение является одним из негативных факторов, влияющих на организм человека. По данным ВОЗ, более 1 млрд чел. курят, с каждым годом отмечается неуклонный рост их числа [31]. Россия входит в топ стран с высокой распространенностью табакокурения [22]. О влиянии курения на индекс массы тела учеными получены противоречивые данные. Так, некоторыми учеными доказано, что никотин, воздействуя на уровни различных нейромедиаторов, таких, как катехоламины, дофамин и серотонин, в головном мозге подавляет аппетит и, следовательно, снижает потребление пищи [4, 6]. Проведенный метаанализ проспективных когортных исследований в Китае, Сингапуре и США показал, что у курящих, больных сахарным диабетом 2-го типа, повышался относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [19]. Взаимосвязь индекса массы тела и уровня инсулина при непосредственном или опосредованном влиянии табакокурения в настоящее время широко обсуждается в научной среде [17]. Ранее нами были опубликованы данные по высокой распространенности избыточной массы тела и ожирения у коренных малочисленных народов северной территории Якутии [3]. Учитывая изменение традиционного образа жизни, характера питания, вопросы взаимосвязи курения с избыточным весом и уровнем инсулина у данной популяции остаются актуальными и малоизученными.

**Цель исследования** – изучение влияния курения на метаболические нарушения и взаимосвязи между ними у коренного населения арктической территории Якутии.

**Материалы и методы исследования.** Набор материала для исследования осуществлен в экспедиционных условиях в арктических районах Якутии, в том числе в местах компактного проживания коренных малочисленных народов (Нижнеколымский, Верхнеколымский, Томпонский районы). Сплошным методом обследовано 348

чел. коренной национальности (эвены, чукчи, юкагиры, якуты). Выборка состояла из взрослого населения в возрасте от 20 до 70 лет, из них женщин 225, мужчин 123. Отклик составил 70%. Средний возраст респондентов составил  $48,16 \pm 0,52$  года, у женщин  $49,71 \pm 0,63$ , у мужчин  $44,98 \pm 0,91$  года.

Критерии включения: представители коренного населения.

Критерии исключения: представители некоренной национальности.

Программа исследования включала в себя следующие разделы: опрос по анкете для оценки объективного состояния; информированное согласие респондента на проведение исследований, сдачу крови (согласно с протоколом локального этического комитета ЯНЦ КМП); антропометрическое обследование с измерением роста и массы тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ), объемов талии и бедер; забор крови из локтевой вены в утренние часы натощак с 12-часовым воздержанием от пищи. После центрифугирования сыворотку хранили в морозильной камере ( $-70^{\circ}\text{C}$ ) до проведения анализов. При опросе о курении курящими считались лица, выкуривавшие по крайней мере 1 сигарету (папиросу) в сутки в течение последних 12 мес.

Индекс массы тела или индекс Кетле II рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ (кг/м}^2) = \text{масса тела (кг) / рост (м}^2)$ . За избыточную массу тела (ИзБМТ) принимали значение  $\text{ИМТ} \geq 25$  и  $< 30$   $\text{кг/м}^2$ , ожирение регистрировали при  $\text{ИМТ} \geq 30$   $\text{кг/м}^2$  (согласно Европейским рекомендациям III пересмотра, 2003).

Лабораторные методы исследования включали определение инсулина, глюкозы натощак. Для расчета индекса инсулинорезистентности использован общепринятый индекс HOMA-IR (D. Matthews et al., 1985):  $\text{инсулин сыворотки натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$ . Значение индекса, превышающего 2,7, считается как наличие инсулинорезистентности [27].

Измерение артериального давления (АД) проводилось дважды автоматическим тонометром «OMRON M2 Basic» (Япония) в положении сидя с расчетом среднего АД с пределом допустимой погрешности измерений  $\pm 3$  мм рт. ст. (ESH, 2002) согласно инструкции по правильному измерению АД, изложенной в Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ. За АГ принимался уровень  $\text{АД} \geq 140/90$  мм рт.ст. (ACC/AHA, Guideline, 2017).

Исследование проходило согласно

Протоколу этического комитета ЯНЦ КМП об информированном согласии респондента на обработку персональных данных и исследование.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов математической статистики, используя пакет программ SPSS (версия 19.0). Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней величины признака (m). Межгрупповые различия оценивали с помощью дисперсионного анализа или непараметрических критериев. Корреляционные связи рассчитывались коэффициентом корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В общей популяции почти у половины респондентов (45,7%) выявлено табакокурение, наибольшее количество курящих составили мужчины - 59,3%, женщин - 38,2%.

Среднее значение ИМТ было значимо выше у женщин ( $28,73 \pm 0,42$   $\text{кг/м}^2$ ) по сравнению с мужчинами ( $25,51 \pm 0,36$   $\text{кг/м}^2$ ) ( $p < 0,001$ ). В общей популяции у 35,9% респондентов отмечалась избыточная масса тела, у 31,9% - ожирение. У женщин эти показатели составили 36,0 и 39,6%, у мужчин - 35,8 и 17,9% соответственно. Таким образом, выявлена одинаково высокая частота ИзБМТ как у мужчин, так и у женщин. Ожирение наиболее распространено среди женского населения. Высокая частота ИзБМТ и ожирения обусловлена изменением образа жизни, низкой физической активностью населения, особенно женского.

Нами проведено исследование взаимосвязи курения с ИМТ. У некурящих ИМТ был статистически значимо выше, чем у курящих респондентов ( $28,93 \pm 0,44$  и  $26,01 \pm 0,39$   $\text{кг/м}^2$  соответственно,  $p < 0,001$ ). У некурящих мужчин так же, как и у женщин, среднее значение ИМТ было значимо выше по сравнению с некурящими (мужчины соответственно  $27,20 \pm 0,58$  и  $24,36 \pm 0,41$   $\text{кг/м}^2$ ,  $p < 0,001$ ; женщины -  $29,55 \pm 0,55$  и  $27,42 \pm 0,60$   $\text{кг/м}^2$ ,  $p = 0,013$ ). Отрицательная связь ИМТ с курением подтверждена во многих исследованиях [4, 6, 17], тем не менее доказано, что курение явилось независимым фактором риска развития заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе инсульта и ИБС [2, 11, 15, 20, 23, 28].

В таблице представлен сравнительный анализ показателей ИзБМТ и ожирения по значению ИМТ в зависимости

**Частота избыточной массы тела и ожирения по ИМТ у исследуемых в зависимости от курения, %**

		ИзбМТ	р	Ожирение	р
Все	курящие	37,7	0,587	20,8	0,001
	некурящие	34,4		41,3	
Мужчины	курящие	32,9	0,412	9,6	0,042
	некурящие	40,0		30,0	
Женщины	курящие	41,9	0,122	30,2	0,039
	некурящие	32,4		45,3	

от курения у исследуемых в общей популяции и в зависимости от гендерной принадлежности. Частота ИзбМТ в общей популяции курящих респондентов была выше по сравнению с некурящими за счет курящих женщин, различия статистически незначимые. Что касается ожирения, то из всех респондентов частота ожирения была значимо выше у некурящих лиц по сравнению с курильщиками. В нашем исследовании курение не повлияло на развитие конституционального ожирения, что подтверждается исследованиями некоторых авторов о влиянии никотина на снижение массы тела через увеличение различных нейротрансмиттеров [6,17].

Сравнивая уровень САД у респондентов в зависимости от статуса курения, получили следующие результаты. У курильщиков средний уровень САД был значимо ниже по сравнению с некурящими лицами (134,84±1,85 и 147,83±1,98 соответственно,  $p<0,001$ ), при этом у некурящих респондентов средний уровень САД был выше нормы. Также получена отрицательная корреляция количества выкуриваемых сигарет с уровнем САД ( $r=-0,226$ ,  $p<0,001$ ), наиболее сильная корреляция получена у женщин ( $r=-0,220$ ,  $p=0,001$ ), нежели у мужчин ( $r=-0,147$ ,  $p=0,104$ ). Соответственно у 64,2% некурящих респондентов отмечалось значимо повышенное АД по сравнению с курильщиками, у которых АД повышалось в 35,8% случаев ( $p<0,001$ ). Таким образом, получены результаты, в которых курение не связано с повышением АД, возможно обусловленное опосредованным влиянием его на снижение ИМТ. Тем не менее, по литературным данным, сочетание этих двух факторов риска влияют на уровень смертности от сердечно-сосудистых осложнений [1,5,9,15].

Ввиду противоречивых данных многих исследований о влиянии курения на уровень секреции инсулина нами проведен сравнительный анализ средних значений инсулина и индекса HOMA-IR у респондентов

в зависимости от связи с курением. Средняя концентрация инсулина не превышала референсных значений, у курильщиков составила  $7,19\pm 1,23$  МЕ/мл, что статистически значимо ниже по сравнению с некурящими лицами ( $12,74\pm 2,35$  МЕ/мл) ( $p=0,035$ ). По гендерным признакам только у мужчин имелись значимые различия в средней концентрации инсулина: у курильщиков она была ниже и составила  $4,91\pm 0,75$  МЕ/мл по сравнению с некурящими ( $8,42\pm 1,76$  МЕ/мл,  $p=0,034$ ). У женщин значимых различий не отмечалось: у курящих -  $8,94\pm 2,09$  МЕ/мл, у некурящих -  $13,86\pm 2,92$  МЕ/мл ( $p=0,201$ ). Также определили средние значения индекса HOMA-IR, у курящих лиц он был  $1,48\pm 0,24$ , значимо ниже по сравнению с некурящими респондентами ( $2,77\pm 0,46$ ,  $p=0,014$ ). У некурящих лиц эти показатели были выше референсных значений. Таким образом, в нашем исследовании показано, что курение подавляет секрецию инсулина, что может сказаться на развитии сахарного диабета 2-го типа. Подобные результаты представлены и в исследованиях некоторых зарубежных авторов [17,18,29]. Повышенный индекс HOMA-IR у некурящих респондентов, характеризующий инсулинорезистентность, скорее всего, связан с распространением ожирения среди них.

При сравнении взаимосвязи количества выкуриваемых сигарет с ИМТ нами получена статистически значимая отрицательная корреляция ( $r=-0,318$ ,  $p<0,001$ ). Наиболее четко эта корреляционная связь прослеживалась у мужчин ( $r=-0,423$ ,  $p<0,001$ ), нежели у женщин ( $r=-0,134$ ,  $p=0,088$ ). В отношении инсулина также получена статистически значимая обратная связь с числом выкуриваемых сигарет ( $r=-0,140$ ,  $p=0,029$ ). Отдельно у мужчин и женщин четкой взаимосвязи не получено (мужчины  $r=-0,163$ ,  $p=0,153$ ; женщины  $r=-0,140$ ,  $p=0,029$ ). Особой взаимосвязи числа выкуриваемых сигарет с уровнем глюкозы нами не получено ( $r=-0,045$ ,  $p=0,489$ ). Отдельно у мужчин и женщин корреляционной

связи также не отмечалось. Полученный результат не отражает влияния одного из факторов риска на развитие атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа, поскольку нами не определен стаж курения. Таким образом, количество выкуриваемых сигарет не сопряжено с ИМТ и уровнем инсулина.

Нами проведен анализ ассоциаций параметров инсулина, глюкозы, САД, ИМТ при непосредственном влиянии курения. Проведено исследование взаимосвязи инсулина с уровнем САД в общей популяции. Установлена положительная корреляция уровня инсулина с показателями САД ( $r=0,239$ ,  $p=0,003$ ), что подтверждают зарубежные исследования [14,24]. Анализ влияния курения на взаимосвязь инсулина с уровнем САД показал, что у некурящих лиц имелась значимая корреляция ( $r=0,197$ ,  $p=0,034$ ) в отличие от курильщиков, у которых получена слабая связь ( $r=0,116$ ,  $p=0,198$ ).

Исследование взаимосвязи уровня инсулина с ИМТ показало, что имеется сильная положительная корреляция между этими показателями ( $r=0,283$ ,  $p<0,001$ ). Показано, что в зависимости от приверженности к курению у курящих лиц ( $r=0,223$ ,  $p=0,013$ ), как и у некурящих, уровень инсулина одинаково значимо коррелировал с ИМТ ( $r=0,220$ ,  $p=0,017$ ). Что касается взаимосвязи уровня глюкозы с ИМТ, сильная корреляция получена у некурящих лиц ( $r=0,287$ ,  $p=0,002$ ), но не получена у курящих ( $r=0,031$ ,  $p=0,731$ ). Также получена ассоциация глюкозы с САД как у курильщиков ( $r=0,183$ ,  $p=0,021$ ), так и у некурящих лиц ( $r=0,420$ ,  $p<0,001$ ). Таким образом, получена ассоциация инсулина с ИМТ, в том числе у курильщиков, что подтверждается рядом зарубежных исследований [17,29].

**Заключение.** Обобщая вышеизложенное, констатируем, что у коренного населения северной территории Якутии выявлена высокая частота факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, таких как избыточная масса тела, ожирение и курение. Избыточная масса тела одинаково распространена как у мужчин, так и у женщин, ожирение почти в 2,5 раза чаще выявляется у женщин. Повышение массы тела, систолического артериального давления не связано с курением, однако одновременное сочетание всех этих факторов может повлиять на риск развития сердечно-сосудистых катастроф. Нами подтверждены данные зарубежных ученых о подавлении уровня секреции инсулина под воздействием никотина. Повышенный ин-

декс инсулинорезистентности связан с одновременным распространением ожирения среди некурящих лиц. Получена одинаковая ассоциация уровня глюкозы с артериальным давлением как у курящих, так и некурящих лиц. Метаболические нарушения у коренного населения северной территории Якутии обусловлены изменением традиционного уклада жизни со снижением двигательной активности, характера питания, несоблюдением здорового образа жизни. Воздействуя на модифицируемые факторы риска, в том числе избыточную массу тела, ожирение и курение, можно предотвратить заболеваемость и преждевременную смертность от сердечно-сосудистой патологии.

## Литература

1. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска) / И.В. Долгалёв, Н.Г. Бразовская, А.Ю. Иванова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. - №1. – С.32-37. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-32-37>
2. Influence of arterial hypertension, smoking, and their combination on mortality (according to the results of a 27-year cohort prospective study of the unorganized population of Tomsk) / Dolgaliev IV, Brazovskaya NG, Ivanova AYU. [et al.] // Russian Journal of Cardiology. - 2019;(1):32-37.
3. Связь курения с ишемической болезнью сердца и факторами сердечно-сосудистого риска (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области) / С. А. Максимов, А. Е. Скрипченко, Е. В. Индукаева [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Том 6 (№4). – С. 21-26. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-21-26>
4. The relationship between smoking and coronary artery disease and cardiovascular risk factors (ESSE-RF study in the Kemerovo region) / Maksimov SA, Skripchenko AE, Indukaeva EV. [et al.] // Complex problems of cardiovascular diseases. - 2017; 6(4):21-26.
5. Софронова С.И. Оценка избыточной массы тела и ожирения у коренного населения на севере Якутии в зависимости от этнической принадлежности / С.И. Софронова, А.Н. Романова, М.П. Кириллина, В.М. Николаев // Якутский медицинский журнал. – 2019. – №2. – С. 76-78. DOI: 10.25789/YMJ.2019.66.23
6. Sofronova S.I. Ethnicity-dependent evaluation of excessive body mass and obesity in the native population of Northern Yakutia / Sofronova SI, Romanova AN, Kirillina MP, Nikolaev VM. // Yakut medical journal. - 2019; 2: 76-78.
7. Audrain-McGovern J, Benowitz NL. Cigarette smoking, nicotine, and body weight. Clin Pharmacol Ther. 2011;90:164–8. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.105>
8. Aurelio Leone. Smoking and Hypertension. J Cardiol Curr Res. 2015;2(2):00057. doi:10.15406/jccr.2015.02.00057.
9. Benowitz NL. Nicotine addiction. The New England journal of medicine. 2010; 362: 2295–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0809890>
10. Beverly J.K, Budoff M.J. Atherosclerosis: Pathophysiology of Insulin Resistance, Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Inflammation. J Diabetes. 2020 Feb;12(2):102-104. doi: 10.1111/1753-0407.12970
11. Bloomgarden Z.T. Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease. Diabetes Care. 2007 Aug;30(8): 2164-70. doi: 10.2337/dc07-zb08.
12. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D. et al. Smoking and Mortality — Beyond Established Causes. New Engl J Med. 2015;372:631-40. doi:10.1056/NEJMsa1407211.
13. Eddy D., Schlessinger L., Kahn R. et al. Relationship of Insulin Resistance and Related Metabolic Variables to Coronary Artery Disease: A Mathematical Analysis // Diabetes Care. 2009; 32(2): 361-6. doi: 10.2337/dc08-0854
14. Goldstein LB, Adams R., Alberts MJ. et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke 2006;37:1583-133. doi: 10.1161/01.STR.0000223048.70103.F1
15. Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S. et al. Insulin resistance and impaired adipogenesis. Trends Endocrinol and Metab. 2015; 26: 193–200.
16. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM. et al. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. Obes Rev. 2012 Apr;13(4): 388-92. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00964.x.
17. Hirai FE, Moss SE, Klein BE, Klein R. Relationship of glycemic control, exogenous insulin, and C-Peptide levels to ischemic heart disease mortality over a 16-year period in people with older-onset diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). Diabetes Care. 2008; 31(3):493–7
18. Howard G., Wagenknecht L.E., Burke G.L. et al. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. JAMA. 1998;279(2):119-24. doi:10.1001/jama.279.2.119
19. Laakso M., Kuusisto J., Stančáková A. et al. The Metabolic Syndrome in Men study: a resource for studies of metabolic and cardiovascular diseases. J Lipid Res. 2017; 58(3): 481–493. DOI 10.1194/jlr.O072629
20. Li Y., Zhang T., Han T. et al. Impact of cigarette smoking on the relationship between body mass index and insulin: Longitudinal observation from the Bogalusa Heart Study. Diabetes Obes. Metab., 2018; 20(7): 1578–1584. doi: 10.1111/dom.13259
21. Morimoto A, Tatsumi Y, Deura, K. et al. Impact of cigarette smoking on impaired insulin secretion and insulin resistance in Japanese men: The Saku Study. Journal of diabetes investiga-
22. tion. 2013; 4(3): 274–280. <https://doi.org/10.1111/jdi.12019>
23. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes: a meta-analysis and systematic review. Circulation. 2015; 132 (19): 1795–804. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.01792.
24. Pannier B, Thomas F, Hanon O. et al. Individual 6-year systolic blood pressure change and impact on cardiovascular mortality in a French general population. Journal of Human Hypertension. 2016; 30: 18-23. doi:10.1038/jhh.2015.44.
25. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. NOW AND THEN: The Global Nutrition Transition: The Pandemic of Obesity in Developing Countries // Nutr. Rev. 2012 Jan; 70(1): 3–21. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x
26. Prevalence of tobacco smoking. WHO - Global Health Observatory data. Available at: <http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>. Checked by 30.11.2017.
27. Pujades-Rodriguez M, George J, Shah AD. et al. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1 937 360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction. International Journal of Epidemiology. 2015; 44(1): 129–41. doi: 10.1093/ije/dyu218.
28. Purohit P, Mathur R. Hypertension association with serum lipoproteins, insulin, insulin resistance and C-peptide: Unexplored forte of cardiovascular risk in hypothyroidism. North Am J Med Sci. 2013; 5: 195-201.
29. Reaven G. Insulin Resistance and Coronary Heart Disease in Nondiabetic Individuals. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012. Aug;32(8):1754-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241885.
30. Stevens GA, Singh GM, Lu Y. et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. Popul Health Metr. 2012; 10: 22. doi: 10.1186/1478-7954-10-22
31. Tara M. Wallace, Jonathan C. Levy, David R. Matthews Use and abuse of HOMA modeling // Diabetes Care. 2004 Jun;27(6):1487-95. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487.
32. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE. et al. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. Br J Surg. 2000; 87(2): 195-200. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01353.x.
33. Wang C, Wang Y, Wu J. et al. Current Smoking Dose-Dependently Associated with Decreased  $\beta$ -Cell Function in Chinese Men without Diabetes. Journal of diabetes research. 2015; 841768. <https://doi.org/10.1155/2015/841768>
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS. et al. 2017 ACC/AHA/ AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
35. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic. 2013 (accessed 31 Dec 2014). [http://www.who.int/tobacco/global\\_report/2013/en/](http://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en/)

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

Т.К. Давыдова, С.К. Кононова, О.Г. Сидорова,  
А.Н. Романова, Н.А. Шнайдер

## ОПЫТ СОЗДАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЦЕНТРА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА БАЗЕ КЛИНИКИ НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.14

УДК 614.2

В статье представлен опыт создания специализированного центра для больных с нейродегенеративными заболеваниями как усовершенствованной модели оказания медицинской помощи таким больным в Республике Саха (Якутия) и как пример консолидации федерального медицинского научного учреждения и регионального Министерства здравоохранения. Результатом проведенного исследования стало открытие Центра нейродегенеративных заболеваний на базе ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем».

**Ключевые слова:** нейродегенеративные заболевания, специализированная помощь, медико-социальная помощь.

The article presents the experience of the specialized medical center on the basis of the clinic of the Federal State Budgetary Scientific Institution of the Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems for patients with neurodegenerative diseases. The aim of this work is to present an improved model for providing specialized care for patients with neurodegenerative diseases in the Republic of Sakha (Yakutia) and an example of consolidation of the federal medical research institution and the regional ministry of health. The materials in the work include the register of patients with SCA 1 and MND, reporting data of regional neurologists from 2016-2018, regulatory documents of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Republic of Sakha (Yakutia). The clinical, comparative analysis and organizational modeling were used for the study. The result of the analysis was the opening of the Center for Neurodegenerative Diseases at the YSC KMP.

**Keywords:** neurodegenerative diseases, specialized care, type 1 spinocerebellar ataxia, medical and social care.

Одной из актуальных проблем здравоохранения и социальной защиты является оказание качественной медико-социальной помощи больным с заболеваниями нервной системы, в том числе с нейродегенеративными (НДЗ). Известно, что нейродегенеративные заболевания являются возрастзависимыми и поражают людей старшей возрастной группы. У большинства этих заболеваний остаются невыясненными этиология и патогенез, несмотря на многолетние научные исследования в мире [3, 4, 6]. Решение вопроса оказания медико-социальной помощи этой группе больных на амбулаторно-госпитальном этапе является трудной задачей для здравоохранения в России, в том числе и в Республике Саха (Якутия). Финансовый кризис, который переживает здравоохранение, сказывается прежде всего на слабозащи-

щенных слоях населения, страдающих различными заболеваниями, которые ограничивают их возможности в получении адекватной медицинской помощи (МП).

Отсутствие специализированных отделений для больных с нейродегенеративными заболеваниями лишает эту категорию больных медицинской помощи не только в стационаре, но и на амбулаторном этапе, так как большинство этих пациентов имеют проблемы с двигательной и речевой активностью, а также когнитивными функциями. Таким образом, пациенты с нейродегенеративной патологией практически лишены медицинской помощи. Кроме этого, данная проблема носит междисциплинарный характер, так как нейродегенеративные заболевания вызывают нарушения не только нервной системы, но и других систем организма, влекущих нарушения жизненно важных функций. Все сказанное выше требует организации комплекса мероприятий в сфере практического здравоохранения и социального обслуживания граждан. На наш взгляд, свой вклад в оказание специализированной помощи могут внести научные учреждения медицинского направления, имеющие свои клиники, в которых параллельно могут проводиться как медицинская помощь на амбулаторно-госпитальном этапе, так и научные исследования.

Именно консолидация медицинской науки и практического здравоохранения могла бы принести свои плоды в этом направлении. В России есть примеры открытия подобных специализированных центров в системе Министерства науки и высшего образования, в научных учреждениях медицинской направленности. К примеру, специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь пациентам с нейродегенеративными заболеваниями в России оказывают ФГБНУ Научный центр неврологии (НЦН) г. Москва [11], ФГБНУ Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева (ИМЧ РАН) г. Санкт-Петербург [12].

Мы хотим показать решение данной проблемы совместными силами Федерального государственного бюджетного научного учреждения Якутский научный центр комплексных медицинских проблем (ФГБНУ ЯНЦ КМП) и Министерства здравоохранения (МЗ) Республики Саха (Якутия).

Несмотря на то, что на сегодняшний день эпидемиологическая ситуация по нейродегенеративным заболеваниям изучена лишь по отдельным заболеваниям в республике, полученные эпидемиологические показатели указывают на то, что процент НДЗ среди всех заболеваний нервной системы относительно высок [5]. Наиболее изученными являются спиноцеребеллярная атаксия (СЦА) 1-го типа, окулофарин-

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с., - руковод. Центра НДЗ, tanya.davydova.56@inbox.ru, **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., с.н.с., **СИДОРОВА Оксана Гаврильевна** – н.с., **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор; **ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна** – д.м.н., проф., в.н.с. ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.М. Бехтерева, в.н.с. Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

геальная миодистрофия (ОФМД) [7], болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ) [1], болезнь Паркинсона (БП) [6], боковой амиотрофический склероз (БАС) [2]. Якутия является территорией наибольшего распространения СЦА 1 в мире - 34,4 случая на 100 тыс. населения [8]. Остается неизученной ситуация по болезни Альцгеймера, которая занимает 1-е место в мире среди НДЗ [9], а также по различным генетическим и наследуемым заболеваниям нервной системы, распространенным в Якутии. Учитывая возрастзависимый характер НДЗ, частота случаев в России, как и в мире, неуклонно растет и создает медико-социальную проблему для органов здравоохранения и социальной защиты, поскольку старение общества быстро возрастает. Залогом успеха развития направления исследований мозга является объединение научного потенциала и органов здравоохранения. Оказание специализированной медицинской помощи больным с НДЗ в Российской Федерации является очень актуальной проблемой на фоне всеобщей оптимизации коечного фонда в здравоохранении. Поэтому открытие специализированного отделения для пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в научном медицинском учреждении является очень существенной помощью региональному здравоохранению и является конкретным примером консолидации практического здравоохранения с медицинской наукой.

**Цель работы** — представить опыт создания в РС (Я) специализированного центра для больных с нейродегенеративными заболеваниями как усовершенствованную модель оказания помощи таким больным и как пример консолидации федерального медицинского научного учреждения и регионального министерства здравоохранения.

**Методика и организация исследования.** Для организации Центра нейродегенеративных заболеваний (ЦНДЗ) в Клинике ЯНЦ КМП была составлена комплексная программа, включающая следующие этапы:

1. Анализ действующей организационной модели оказания неврологической помощи больным с нейродегенеративными заболеваниями в РС (Я).
2. Изучение базы Клиники ЯНЦ КМП для определения потенциальных возможностей открытия ЦНДЗ.
3. Определение структуры ЦНДЗ.
4. Предложение усовершен-

ствованной модели организации специализированной медицинской помощи больным с НДЗ на Коллегии Министерства здравоохранения РС (Я).

5. Согласование открытия ЦНДЗ с Министерством здравоохранения РС (Я) и составление приказа о порядке маршрутизации больных с НДЗ на амбулаторно-госпитальном этапе в ЦНДЗ.

6. Оценка медицинской результативности реализации усовершенствованной организационной модели оказания неврологической помощи больным с НДЗ и социальную значимость предложенной модели за 2019-2021 гг.

**Материалы и методы исследования.** Материалами для исследования послужили регистр больных с СЦА 1 и болезнью двигательного нейрона (БДН), отчетные данные районных неврологов за 2016-2018 гг., нормативно-правовые документы МЗ РФ и РС (Я).

В работе применяли методы исследования: клинический, сравнительного анализа и организационного моделирования. Клинический метод включал изучение регистра пациентов с СЦА 1 и БДН, отчетов районных неврологов республики по другим НДЗ, а также был применен для определения перечня заболеваний и критериев отбора пациентов для госпитализации во вновь созданное неврологическое отделение ЦНДЗ. Методы сравнительного анализа и организационного моделирования включали изучение исходной организационной структуры оказания МП больным с НДЗ и предлагаемой усовершенствованной модели, а также базы Клиники ЯНЦ КМП, на которой планировалось организовать Центр НДЗ как новую организационную модель оказания специализированной помощи больным с НДЗ.

**Результаты и обсуждение.** На первом этапе выполнения комплексной программы была изучена исходная организационная структура оказания медицинской помощи больным с НДЗ, которая выявила ряд недостатков как амбулаторной, так и госпитальной помощи.

За амбулаторной специализированной помощью пациенты могут обратиться в муниципальные поликлиники и Медико-генетический центр (МГЦ) РБ№1-Национального центра медицины. Первичные пациенты обращаются к неврологу поликлиники по направлению терапевта и узких специалистов в порядке общей очереди, повторные и стоящие на диспансерном учете мо-

гут обратиться сразу, минуя указанных специалистов. В МГЦ пациенты с НДЗ обращаются по направлению невролога или терапевта. Но из-за специфических нейродегенеративных процессов, ведущих к двигательным и когнитивным расстройствам, нарушениям психоэмоциональной сферы, эта категория пациентов не может получить помощь в достаточном объеме на амбулаторном этапе, так как они требуют длительного осмотра врача невролога на приеме и получить назначенное лечение амбулаторно для многих пациентов является трудноразрешимой задачей. Несмотря на то, что приказом МЗ РФ в 2015 г. время на амбулаторный прием неврологом одного пациента было увеличено до 22 мин [10], этого времени все же недостаточно для приема пациента с НДЗ, что сказывается на качестве осмотра пациента неврологом и установке предварительного диагноза.

Госпитальный этап. В Республике Саха (Якутия) в системе здравоохранения существуют 2 неврологических стационара для круглосуточного пребывания, базирующиеся в РБ №2 – Центре экстренной медицинской помощи (РБ№2-ЦЭМП): 1) неврологическое отделение для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) в Региональном сосудистом центре (РСЦ) на 50 коек и 2) отделение общей неврологии на 30 коек для оказания экстренной помощи неврологическим больным, из которых 5 коек выделены для больных с НДЗ для всей республики. В это отделение госпитализируются больные с выраженными болевыми синдромами, эпилептическими приступами или сериями эпилептических приступов, острыми воспалительными заболеваниями нервной системы, обострениями демиелинизирующих заболеваний и др. состояниями, кроме ОНМК. Таким образом, в отделение экстренной неврологии, которое является единственным для больных общего неврологического профиля, госпитализируют пациентов со всей республики, включая больных с НДЗ. Имеющиеся 5 коек в неврологическом отделении РБ 2-ЦЭМП для больных с НДЗ не могут покрыть потребности в стационарной помощи данных больных по всей республике.

Изучение годовых отчетов неврологов показало отсутствие данных не только о первичной обращаемости таких НДЗ, как болезнь Альцгеймера и др. деменций, многих наследственных заболеваний, включая СЦА 1, миотоническую дистрофию, окулофаринге-

альную миодистрофию, наследственную спастическую параплегию, дистонии, болезни двигательного нерва и многих других заболеваний. Нет данных об объеме оказанной помощи (число обращений за год, лечение в дневном стационаре или на дому, данные о госпитализации в стационар) (рис.1). Тяжесть состояния больных с НДЗ является несомненным препятствием для посещения поликлиник, а

дания ЦНДЗ. Была не только изучена материально-техническая база, но и рассмотрены кадровые вопросы и вопросы финансирования этой категории больных из средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС). Известно, что медицинские организации имеют одноканальное финансирование из средств ТФОМС, а основная часть НДЗ входит в группу орфанных забо-

При анализе объемов финансирования Клиники из средств ТФОМС администрацией ЯНЦ КМП были найдены эффективные пути высвобождения финансовых средств и направления их на решение стратегических задач по дальнейшему развитию Клиники ЯНЦ КМП. Во-первых, было принято решение о сокращении пищеблока и обращении к услугам аутсорсинга для организации питания больных. Во-вторых, был выявлен нерентабельный коечный фонд гинекологического и кардиологического отделений. Это было связано с тем, что в республике в 2011 г. в рамках Национального проекта «Здоровье» на базе РБ№2-ЦЭМП был открыт Региональный сосудистый центр (РСЦ), оснащенный самым современным оборудованием, призванный оказывать специализированную высокотехнологичную круглосуточную медицинскую помощь больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) и острым коронарным синдромом (ОКС). Таким образом, в кардиологическое отделение Клиники ЯНЦ КМП, исключая больных с ОКС, стали поступать больные с хронической ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и др. заболеваниями сердца и сосудов, которые относятся при госпитализации к профилю «терапия». Кроме этого, в г. Якутске в марте 2018 г. открылся Республиканский перинатальный центр (РПЦ) со стационаром на 130 коек (акушерское физиологическое отделение, родовое, отделения патологии беременности, патологии новорожденных и недоношенных детей), консультативно-диагностическим отделением на 150 посещений в смену, отделением реанимации и интенсивной терапии для женщин и новорожденных, а также отделением катамнеза для детей раннего возраста и др. Открытие РПЦ также сказалось на нерентабельности коек гинекологического отделения Клиники ЯНЦ КМП.

Вышеуказанные объективные причины привели к принятию решения о сокращении гинекологического отделения и 25 коек кардиологического отделения и размещении на их базе Центра нейродегенеративных заболеваний.

Третьим этапом комплексной программы было определение структуры ЦНДЗ как модуля, который включал бы амбулаторную и стационарную помощь, а также оказывал помощь в социальных вопросах. Поэтому было принято решение о выделении под ЦНДЗ отдельного блока на одном



Рис. 1. Исходная модель оказания медицинской помощи больным с нейродегенеративными заболеваниями в РС (Я)

отсутствие круглосуточных стационаров для восстановительного или реабилитационного лечения лишает их получения этих видов МП.

Поэтому преимущественным и комфортным видом МП для таких пациентов является лечение в круглосуточном стационаре. В то же время надо отметить, что амбулаторная помощь больным с НДЗ в Якутии стала эффективнее после открытия в ноябре 2017 г. Центра экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии в Клинике Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Открытие такого Центра в РС (Я) явилось хорошей альтернативой оказания МП больным с НДЗ, несмотря на возмездное оказание помощи.

Таким образом, в РС(Я), если на амбулаторном этапе пациенты с НДЗ имеют возможность получить МП, хотя и не в полном объеме, то вопрос со стационарной помощью является нерешенным. С учетом имеющейся ситуации назрела необходимость усовершенствовать имеющуюся организационную модель оказания неврологической помощи пациентам с НДЗ.

На втором этапе выполнения комплексной программы была исследована база Клиники ЯНЦ КМП, чтобы выявить реальные возможности соз-

леваний, которые ввиду тяжести течения, дорогостоящего лечения и обследования являются одними из высокооплачиваемых клинико-статистических групп (КСГ) в системе ТФОМС.

Клиника ЯНЦ КМП занимает 1-й и 2-й этажи 4-этажного здания типового общежития. 1-й этаж отведен под поликлинику, 2-й этаж занимает круглосуточный стационар на 110 коек, включающий (на момент исследования) терапевтическое отделение на 40 коек, из которых 10 неврологических, гинекологическое отделение на 25 и кардиологическое - на 35 коек. В Клинике функционируют отделение физиотерапии и клинично-диагностическая лаборатория, которые обслуживают поликлинику и стационар. Кроме этого в структуру научного учреждения ЯНЦ КМП входит отдел медицинской генетики, имеющий в своем составе лабораторию наследственной патологии. Отсутствие в Клинике МРТ и отделения лучевой диагностики компенсируется за счет заключения двусторонних договоров с медицинскими организациями (МО), имеющими это оборудование. В целом при наличии площади для размещения предполагаемого центра для больных с НДЗ эта задача могла бы быть успешно решена.

этаже. В структуре ЦНДЗ существенную роль играет расположение палат неврологического отделения и кабинетов когнитивных расстройств, биозтики и медико-социальной помощи на одном этаже, что важно для маломобильных пациентов. В результате такого расположения ЦНДЗ представляет собой целостную секцию, обособленную от других помещений Клиники (рис. 2).

ЦНДЗ является основным звеном в предлагаемой нами усовершенствованной организационной модели специализированной помощи (УОМСП) больным с НДЗ и представляет собой единый блок оказания специализированной помощи, где все этапы оказания МП взаимосвязаны (рис. 3).

На четвертом и пятом этапах реализации комплексной программы была проведена совместная работа с Министерством здравоохранения РС (Я) и Территориальным фондом ОМС по РС (Я) для уточнения объемов финансирования неврологических коек. Функциональная структура ЦНДЗ была представлена нами на Коллегии Министерства здравоохранения РС (Я) в декабре 2018 г. Учитывая, что неврологическое отделение будет обслуживать пациентов со всей республики и для его полноценного функционирования, на Коллегии МЗ РС (Я) было рекомендовано составить проект приказа о порядке маршрутизации больных, страдающих нейродегенеративными заболеваниями. Таким образом, ос-

новываясь на Указе Главы РС(Я) от 27.12.2016 «Об утверждении положений Министерства здравоохранения и его коллегии» (Приложение 1, пп. 3.11, 3.19, 3.20) 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», был составлен и утвержден приказ МЗ РС (Я) за № 01-07/184 от 14.02.2019 «О порядке маршрутизации больных неврологического профиля, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, на амбулаторно-поликлиническом и госпитальном этапах» (рис. 4).

Вышеизданный приказ МЗ РС (Я) позволяет постепенно сосредоточить больных в одной МО, что даст возможность создать единую базу данных нейродегенеративных заболеваний, отслеживать новые случаи, консультировать больных и поддерживать прямую связь с неврологами центральных районных больниц при помощи телемедицины. Данные созданных регистров позволят также оказывать восстановительное и реабилитационное лечение нуждающимся пациентам, контролировать их состояние в динамике, выявлять особенности течения клинической картины, отслеживать семьи с генетическими заболеваниями. На основе этих знаний будет дана оценка современного состояния эпидемиологической ситуации по НДЗ по регионам Якутии и перспектив разработки ранней (доклинической) диагностики, разработаны подходы к персонализированному лечению нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезней Паркинсона, Альцгеймера и СЦА 1.

Немаловажным фактором является и нравственно-этическая сторона этой проблемы, т.к. внедрение в практику здравоохранения этого приказа о порядке маршрутизации и создание ЦНДЗ на деле показывает, что идет поиск в решении задач по оказанию МП данной категории больных, которые до этого момента были, практически, ее лишены. Это даст больным людям почувствовать себя полноценными членами общества, а значит, улучшит качество их жизни.

Предварительные итоги, изложенные выше, показывают, что внедренная усовершенствованная модель специализированной помощи больным с нейродегенеративными заболеваниями может себя оправдать в будущем.

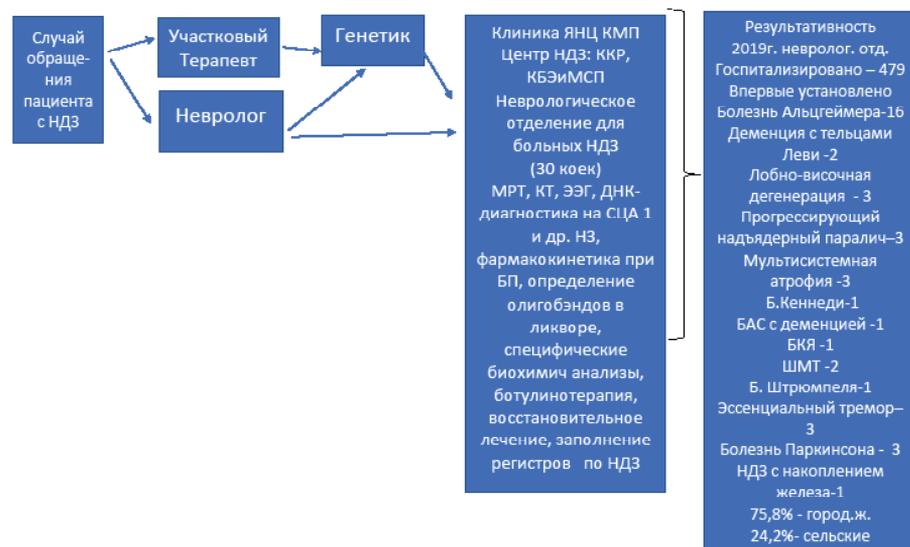


Рис.2. Усовершенствованная модель оказания медицинской помощи больным с нейродегенеративными заболеваниями в РС (Я)



Рис. 3. Схема маршрутизации пациентов с НДЗ при оказании медицинской помощи в РС (Я)

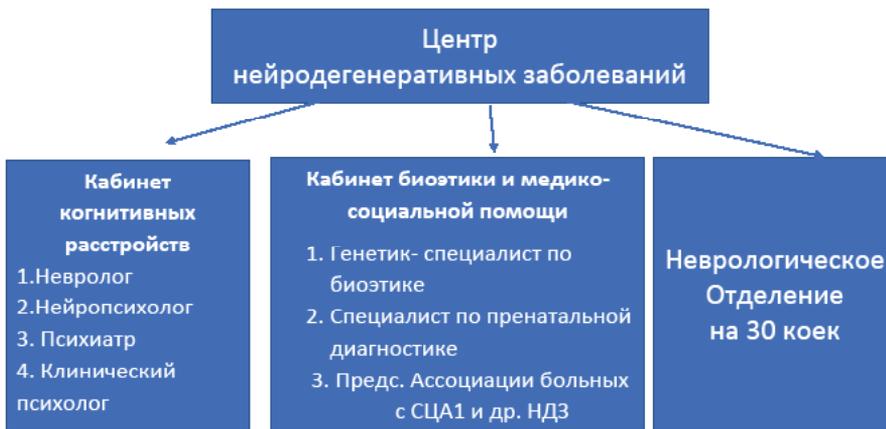


Рис 4. Структура Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники ЯНЦ КМП

**Заключение.** Таким образом, открытие специализированного центра для больных с нейродегенеративными заболеваниями является примером консолидированного взаимодействия федерального научного медицинского учреждения и регионального здравоохранения в решении медико-социальной проблемы.

**Благодарности.** Мы выражаем благодарность за помощь в усовершенствовании организации специализированной помощи больным с нейродегенеративными заболеваниями Борисовой Елене Афраимовне - министру здравоохранения Республики Саха (Якутия), Яковлеву Алексею Аммосовичу - первому заместителю министра здравоохранения Республики Саха (Якутия), Горохову Александру Васильевичу - директору Территориального фонда обязательного медицинского страхования Республики Саха (Якутия).

### Литература

1. Гурьева П.И. Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика болезни Шарко-Мари-Тута в Республике Саха (Якутия): автореф. дис.канд.мед.наук / Гурьева П.И. - Красноярск, 2014. -24 с.

Guryeva P.I. Epidemiological and clinical-genetic characteristics of Charcot-Marie-Tooth disease in the Republic of Sakha (Yakutia): diss. abst. Candidate of Med. Scie / Guryeva P.I. - Krasnoyarsk; 2014. - 24 p.

2. Давыдова Т.К. Спорадический боковой амиотрофический склероз в Республике Саха (Якутия)/Т.К. Давыдова// Вестник СВФУ.- 2015.- 2 (12).- С.: 119-123.

Davydova T.K. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis in the Republic of Sakha (Yakutia) / T.K. Davydova // Bulletin of NEFU.-2015.-№2 (12) .- P. 119-123.

3. Иллариошкин С. Н. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса / С. Н. Иллариошкин, А. Г. Власенко, Е. Ю. Федотова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2013. - 2 (7). - С. 39-50 2.

Illarioshkin, S.N. Modern possibilities of identifying the latent stage of the neurodegenerative

process / S. N. Illarioshkin, A. G. Vlasenko, E. Yu. Fedotova // Annals of Clinical and Experimental Neurology. - 2013. - Т. 7, No. 2. - P. 39-50.

4. Левин О. С. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона / О. С. Левин, Л. В. Докадина // Неврологический журнал. - 2005. -5. - С. 41-49.

Levin O.S. Epidemiology of parkinsonism and Parkinson's disease / O.S. Levin, L.V. Dokadina // Neurological journal. - 2005. - № 5. - P. 41-49.

5. Наследственные болезни нервной системы в РС (Я) / И.А Николаева, М.Н. Коротов, Е.Е. Гуринова, С.К. Степанова [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2009.-2(26).-С. 52-54.

Hereditary diseases of the nervous system in the Republic of Sakha (Yakutia) / IA Nikolaeva, M.N. Korotov, E.E. Gurinov, S.K. Stepanova [et al.] // Yakutsk Medical Journal. -2009. -No. 2 (26). 52-54.

6. Эпидемиология болезни Паркинсона в Республике Саха (Якутия) /Т.Е.Попова, А.А. Таппахов, Т.Я.Николаева, Л.Т.Оконешникова [и др.] // Там же. - 2017.-№3(59).-С.98-101.

Epidemiology of Parkinson's disease in the Republic of Sakha (Yakutia) / T.E. Popova, A.A. Tappakhov, T.Ya. Nikolaeva, L.T. Okoneshnikova [et al.] // Ibid. - 2017.-No.3 (59) .- P. 98-101

7. Сухомьясова А.Л. Аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия в Республике Саха (Якутия): автореф. дис.канд.мед.наук/ Сухомьясова А.Л. - Томск, 2005.- 22 с.

Sukhomyasova A.L. Autosomal dominant myotonic dystrophy in the Republic of Sakha (Yakutia): diss. abst.candidate of Med. Scie / Sukhomyasova A.L. - Tomsk, 2005.- 22 p.

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

9. C.A. Lane. Alzheimer's disease / Lane C.A., Hardy J., Schott J. M. // Eur J Neurol Review.- 2018.- 25 (1). P. 59-70. DOI: 10.1111 / ene.13439. Epub 2017 Oct 19.

10. <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravrossii-ot-02062015-n-290n/>

11. <https://www.neurology.ru/>

12. <https://ihb.spb.ru/>

## ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

П.П. Бессонов, Н.Г. Бессонова, Л.Е. Павлова

СИМПТОМЫ ДИСПЕПСИИ  
СРЕДИ СТУДЕНТОВ ПЕРВОКУРСНИКОВ

DOI 10.25789/УМЖ.2020.72.15

УДК 616.33-002

С целью изучения симптомов диспепсии среди студентов первого курса Медицинского института СВФУ проведено анкетирование студентов в возрасте 17-18 лет. Симптомы диспепсии выявляются у 33,6% первокурсников, преобладают симптомы характерные для функциональной диспепсии, тогда как вторичная диспепсия выявлена у 9,8% респондентов. У подавляющего большинства респондентов симптомы диспепсии отмечаются в последние два года, что совпадает по времени с адаптацией первокурсников к новому ритму жизни, высоким уровнем стресса и влиянием психоэмоциональных факторов, значительными изменениями стереотипа, сложившегося за период школьного обучения.

**Ключевые слова:** диспепсия, студенты, первокурсники, анкетирование, адаптация, факторы риска, профилактика.

To study the symptoms of dyspepsia among first-year students of the Medical Institute there was a survey among 51 students, with an average age of 18 years, 30 of them are females, and 21 are males. The study included dyspepsia issues, its duration, nature, periodicity, frequency, seasonality, relationship with food intake and concomitant diseases of the digestive system. Symptoms of dyspepsia were determined in 33.6% of the respondents. The most common symptom of dyspepsia was a feeling of heaviness in the epigastric region, nausea, pain in the epigastric region, sometimes heartburn, nausea and belching. According to our data, functional dyspepsia is more common than organic dyspepsia, which amounted to 9.8%, possibly due to previously diagnosed diseases of the gastrointestinal tract. In the last two years, the overwhelming majority of respondents have developed symptoms of dyspepsia, which coincides with the high level of stress and psycho-emotional stress during the school period and with the adaptation of the freshman. For the prevention of symptoms of dyspepsia, the recommendations for first-year students are: regularly undergo preventive medical examinations, observe the regime and principles of rational nutrition. We have developed practical recommendations for the prevention of symptoms of dyspepsia among first-year students.

**Keywords:** questioning, adaptation, dyspepsia, students, diseases of the gastrointestinal tract, prevention.

**Введение.** В последние годы остается актуальным изучение функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые встречаются довольно часто [2]. Интерес к этим заболеваниям связан с большой распространенностью диспепсических жалоб среди населения. Среди гастроэнтерологической патологии диспепсические расстройства встречаются наиболее часто. Современный ритм жизни, насыщенный постоянными стрессами, плохой экологией, неправильным и нерациональным питанием, ведет к тому, что к 30 годам каждый четвертый человек имеет в своем анамнезе одно из заболеваний ЖКТ. Диспепсия встречается преимущественно в молодом возрасте, причем чаще у женщин [6].

Термин "диспепсия" переводится с греческого языка дословно как "нарушенное пищеварение". В разные периоды этим термином обозначали различные состояния. Согласно современной концепции, диспепсией называют неприятные ощущения (боль, жжение, вздутие, чувство переполнения после приема пищи, чувство быстрого насыщения), локализуемые в эпигастральной области. Диспепсию

считают хронической, если симптомы беспокоят пациента на протяжении не менее 3 мес. [5].

По последним данным, распространенность синдрома диспепсии составляет 8,5-35,5% [6] в общей популяции и от 2 до 5% в общем количестве обращений к врачам [1]. Также симптомы диспепсии являются одной из наиболее частых причин временной нетрудоспособности.

Если известно, что причины возникновения органической диспепсии обусловлены органическими поражениями органов ЖКТ, то причины функциональной диспепсии (ФД) изучены недостаточно. Однако важно отметить, что одним из ведущих этиологических факторов в обоих случаях диспепсии является психоэмоциональный фактор.

Студенты - это одна из социальных групп, имеющих высокий уровень гастроэнтерологической заболеваемости. Это объясняется физиологическими особенностями, социально-бытовыми, психоэмоциональными факторами и нерациональным питанием студентов.

По происхождению диспепсия может быть вторичной (органической) и функциональной (идиопатической). На основании характера жалоб, возраста, данных анамнеза, результатов физикальных и общеклинических методов исследования врачу необходимо исключить, в первую очередь, органическую природу симптомов диспепсии. Вторичная диспепсия диагностируется

у пациентов с органическими, системными или метаболическими заболеваниями.

Причинами органической (вторичной) диспепсии чаще всего являются язва желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания желчевыводящих путей, хронический панкреатит, злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, прием лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, теофиллин, препараты наперстянки, железа и др.), алкоголь, сахарный диабет, гипер- или гипотиреоз, гиперпаратиреоз, электролитные нарушения, заболевания соединительной ткани, печени и другая органическая патология. У пациентов с впервые возникшей диспепсией в возрасте старше 45 лет её функциональный характер маловероятен, поэтому в данной клинической ситуации с учетом возраста пациента врач должен иметь обоснованную онкологическую настороженность [3].

Распространенность ФД в разных популяциях сильно варьирует, что связано с различной интерпретацией и выраженностью симптомов, различными диагностическими критериями, факторами окружающей среды. У больных ФД значительно снижается качество жизни, что связано с эмоциональным дистрессом вследствие постоянных симптомов, расходами на лечение и снижением трудоспособности [7].

Актуальность исследования симптома диспепсии обусловлена высо-

кой распространенностью среди населения. Диспепсия приводит к различным нарушениям деятельности ЖКТ, которые в значительной степени определяют общий потенциал здоровья студентов и неблагоприятно влияют на качество жизни. Своевременная профилактика включает в себя знание о способах предупреждения диспепсии и диагностики нарушений пищеварения, которые играют ведущую роль в предупреждении заболеваний ЖКТ.

**Цель** настоящего исследования - изучение симптомов диспепсии и факторов ее риска среди студентов первокурсников.

**Материалы и методы исследования.** Проанализированы анкетные данные 51 студента в возрасте 17-18 лет, 30 девушек и 21 юноши, обучающихся на первом курсе Медицинского института СВФУ им М.К. Аммосова (г. Якутск, Республика Саха (Якутия)).

В целях исследования нами составлена анкета для выявления симптомов заболевания органов пищеварения. Анкета включала 20 пунктов, вопросы о боли в подложечной области, их продолжительности, характере, периодичности, частоте, сезонности, связи с приемом пищи, о сопутствующих заболеваниях органов ЖКТ, наличии или отсутствии жалоб на органы пищеварения и факторов риска. Наиболее значимыми для исследования симптомами диспепсии мы выделили: чувство тяжести после еды, боли в эпигастрии, изжога, отрыжка, тошнота, рвота и опоясывающие боли.

Заполнялась анкета самим обследуемым, после чего анкеты проверялись исследователем для выявления пропущенных вопросов и ошибок. Все студенты участники анкетирования подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica версия 12.

При статистической обработке результатов исследования рассчитывались доли по таблице частот (Frequency tables). Сравнения долей проводились при помощи теста сравнения пропорций (Difference tests). Для сравнений частот использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона, при малом количестве ожидаемых частот -  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса и 2-сторонний точный критерий Фишера. Критическое значение уровня значимости ( $p$ ) принималось равным 5 %.

**Результаты и обсуждение.** У 90,2% первокурсников выявляется хотя бы один из симптомов диспепсии, и только 9,8% опрошенных отмечают отсутствие каких-либо диспептических проявлений ( $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса=60,84;  $p<0,001$ ). Столь высокую частоту диспепсии можно объяснить особенностями социально-бытового и эмоционально-психологического статусов и нерационального питания опрошенных, что согласуется с данными литературы [8].

Болевые ощущения у первокурсников локализуются преимущественно в области эпигастрия, не носят сезонный характер, в большинстве случаев характеризуются умеренной частотой и продолжительностью в несколько часов (табл. 1). По характеру боли преимущественно тупые и возникают периодически. Эти симптомы являются диагностическими критериями при диспепсии, что позволяет нам предположить наличие синдрома диспепсии у этих студентов.

Кроме боли наиболее часто отмечаются такие симптомы, как тошнота, изжога, отрыжка и чувство тяжести после еды (табл. 2).

Из ранее диагностированных заболеваний отмечают болезни гастродуоденальной и гепатобилиарной зоны. Ранее в анамнезе диагноз язвенная болезнь был выставлен в 1 случае (1,96%), хронический гастрит в 2 (3,92), холецистит в 1 (1,96), панкреатит в 3 случаях (5,88%).

Кроме этого мы проанализировали различные симптомы и частоту их проявлений у опрошенных (рис. 1-2). У 16 студентов отмечаются боли в эпигастрии, у 9 - опоясывающие боли, у 20 - отрыжка, у 22 - изжога, у 21 - тошнота, у 14 - рвота и у 16 - чувство тяжести после еды. При этом боль беспокоила наших первокурсников реже, чем омских второкурсников - 31,4% против 54 ( $p=0,0077$ ), а изжога появлялась чаще - 45,1% против 23 ( $p=0,0046$ ) соответственно [4].

Как видно на рис. 1, из признаков функциональной диспепсии наиболее часто отмечаются изжога (23 случая) и тошнота (22), затем идут отрыжка (20), боли и чувство тяжести в эпигастрии (16 случаев). Различия в частоте были статистически незначимы ( $\chi^2$  Пирсона=11,06;  $p>0,05$ ).

Таблица 1

Характеристика болевого синдрома у обследованных студентов

Симптом	Частота (n=51), абс.	%	$\chi^2$ Пирсона	p
Боли в эпигастрии	нет - 5 есть в эпигастрии - 22 есть в других областях - 6	9,8 43,14 11,76	21,01	<0,001
Время появления боли	натощак - 12 после еды - 18 ночью - 2 проходят после еды - 4	23,53 35,29 3,92 7,84	22,13	<0,001
Опоясывающие боли	иногда - 9 часто - 1	17,65 1,96	*	0,0011*
Приступ опоясывающих болей	однократно - 5 многократно - 2	9,8 3,92	*	0,29*
Приступ боли в правом подреберье	однократно - 8 многократно - 2	15,69 3,92	*	0,023*
Периодичность боли	периодически - 35 постоянно - 0	68,63 0	*	<0,0001*
Давно боли в животе, изжога, тошнота	0-2 года - 23 2-5 лет - 3 5-10 лет - 1 Более 10 лет - 2	45,1 5,88 1,96 3,92	53,5	<0,001
Характер боли	острые - 12 тупые - 27	23,53 52,94	11,54	<0,001
Продолжительность боли	несколько часов - 28 сутки - 5 неделя - 1 месяц - 1	54,9 9,8 1,96 1,96	69,63	<0,001
Иррадиация боли	в плечо - 3 в спину - 2	5,88 3,92	*	1,0*
Сезонный характер боли	да - 4 нет - 47	7,84 92,16	*	<0,0001*

Примечание. В табл. 1-2: \*2-сторонний точный критерий Фишера, \*\*критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Таблица 2

Частота симптомов диспепсии у обследованных студентов

Симптом	Частота (n=51), абс.	%	$\chi^2$ Пирсона	p
Отрыжка	иногда - 20 часто - 4	39,22 7,84	*	<0,0001*
Тошнота	иногда - 22 часто - 7	43,14 13,73	13,52**	<0,001**
Рвота	иногда - 14 часто - 4	27,45 7,84	*	0,0022*
Изжога	иногда - 23 часто - 4	45,1 7,84	*	<0,0001*
Изжога в горизонтальном положении	иногда - 10 часто - 4	19,61 7,84	*	0,055*
Чувство тяжести после еды	иногда - 16 часто - 9 постоянно - 3	31,27 17,65 5,88	11,1	0,004



Рис. 1. Симптомы функциональной диспепсии

В среднем симптомы диспепсии отмечаются у 33,6% опрошенных, что, по данным литературы, соответствует показателям распространенности диспептического синдрома в популяции в целом [1, 7], а также, по результатам работ других авторов, среди студентов других вузов [8]. Частота ФД у студентов МИ СВФУ в 33,6% случаев была аналогична частоте среди студентов 2-го курса Омского медицинского университета - 36% и в уральской популяции - 23,4% ( $p=0,77$  и  $0,097$  соответственно) [9].

По нашим данным, студенты наиболее часто отмечали такие симптомы, как чувство тяжести после еды (у 9 опрошенных), боли в эпигастрии (у 6), тошнота (у 7), отрыжка, изжога и рвота (по 4 случая) (рис. 2). При сравнении частоты симптомов ФД у наших респондентов с результатами исследований бельгийских ученых выявлено, что у наших намного реже встречались такие симптомы, как чувство тяжести и боль в эпигастрии - по 31,4% против 88 и 68% соответственно ( $p<0,0001$ ). Также статистически значимо реже были: тошнота - 43,1% против 63 ( $p=0,02$ ), отрыжка - 39,1% против 58% ( $p=0,03$ ).

Изжога и рвота появлялись со схожей частотой - 45,1% против 56 и 27,5% против 30 ( $p=0,2$  и  $0,75$  соответственно) [4].

Симптомы диспепсии, выявляемые часто, отмечаются у 9,8% студентов, что может свидетельствовать о наличии какого-либо органического поражения и, как следствие, органической диспепсии. Студенты с частыми проявлениями диспептических симптомов требуют проведения дальнейших лабораторного и эндоскопического методов исследования. Также о наличии патологии ЖКТ можно судить по результатам анкетирования о ранее диагностированных заболеваниях. Из 33,6% первокурсников с симптомами диспепсии у 9,8% они связаны с органической диспепсией, что соответствует литературным данным. Органическая диспепсия составляет около 40% всех случаев диагностирования диспепсии [7]. По данным анкетирования, у студентов в анамнезе были выставлены диагнозы: у 1,96% - язвенная болезнь, у 3,92 - хронический гастрит, у 1,96 - холецистит, у 5,88% - панкреатит. Таким образом, у студентов чаще встречается функциональная диспепсия.

У подавляющего большинства опрошенных студентов (45%) симптомы диспепсии появились в послед-

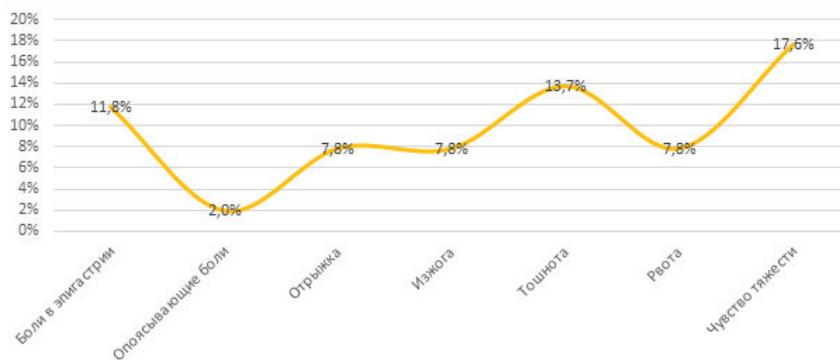


Рис. 2. Симптомы вторичной диспепсии

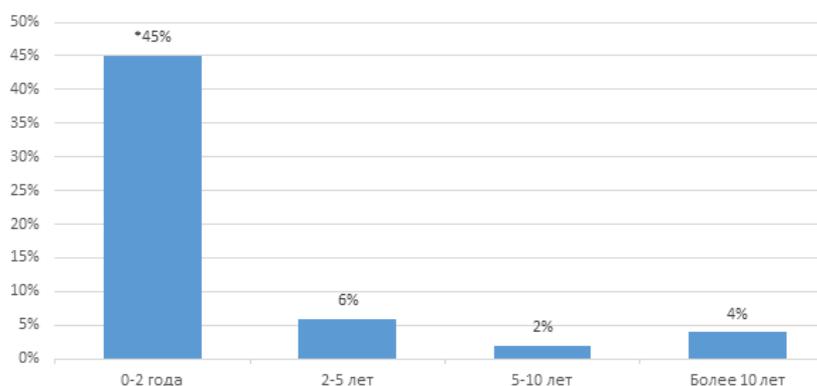


Рис. 3. Длительность симптомов диспепсии. \* достоверность различия между возрастными группами

ние 2 года ( $\chi^2$  Пирсона=53,5;  $p < 0,001$ ) (рис.3). Возможно, это связано со значительными изменениями в сложившемся за период школьного обучения ритме жизни и адаптацией первокурсников к новому ритму жизни в институте, увеличением психоэмоциональных нагрузок, нарушением режима питания и с другими факторами развития симптомов диспепсии.

**Заключение.** В результате проведенного исследования установлено, что среди студентов первокурсников синдром диспепсии составляет 33,6%. Преобладает функциональная диспепсия, тогда как органическая диспепсия, возможно, у 1/3 (9,8%) опрошенных, у которых ранее диагностировали заболевания ЖКТ. Наиболее распространёнными симптомами диспепсии являются тупые боли в эпигастрии, чувство тяжести в животе, тошнота, изжога и отрыжка. По длительности симптомы диспепсии у большинства беспокоят в течение последних 2 лет. Нами разработаны практические рекомендации, информирующие студентов о симптоме диспепсии и методах ее профилактики. Студентам рекомендуется обращать внимание на симптомы диспепсии, регулярно проходить профилактические медицинские осмотры, соблюдать принципы рационального питания и рекомендации по профилактике симптомов диспепсии.

## Литература

1. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.А. Шептулин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2017; 27(1):50-61.  
Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA, Lapina TL [et al.] Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia // Rossiiskii journal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 2017; 27(1):50-60 (In Russ)].
2. Ивашкин В.Т., Пропедевтика внутренних болезней. Гастроэнтерология [Электронный ресурс]: учебное пособие / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 160 с. - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422793.html>.  
Ivashkin VT, Propedeutics of internal diseases. Gastroenterology. [Electronic resource]: textbook / Ivashkin VT, Drapkina OM. -M.: GEOTAR-Media, 2012. 160 p. Access mode: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970422793.html> (In Russ)].
3. Лазебник Л. Б. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии / Л.Б. Лазебник, С.А. Алексеев, Е.А. Лялюкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 153(05):04-18.  
Lazebnik LB, Alekseenko SA, Lyalukova EA, Samsonov AA, Bordin DS [et al.] Recommendations for the management of primary patients with symptoms of dyspepsia // Experimentalnay and klinicheskay gastroenterologiy. -2018; 153 (05): 04-18. (In Russ).
4. Маев И.В. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев. - М.: ООО «СТ-Принт», 2015. - 40 с.  
Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Functional dyspepsia: epidemiology, classification, etiopathogenesis, diagnosis and treatment. - M.: ООО "ST-Print", 2015. - 40 p. (In Russ)
5. Охлобыстин А.Б. Диспепсия / А.Б. Охлобыстин // Модуль - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/07-MOD-0197.html>.  
Okhlobystin AB. Dyspepsia. Module - M.: GEOTAR-Media, 2015.
6. Сторонова О.А. Нарушение моторики желудка при функциональной диспепсии / О.А. Сторонова // Модуль - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/07-MOD-2311.html>.  
Storonova O.A. Abnormal gastric motility in functional dyspepsia. Module - M.: GEOTAR-Media, 2017. -
7. Ткач С.М. Функциональная диспепсия: современные подходы к диагностике и лечению. / С.М. Ткач // Украинский медицинский журнал 2016; 114(4):47-51.  
Tkach S.M. Functional dyspepsia: modern approaches to diagnosis and treatment // Ukrainianskii Medisinskii Journal 2016; 114 (4): 47-51. (In Russ)
8. Пищевое поведение в студенческой среде. Кремлевская медицина / М.М. Федорин, М.А. Ливзан, Н.А. Николаев, Ю.П. Скирденко [и др.] // Клинический вестник. -2019; 2: 13-16.  
Fedorin MM, Livzan MA, Nikolaev NA, Skirdenko YuP, et al. Eating behavior in the student environment. Kremlin medicine // Clinicheskii vestnik. -2019; 2: 13-16. (In Russ)].
9. Чикунова М.В. Распространенность симптомов диспепсии в популяции / М.В. Чикунова, И.Б. Хлынов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2014. 3. с. 8.  
Chikunova M.V., Khlynov I.B. The prevalence of symptoms of dyspepsia in the population // Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology / - 2014.3 p. 8. (In Russ)]

Д.К. Гармаева, С.П. Винокурова, Л.И. Аржакова,  
А.А. Лыткина, М.И. Сентизова, Ц.К. Гармаев

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Проведен сравнительный анализ динамики показателей физического развития и функционального состояния организма мужчин на юношеском этапе онтогенеза. В научной работе проанализированы результаты одномоментного исследования (1999 и 2019 гг.) студентов 1-го курса. Для выявления морфофункциональных показателей проводилось комплексное исследование соматоскопических, соматометрических и функциональных показателей юношей. Анализ результатов исследования физического развития мужчин Якутии на юношеском этапе онтогенеза в динамике (разница 20 лет) с учетом индивидуально-типологических особенностей организма, проявляющихся на структурно-функциональном уровне (соматотип) и отражающихся в основных анатомо-антропологических показателях организма, позволяет констатировать воздействие внешних факторов (экологических, социальных воздействий, комплекса генетических, культурологических особенностей образа жизни) на коренных жителей Севера.

**Ключевые слова:** морфофункциональные показатели, самотипирование, физическое развитие, индивидуально-типологические особенности.

This article presents the comparative characteristics of the dynamics of indicators of physical development of young men. The study aims to carry out a comparative analysis of the dynamics of morphological and functional indicators of physical development and the functional state of

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.16

УДК 611.08

**ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, [dari66@mail.ru](mailto:dari66@mail.ru); **ВИНОКУРОВА Светлана Петровна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, [Hitvsp@mail.ru](mailto:Hitvsp@mail.ru); **АРЖАКОВА Лена Игнатьевна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, [lanaarzhakova@mail.ru](mailto:lanaarzhakova@mail.ru); **ЛЫТКИНА Алина Альбертовна** – врач ультразвуковой диагностики ГАУ РС(Я) «Якутская городская больница» №3, [gidro1777@mail.ru](mailto:gidro1777@mail.ru); **СЕНТИЗОВА Мария Ивановна** – к.пед.н., доцент, зав. кафедрой Института физической культуры и спорта СВФУ им. М.К. Аммосова, [sentizova@yandex.ru](mailto:sentizova@yandex.ru); **ГАРМАЕВ Цыбэн Кышектуевич** – к.пед.н., доцент Института физической культуры и спорта СВФУ им. М.К. Аммосова, [Zyben60@mail.ru](mailto:Zyben60@mail.ru).

male bodies at the youthful stage of ontogenesis. We have analyzed the results of the one-time study (1999 and 2019) of 1st-year students; in total, 760 young male students were examined in 1999, and 273 students in 2019 (aged 17-18). To reveal research results of physical development indicators, we have carried out a comprehensive study of somatoscopic, somatometric, and functional indicators of young men. Analysis of the morphological and functional indicators of men in Yakutia at the youthful stage of ontogenesis over time (20 years of difference). We take into account the individual typological characteristics of the organism, manifested at the structural and functional level (somatotype), and reflected in the main anatomical and anthropological indicators of the organism. This makes it possible to state the impact of external factors (environmental, social influences; a complex of genetic and cultural characteristics) on the indigenous people of the North.

**Keywords:** morphological and functional indicators, sociotype, physical development, individual-typological characteristics.

Многовековое длительное проживание коренных народностей на территории, занимаемой Республикой Саха (Якутия), не могло не способствовать формированию морфофункционального экотипа, максимально адаптированного к местным экстремальным климатогеографическим условиям. Однако в последнее время произошли значительные социально-экономические изменения в зонах проживания народностей Якутии, которые не могли не оказать существенного влияния на состояние здоровья населения [9].

Нельзя не согласиться, что всякая поспешная поломка установленного стереотипа (уклада жизни) может привести к изменениям морфофункционального состояния организма человека [6]. В настоящее время регистрируется снижение уровня двигательной активности, вместе с этим отмечаются нарушение питания и ведение неправильного образа жизни, что в свою очередь ведет к снижению показателей здоровья обучающейся молодежи [1,2, 5, 8].

В связи с этим стало актуальным изучение индивидуально-типологических особенностей физического развития коренного населения Якутии в конкретные периоды онтогенеза (юношеский возраст). Выявленные особенности необходимы для профилактической медицины и разработки целенаправленных программ физического воспитания подрастающего поколения Северо-Востока России.

**Целью** исследования является проведение сравнительной оценки морфофункциональных показателей физического развития и функционального состояния организма мужчин на юношеском этапе онтогенеза.

**Материалы и методы исследования.** В научной работе проанализированы результаты одномоментного исследования (1999 и 2019 гг.). Возрастной диапазон обследуемых составляет 17-18 лет. В случайную выборку попали студенты 1-го курса: в 1999 г. было обследовано 760 юношей-студентов (1-я группа) и в 2019 г. - 273 студента (2-я группа).

В исследовании были использованы данные диссертации С.П. Пермяко-

вой «Закономерности морфофункционального развития юношей коренного населения Республики Саха (Якутия)» (2002 г.) [8].

Исследования выполнялись по комплексной программе, при этом на первом этапе проводились анкетирование и анализ объективного статуса студента. Второй этап предусматривал изучение физического развития студентов, которое проводилось с использованием стандартных антропометрических методик – определялись соматометрические показатели: тотальные размеры тела (масса тела, рост, окружность грудной клетки); парциальные размеры тела, характеризующие размеры отдельных частей тела, продольные, широтные и обхватные размеры тела и данные калиперометрии. Кроме того, на этом этапе проводилась оценка физиометрических параметров юношей (сила кисти, становая сила, жизненная емкость легких, частота сердечных сокращений и артериальное давление).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием информационно-аналитической системы базы данных «SOMAX» [4]. Для данных с нормальным распределением рассчитывали среднее ( $M$ ) и среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ). При сравнении выборочных средних для данных с нормальным распределением использован критерий Стьюдента. Для анализа статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Анализ морфологических показателей орга-

низма юношей проводился с учетом этнического признака и выявил различия в физическом развитии юношей Республики Саха (Якутия) в разные периоды исследования. В результате исследования было установлено, что в анализируемых группах наблюдались статистически значимые различия в длиннотных размерах тела в зависимости от года исследования. Наши данные показывают, что наибольшие показатели длины тела определяются в 2-й группе юношей, а низкие цифры – у юношей 1-й группы (табл.1).

Длина тела у юношей 2-й группы значимо превышает данный показатель у юношей 1-й группы на 3,64 см, что характеризует ускоренный темп роста и энергетические затраты организма и имеет гигиеническое значение. Показатель массы тела у юношей 2-й группы больше на 4,36 кг, чем у юношей 1-й группы, что также имеет значимые различия ( $P < 0,05$ ). Более высокие значения массы тела у юношей 2-й группы объясняется большей длиной их тела, так как эти показатели имеют высокую корреляцию. При этом величина ИМТ (отношение массы тела в кг к квадрату длины тела), также имеет различия в исследуемых группах, но при этом можно ориентироваться как на «норму» при оценке физического развития юношей на территории РС (Я).

Поскольку масса тела является лабильным показателем, чутко реагирующим на изменение интенсивности обменных процессов в организме,

Таблица 1

Основные морфологические показатели организма юношей ( $M \pm \sigma$ )

	1-я группа (1999 г.) N=760 ( $M \pm \sigma$ )	2-я группа (2019 г.) N=273 ( $M \pm \sigma$ )	P<
Длина тела, см	170,05±6,16	173,69±5,59	0,05
Масса тела, кг	59,87±8,0	64,23±10,42	0,05
Обхват гр. кл. см	85,70±6,05	87,59±6,71	0,05
Индекс Кетле	351,62±41,02	369,57±56,07	0,05
Индекс массы тела	20,68±2,27	21,27±3,15	0,05
Индекс Рорера	1,22±0,14	1,22±0,19	-
Площадь тела	1,70±0,12	1,78±0,14	0,05
Удельный вес	1,04±0,01	1,03±0,05	0,05

нами специально проведен более глубокий анализ этого показателя. В частности, был изучен и проанализирован компонентный состав массы тела, данные о котором представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, абсолютное и относительное содержание костной, жировой, мышечной тканей также имеют значимые различия.

Таблица 2

#### Компонентный состав тела юношей (M±σ)

	1-я группа (1999г) N=760	2-я группа (2019г) N=273	P<
Абс. костная масса, кг	11,09±1,21	14,21±18,07	0,05
Отн. костная масса, %	18,67	21,75	0,05
Абс. масса жира, кг	7,30±2,97	11,09±6,13	0,05
Отн. масса жира, %	12,03	16,66	0,05
Абс. масса мышц, кг	28,86±4,32	29,61±5,07	0,05
Отн. масса мышц, %	48,21	46,39	0,05

Анализ компонентного состава массы тела свидетельствует об увеличении костного и жирового компонентов и уменьшении содержания мышечной ткани через 20 лет (P<0,05). Возможно, это связано с особенностями питания и обмена веществ современной молодежи.

Анализ показателей толщины жировых складок и оценка абсолютных и относительных значений жировой массы в исследуемых группах также выявил статистически значимые отличия (P>0,05) (табл. 3).

Индекс Рорера, отражающий плотность тела, в значительной степени зависит от линейных размеров и его массы тела. Результаты нашего исследования не выявили статистически значимых отличий у юношей в обеих группах и имеют тенденцию к более высоким показателям индекса Рорера (1,22±0,01) и (1,22±0,19), что в свою очередь является основным признаком, определяющим медико-антропологическую характеристику северного экотипа, это объясняется высокой экопластичностью организма юношей коренного населения РС(Я) и характеризует высокую приспособляемость организма [4, 7]. При анализе длины тела представляет интерес выяснение

Таблица 3

#### Показатели толщины жировых складок тел организма юношей (M±σ)

Жировые складки	1-я группа (1999 г.) N=760 (M±σ)	2-я группа (2019 г.) N=273 (M±σ)	P<
Грудной клетки	5,51±2,16	9,06±5,86	0,05
Плеча спереди	4,25±1,75	6,24±3,5	0,05
Плеча сзади	8,21±3,48	9,27±4,94	0,05
Предплечья	5,14±1,56	5,59±2,6	0,05
Спины	7,49±2,35	10,74±7,08	0,05
Живота	9,17±4,71	14,13±9,04	0,05
Бедра	6,87±3,22	10,61±5,66	0,05
Голени	5,73±2,52	9,17±5,01	0,05

вопроса, за счет какого сегмента преимущественно формируется данный показатель. Основными сегментами длины тела являются длина ноги и длина корпуса. Из табл. 4 видно, что выявлены значимые различия в показателях длиннотного размера тела юношей. Так, у юношей 2-й группы показатели длины корпуса, руки, ноги, кисти и стопы были значимо выше по сравнению юношами 1-й группы.

Таблица 4

#### Длиннотные размеры тел юношей (M±σ)

	1-я группа (1999 г.) N=760	2-я группа (2019 г.) N=273	P<
Длина тела, см	170,05±6,16	173,69±5,59	0,05
Длина корпуса, см	89,87±3,68	91,39±11,54	0,05
Длина руки, см	75,28±3,25	76,78±3,86	0,05
Длина кисти, см	17,30±0,93	17,10±3,35	-
Длина ноги, см	88,0±4,95	91,93±6,45	0,05
Длина стопы, см	25,08±1,16	25,08±2,77	-
Индекс Скелии, %	89,26±17,92	92,2±18,26	0,05

Индекс Скелии у юношей 2-й группы равен 92,2%, что свидетельствует о макроскеллии, длинноногости (90% и выше - макроскеллия). У представителей 1-й группы соответствует 89,26% и говорит о мезоскеллии (85-89,9% - мезоскеллия). Иными словами, современные юноши коренной национальности характеризуются высокими величинами нижних конечностей, хотя во многих литературных источниках прошлого века (С.Е. Шрейбер, 1931; М.Г. Левин, 1945; Н.И. Клевцова, 1976) и обращено внимание на «коротконогость» [9].

Известно, что поперечные размеры тела оказывают значительное влияние на пропорциональность тела (табл. 5). Из поперечных размеров тела наибольший интерес представляет данные показателей ширины плеч (акромиальный диаметр). По нашим данным, ширина плеч в 1-й группе юношей составила 39,84±2,56 см, что значимо выше, чем во 2-й группе (38,24±0,16 см) (P<0,05).

Практически все широтные размеры тел юношей за исключением ширины таза и диаметра плеч значимо больше у юношей 2-й группы (P<0,05).

Величина массивности тела и отдельных его сегментов характеризуется по обхватным размерам, которые позволяют более объективно оценивать как тип телосложения, так и степень выраженности отдельных компонентов массы тела (табл. 6). Как видно из табл. 6, обхватные размеры предплечья, запястья, живота, бедра, голени и над лодыжками у юношей 1-й группы более низкие по сравнению с представителями 2-й группы (P<0,05), что соответствует основным размерам их тела (длина, масса тела, ОГК).

По абсолютным показателям размеров обхвата плеча значимых различий между юношами обеих групп (P>0,05) не выявлено. Но при этом в показателях обхвата плеча в напряжении получены значимые отличия, так, во 2-й группе данный показатель значимо выше, чем у юношей 1-й группы.

Основные показатели, характеризующие функциональное состояние организма изучаемых групп юношей, представлены в табл. 7.

Как видно из табл. 7, более высокие значения абсолютной мышечной силы (правой и левой кисти) наблюдались у юношей 2-й группы (P<0,05). Абсолютная величина становой мышечной силы во 2-й группе существенно ниже и составила 97,03±48,74 кг, тогда как в 1-й группе этот пока-

Таблица 5

## Широтные размеры тел юношей (M±σ)

	1-я группа (1999 г.) N=760	2-я группа (2019 г.) N=273	P<
Акромиальный диаметр	38,24±2,28	39,84±2,56	0,05
Поперечный диаметр ГК	26,75±1,62	27,27±2,39	0,05
Передне-задний диаметр ГК	17,78±1,59	18,2±1,99	0,05
Ширина таза	27,52±1,49	27,36±2,35	-
Диаметр плеч	6,91±0,41	7,04±1,17	-
Диаметр предплечья	5,69±0,32	5,58±0,42	0,05
Диаметр бедра	9,67±0,51	10,82±6,26	0,05
Диаметр голени	7,16±0,43	7,8±4,48	0,05
Индекс ширины плеч	22,49±1,23	22,94±1,38	0,05
Индекс ширины таза	16,08±0,8	15,76±1,27	0,05

Таблица 6

## Обхватные размеры тел юношей (M±σ)

Обхват	1-я группа (1999 г.) N=760	2-я группа (2019 г.) N=273	P<
Грудной клетки	85,70±6,05	87,59±6,71	0,05
Плеча	26,12±2,53	26,25±2,55	-
Плеча в напряжении	28,69±2,7	29,52±3,71	0,05
Предплечья	25,09±1,74	24,76±1,77	0,05
Запястья	16,42±0,86	16,12±1,54	0,05
Живота	72,26±5,91	75,39±11,68	0,05
Бедра	50,77±4,07	52,31±6,53	0,05
Голени	33,59±2,21	35,29±4,57	0,05

Таблица 7

## Функциональные показатели юношей (M±σ)

	1-я группа (1999 г.) N=760	2-я группа (2019 г.) N=273	P<
Сила правой кисти, кг	38,67±7,81	40,5±7,94	0,05
Сила левой кисти, кг	35,91±7,72	39,35±7,23	0,05
Становая сила, кг	121,56±26,94	97,03±48,74	0,05
ЖЕЛ, мл	3573,30±611,04	4024,56±1290,48	0,05
Жизненный индекс	60,04±11,54	63,68±20,93	0,05
Экскурсия, см	6,59±1,91	6,25±1,91	0,05
ЧСС, уд. в мин.	73,19±7,78	81,7±14,96	0,05
АДС, мм рт. ст.	112,87±12,5	112,39±12,3	-
АДД, мм рт. ст.	71,67±8,86	72,43±11,58	-
АД пульсовое, мм рт. ст.	41,20±9,84	39,95±12,37	-

затель составлял 121,56±26,94 кг. Исследование ЖЕЛ позволило выявить следующие особенности: более высокие значения абсолютного по-

казателя были у юношей 2-й группы (4024,56±1290,48 мл), у представителей 1-й группы (3573,30±611,04 мл), в относительных показателях (ЖЕЛ на кг

массы тела) также выявили значимые различия (P>0,05).

Анализ гемодинамических показателей организма (ЧСС, АД) в исследуемых группах показал, что ЧСС статистически значимо более высокий у современных юношей (P>0,05), что представлено в табл. 7.

Таким образом, сравнительный анализ функциональных показателей организма юношей, являющихся в большей степени фенотипическим признаком, также выявил существенных различий в исследуемых группах. Это может быть связано с изменением образа жизни (характером питания, двигательной активностью и другими факторами). Выявленные существенно низкие величины абсолютной становой мышечной силы во 2-й группе свидетельствуют о снижении уровня развития скелетной мускулатуры.

В клинической практике за рубежом широкое распространение имеет метод соматотипирования по индексу Риса-Айзенка (1945) [1]. В соответствии с данной схемой конституциональной диагностики обследованный контингент юношей был разделен на следующие группы: долихоморфный, мезоморфный, брахиморфный соматотипы. Так, у юношей 1-й группы долихоморфный тип встречался в 51,32% случаев, мезоморфный - 43,95 и брахиморфный - 4,73%. Среди юношей 2-й группы долихоморфных и брахиморфных соматотипов было больше – 58,33 и 9,09%, количество мезоморфных соматотипов уменьшилось и составило 32,58% случаев. Как видно из представленного материала, проявление долихоморфии и брахиморфии было наиболее частым среди современных юношей, что сочетается с выявленными у последних наибольшими показателями длинных и широтных размеров тела, а также более высокими значениями жировых складок тел.

**Выводы.** Таким образом, анализ морфофункциональных показателей юношей Республики Саха (Якутия) в динамике (разница 20 лет) с учетом индивидуально-типологических особенностей организма, проявляющихся на структурно-функциональном уровне (соматотип) и отражающихся в основных анатомо-антропологических показателях организма (длина тела, масса тела, окружность грудной клетки, площадь поверхности тела), позволяет констатировать воздействие внешних факторов (экологических, социальных воздействий, комплекса

генетических, культурологических особенностей образа жизни) на коренных жителей Севера. Конституциональная диагностика показала, что на протяжении 20 лет происходит увеличение количества долихоморфных и брахиоморфных самотипов наряду с уменьшением количества мезоморфных типов телосложения. Выявленные индивидуально-типологические особенности физического развития мужской популяции населения Якутии на юношеском этапе онтогенеза позволяют оценить их физическое развитие как дисгармоничное. Полученные данные могут быть использованы в практической работе (профилактическая, военная медицина, врачебный контроль за физическим воспитанием).

### Литература

1. Абдуллаева С.Г. Сравнительная характеристика морфофункциональных параметров физического развития юношей / С.Г. Абдуллаева, С.А. Магомедова, Л.В. Пронина // Известия ДГПУ. - 2015. - № 1. - С. 90-93.
2. Abdullaeva S.G. Comparative characteristics of morphofunctional parameters of physical development of young men / S.G. Abdullaeva, S.A. Magomedova, L.V. Pronina // Izvestiya DGPU. - 2015. - №1. - P. 90-93.
3. Алексанянц Г.Д. Спортивная морфология / Г.Д. Алексанянц, В.В. Абушкевич. - М.: Советский спорт, 2005.
4. Aleksanyants G.D. Sports morphology / G.D. Aleksanyants, V.V. Abushkevich. - M.: Sovetskii sport, 2005.
5. Винокурова С.П., Артемьев А.А., Винокуров А.А. Свидетельство о госрегистрации программы для ЭВМ. Рос. Федерация. Информационно-аналитическая система «SOMAX». № №2013660177; зарегистр. 28.10. 2013.
6. Vinokurova SP, Artemiev AA, Vinokurov AA Certificate of state registration of a computer program. Russian Federation. Information analytical system «SOMAX». No. 2013660177; reg. 28.10. 2013.
7. Дорохов Р.Н. Спортивная морфология / Р.Н. Дорохов, В.П. Губа. - М.: СпортАкадемПресс, 2002.
8. Dorokhov R.N. Sports morphology / R.N. Dorokhov, V.P. Lip. - M.: SportAkademPress, 2002.
9. Изаак С.И. Региональные особенности соотношения отдельных морфологических параметров физического развития школьников / С.И. Изаак, Т.В. Панасюк // Морфологические ведомости. - 2006. - Вып.1-2. - С. 145-148.
10. Izaak S.I. Regional features of the ratio of individual morphological parameters of physical development of schoolchildren / S.I. Izaak, T.V. Panasyuk // Morphologic Bulletin. -2006. - Issue 1-2. - P. 145-148.
11. Кайносов П.Г. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы юношей в условиях применения индивидуальных оздоровительных технологий / П.Г. Кайносов // Теория и практика физической культуры. 2005; 8: 20-23.
12. Kainosov P.G. The functional state of the cardiovascular system of young people in the context of the use of individual health technologies / P.G. Kainosov // Theory and practice of physical education. - 2005. - № 8. - P. 20-23.
13. Ланда Х.Д. Методика комплексной оценки физического развития и физической подготовленности / Х. Д. Ланда. - М.: Советский спорт, 2004.
14. Landa X.D. Method of complex estimation of physical development and physical preparedness / X.D. Landa. - M.: Soviet sport, 2004.
15. Пермякова С.П. Закономерности морфофункционального развития юношей коренного населения Республики Саха (Якутия): автореф. дис. канд. мед. наук / С.П. Пермякова. - Новосибирск, 2002.
16. Permyakova S.P. Regularities of morphofunctional development of young men of the indigenous population of the Republic of Sakha (Yakutia): Abstract dis. cand. med. Sciences / S.P. Permyakova. -Novosibirsk, 2002.
17. Тристан В. Г. Спортивная антропология и морфология: Учебное пособие / В.Г. Тристан, В.Г. Глухих. - Омск: СибГАФК, 2000.
18. Tristan V.G. Sports anthropology and morphology: Textbook / V.G. Tristan, V.G. Glukchikh. - Omsk: SibGAFK, 2000.

Ф.М. Терютин, В.Г. Пшенникова, Н.А. Барашков, М.П. Тихонова, А.Г. Попова, Э.Э. Конникова, Н.А. Лебедева, А.Л. Ветохин

## ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.17

УДК 331.472.22; 616.28-008

Нами изучено влияние вредных физических факторов производства на развитие профессиональной нейросенсорной тугоухости (ПНСТ), среди работников летного состава гражданской авиации и водителей технологического транспорта в горнодобывающей промышленности Якутии. Выявлено, что среди работников летного состава ПНСТ является единственным диагнозом профессионального заболевания, тяжесть потери слуха зависит от возраста, стажа, уровня избыточного шума (типичная клиническая картина ПНСТ). В группе водителей ПНСТ сочетается с другими диагнозами, вызванными воздействием локальной и/или общей вибрации, при этом клиническое течение проявляется более тяжело, с преобладанием II и III степени.

**Ключевые слова:** профессиональная нейросенсорная тугоухость, производственный шум, производственный фактор, степень тугоухости.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-8659-0886, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., ORCID ID: 0000-0001-6866-9462, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., ORCID ID: 0000-0002-6984-7934. РБ №2–Центр экстренной медицинской помощи, Якутский республиканский центр профессиональной патологии: **ТИХОНОВА Марианна Поликарповна** – медсестра, **ПОПОВА Айталиа Гаврильевна** – врач терапевт-профпатолог, **ВЕТОХИН Александр Леонидович** – врач терапевт-профпатолог, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова: **КОННИКОВА Эдилия Эдуардовна** – к.м.н., доцент, **ЛЕБЕДЕВА Наталья Афанасьевна** – к.м.н., доцент, зав. курсом.

We have studied the impact of harmful physical factors of production on the development of occupational sensorineural hearing loss (OSHL) among civil aviation flight personnel and technological transport drivers in the mining industry of Yakutia. It was found that among flight personnel, OSHL is the only diagnosis of an occupational disease, the severity of hearing loss depends on age, length of service, and the level of excessive noise (typical pattern of OSHL). In car drivers, OSHL is combined with other diagnoses caused by exposure to local and/or general vibration, the clinical course is more severe, with a predominance of II and III degrees.

**Keywords:** occupational sensorineural hearing loss, occupational noise, occupational factor, degree of hearing loss.

**Введение.** Потеря слуха от воздействия производственного шума в последнее время является распространенным профессиональным

заболеванием. Профессиональная нейросенсорная тугоухость (ПНСТ; синонимы - перцептивная тугоухость, сенсоневральная тугоухость) - хро-

ническое заболевание органа слуха, характеризующееся двусторонним нарушением слуховой функции звуковоспринимающего характера, развивающимся при длительном воздействии производственного шума, превышающего предельно допустимые уровни [6]. В Российской Федерации предельно допустимый уровень шума на рабочих местах установлен санитарными нормами СН2.2.4/2.1.8.562-96 «Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки» и составляет 80 дБА. В настоящее время заболеваемость ПНСТ растет и поражает преимущественно рабочих трудоспособного возраста [4]. Важнейшую роль в комплексе факторов, влияющих на здоровье в трудоспособном возрасте, играют профессиональные риски: от 20 до 40% всех трудовые потери обусловлены заболеваниями, прямо или косвенно связанными с неудовлетворительными условиями труда, среди которых шум занимает одно из лидирующих мест. В настоящее время, как правило, наблюдается сочетанное воздействие шума на организм работающих в комбинации с вибрацией (общей и локальной), загрязнением воздуха рабочей зоны вредными веществами и аэрозолями, неблагоприятным микроклиматом, высокой тяжестью, напряженностью труда и другими вредными факторами [4]. В Якутии работающие во вредных и/или опасных условиях труда в основном заняты в трех видах экономической деятельности - добыча полезных ископаемых, транспорт и связь, производство и распределение электроэнергии, газа и воды. В последнее время много усилий прилагается для минимизации вредных производственных факторов на производстве. Однако некоторые технологические процессы имеют такие неизбежные факторы, как неустраняемый шум двигателя в транспорте. Все работники, занятые на работе с вредными и/или опасными условиями труда, ежегодно проходят периодические медицинские осмотры, с обязательным аудиологическим исследованием. При подозрении на профессиональное заболевание, в т.ч. на нейросенсорную тугоухость, работник направляется в центр профессиональной патологии для экспертизы связи заболевания с профессией, по результатам которой работнику устанавливается диагноз хронического профессионального заболевания.

В настоящее время клиническая картина ПНСТ хорошо изучена [8],

многие исследователи проявляют интерес к вопросам эпидемиологии, эффективности методов лечения и реабилитации при ПНСТ [4]. Основными методами в диагностике ПНСТ являются тщательное изучение профессионального маршрута пациента, условий его труда и аудиологические методы исследования.

**Цель исследования** - анализ ПНСТ у лиц летного состава гражданской авиации и водителей технологического транспорта горнодобывающей промышленности Якутии в зависимости от возраста, стажа работы в данной должности, уровня избыточного шума и других физических факторов.

**Материал и методы исследования.** В результате экспертизы связи заболевания с профессией за период с 2010 по 2019 г. в Якутском республиканском центре профессиональной патологии 1181 пациенту впервые были установлены различные диагнозы хронического профессионального заболевания. Для анализа мы отобрали 537 работников летного состава гражданской авиации и водителей технологического транспорта горнодобывающей промышленности Якутии, которым впервые был установлен диагноз ПНСТ. Из числа отобранных были сформированы две группы наблюдения.

Первую группу составили 305 лиц мужского пола, работающих на момент экспертизы в должностях: «пилот», «второй пилот», «командир воздушного судна», «пилот-инструктор», «штурман», «старший штурман», «штурман-инструктор», «бортовой радист», «бортовой механик», «бортовой инженер», «авиационный техник», «авиационный механик», «старший бортовой инженер», «бортовой оператор».

Вторую группу составили 232 лица мужского пола, работающих на момент экспертизы в должностях: «водитель», «водитель автомобиля», «водитель на все марки автомобилей».

Возраст пациентов идентифицирован с помощью паспортных данных. Стаж работы вычислен согласно записям в трудовой книжке. За уровень избыточного шума принята медиана воздействующего на работника в течение трудовой деятельности в данной должности производственного шума согласно санитарно-гигиенической характеристике условий труда каждого работника, утвержденной органом Роспотребнадзора, и дополнительно для I группы – согласно протоколу расчета эквивалентного уровня шума в полете, утвержденному отделом охраны тру-

да работодателя. Показатели других физических факторов также взяты из санитарно-гигиенической характеристики условий труда.

При ретроспективном анализе карты амбулаторного пациента все 537 участников прошли стандартный осмотр врача сурдолога-оториноларинголога (с применением отоскопа «KaWe Комбилайт», «KaWe», Германия). Слуховой статус был подтвержден аудиологическим исследованием, включающим камертоновые пробы (камертон С128), импедансометрию (тимпанометр и аудиометр «AA222», «Interacoustics», Дания), пороговую тональную аудиометрию (тимпанометр и аудиометр «AA222», «Interacoustics», Дания; аудиометр «AC40», «Interacoustics», Дания) по воздушному проведению на частотах 0,125; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 кГц и по костному проведению на частотах 0,25; 0,5; 1,0; 4,0; 6,0 кГц шагом 5,0 дБ [2]. Тип потери слуха считали кондуктивным – при повышении порогов воздушной проводимости на аудиограммах, сенсоневральным – при повышении порогов костной и воздушной проводимости на аудиограммах, смешанным – при повышении порогов костной и воздушной проводимости с интервалом, превышающим в сумме 20,0 дБ в речевом диапазоне частот (РДЧ0.5, 1.0, 2.0, 4.0 кГц). Потерю слуха симметричной считали при разнице порогов слышимости в РДЧ0.5, 1.0, 2.0, 4.0 кГц, не превышающей 15,0 дБ. Учитывая, что мы изучаем повреждающий эффект производственного шума, степень потери слуха оценивали по порогам слышимости хуже слышащего уха в РДЧ0.5, 1.0, 2.0, 4.0 кГц. При оценке тяжести заболевания были использованы две классификации: 1) классификация, предложенная Остапович В.Е. для ГОСТ 12.4.062-78 «ССБТ. Шум. Методы определения потерь слуха человека», согласно которой 0 степень (признаки воздействия шума на орган слуха) - повышение порогов слуха до 10 дБ (средняя арифметическая 0.5, 1.0, 2.0 кГц) и 50±20 дБ (4.0 кГц), I степень (нейросенсорная тугоухость с легкой степенью снижения слуха) – 11-20 дБ и 60±20 дБ, II степень (нейросенсорная тугоухость с умеренной степенью снижения слуха) – 21-30 дБ и 65±20 дБ, III степень (нейросенсорная тугоухость со значительной степенью снижения слуха) – 31-45 дБ и 70±20 дБ [1]; 2) международная классификация, согласно которой I степень соответствует 26-40 дБ в РДЧ0.5, 1.0,

2,0, 4,0 кГц, II степень – 41-55 дБ, III степень – 56-70 дБ, IV степень – 71-90 дБ, глухота – >90 дБ.

При статистической обработке использованы программные обеспечения Biostatd (McGraw-Hill, Inc. Version 3.03), «Sampling» (любезно предоставлена V. Macaulau и M. Metspalu), «STATISTICA version 8.0» (StatSoft Inc, USA). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0.05$ . Аудиограммы, имеющие обрыв, были нормализованы путем внесения максимальных показателей (120,0 дБ) в местах отсутствия ответа пациента.

В каждом деле присутствует письменное информированное добровольное согласие пациента на медицинское вмешательство, предусматривающее анонимное использование результатов обследования и лечения в научных целях.

**Результаты.** Анализ заключений экспертной комиссии показал, что в I группе ПНСТ является единственным установленным диагнозом профессионального заболевания, а во II группе - во всех случаях (100%) ПНСТ встречалась в сочетании с другими заболеваниями, такими как «вибрационная болезнь», «радикулопатия», «полинейропатия» различной степени тяжести и стадии течения.

Сравнение степеней потери слуха в двух группах показало, что при первичном установлении диагноза ПНСТ более тяжелая потеря слуха наблюдается во II группе ( $p < 0.05$ ): значительно меньше I степень (29.3% против 63.9%), значительно больше II (48.7% против 25.9%) и III степени (22.0% против 9.8%) (рис. 1). Глубокая потеря слуха (IV степень) наблюдалась лишь в одном случае, и, скорее всего, носит казуистический характер.

Учитывая, что шум является единственным адекватным раздражителем слухового анализатора, нами предпри-

нята попытка установить причину наблюдаемой разницы в тяжести потери слуха во II группе. Сравнение возраста и стажа работы в данной должности показало, что во II группе работают более возрастные ( $p < 0,05$ ) и более стажированные ( $p < 0,05$ ) пациенты, при этом превышение предельно допустимого уровня более значимо ( $p < 0,05$ ) в I группе (табл. 1).

Таким образом, у лиц летного состава гражданской авиации (I группа) более легкая потеря слуха, зависит от возраста, стажа и уровня избыточного шума, а у водителей (II группа) более тяжелая потеря слуха, и не зависит от возраста, стажа и уровня избыточного шума. Поскольку полученные результаты не объясняют в полной мере разницу в тяжести потери слуха в наблю-

Таблица 1

Сравнение двух групп наблюдения по возрасту, стажу и избыточному шуму

Критерий	I группа	II группа	P
Возраст, лет	50,64±6,04	53,18±5,69	<b>0,000001</b>
Стаж, лет	24,69±7,05	26,02±6,69	<b>0,028189</b>
Избыточный шум, дБ	10,80±4,72	1,20±0,40	<b>0,000000</b>

При этом корреляционный анализ показывает, что зависимость между возрастом, стажем работы и уровнем избыточного шума прослеживается только в I группе (рис 2, а-в).

даемых группах, мы дополнительно изучили условия их труда и выявили наличие во II группе других превышающих предельно допустимые уровни физических факторов (табл. 2).

Таблица 2

Анализ наличия других физических факторов

Физический фактор	Класс условий труда*	
	I группа	II группа
Аэрозоли преимущественно фиброгенного действия	1	2
Шум	<b>3,1 – 3,3</b>	<b>3,1-3,2</b>
Инфразвук	1 – 2	1
Ультразвук воздушный	1	1
Вибрация общая и локальная	1	<b>2 – 3,2</b>
Неионизирующие излучения	1	1
Ионизирующие излучения	1	1
Микроклимат	2	2
Световая среда	2	2
Рабочая поза (фиксированная или вынужденная)	<b>3,1</b>	<b>2 – 3,2</b>

\*1 – оптимальный, 2 – допустимый, 3 (4 подкласса) – вредный, 4 – опасный. Жирным шрифтом выделены показатели, превышающие предельно допустимые уровни.

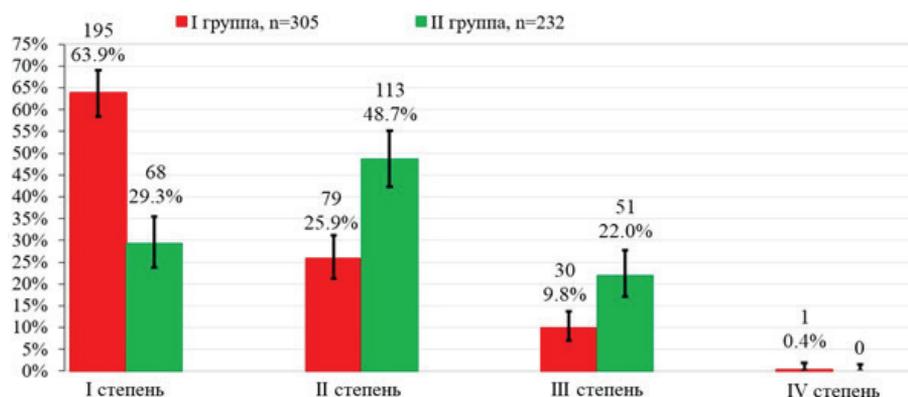


Рис. 1. Сравнение степеней потери слуха

**Обсуждение.** ПНСТ во всех высокоразвитых странах, в т.ч. и в России, занимает одно из первых мест в структуре всех профессиональных заболеваний. Так, в общероссийской структуре профессиональных заболеваний ПНСТ составляет порядка 16-17%. Однако в некоторых отраслях промышленности эти цифры достигают 35-40% (ткацкое, кузнечно-прессовое производство; авиационная, автомобильная, горно-рудная промышленность и др.). ПНСТ развивается обычно после более или менее длительного периода (10-14 лет) работы в условиях

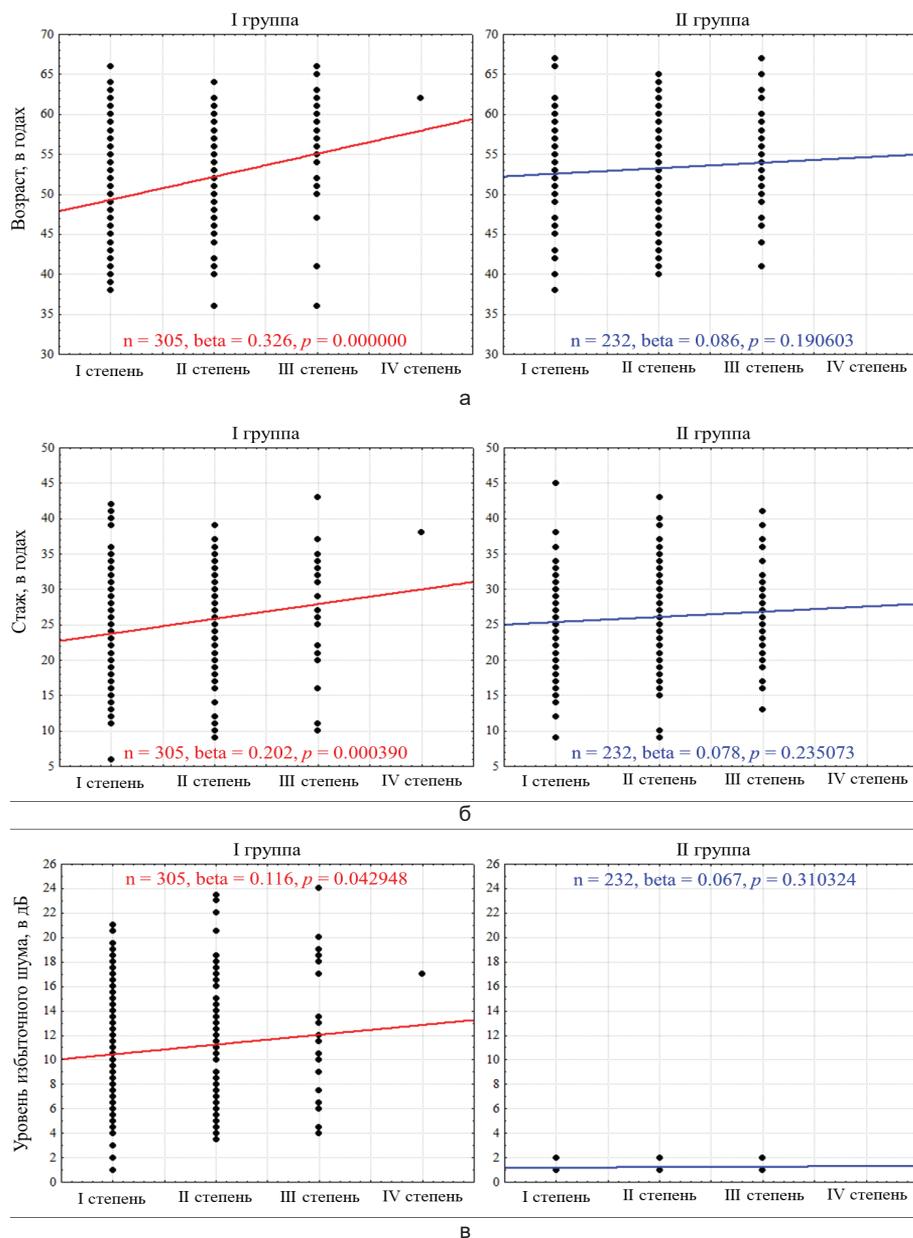


Рис. 2. Корреляционный анализ зависимости степени потери слуха от: а) возраста, б) стажа работы в данной должности, в) уровня избыточного производственного шума

воздействия производственного шума. Однако практически все исследователи едины во мнении, что в развитии ПНСТ важную роль играют повышенная чувствительность органа слуха к неблагоприятному воздействию шума, дополнительное воздействие других факторов производства (вибрация, рабочая поза, микроклимат, нервно-эмоциональное перенапряжение и др.), а также другие факторы риска (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, бытовой шум, табакокурение и др.) [3, 5, 9, 10].

Результаты нашего исследования во многом совпадают с недавними исследованиями [7] и еще раз подтверждают, что тяжесть потери слуха при

ПНСТ, очевидно, зависит от потенцирующего действия локальной вибрации, общей вибрации, вынужденной и/или фиксированной рабочей позы. Потеря слуха при ПНСТ у лиц летного состава гражданской авиации (I группа) более легкая и зависит от возраста, стажа работы и уровня избыточного шума, при этом уровни локальной и общей вибрации у них на оптимальном уровне. У водителей (II группа), вероятно из-за превышения предельно допустимого уровня локальной и общей вибрации на их рабочих местах, подобные закономерности размываются, и потеря слуха становится более тяжелой. Следует отметить, что ПНСТ у водителей (II группа) не является

единственным диагнозом профессионального заболевания, она была во всех случаях сочетанной с другими заболеваниями, такими как «вибрационная болезнь» или «радикулопатия», вызванными воздействием вибрации и рабочей позы. Возможно, тяжесть потери слуха не зависит напрямую от воздействия этих факторов, а является следствием заболевания «вибрационная болезнь» или «радикулопатия». Эти вопросы, а также генетические аспекты ПНСТ, являются предметом более детального изучения.

**Выводы.** Типичное течение и превалирование I степени ПНСТ возможно при отсутствии воздействия других вредных физических факторов производства, таких как локальная и общая вибрация. Неблагоприятным фактором становится воздействие наряду с вибрациями избыточного шума, при котором закономерности развития ПНСТ размываются, клиническое течение проявляется более тяжело, с преобладанием II и III степеней.

Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)», базовой части госзадания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016) и при поддержке гранта РФФИ (18-05-600035\_Арктика).

## Литература

- ГОСТ 12.4.062-78 ССБТ. Шум. Методы определения потерь слуха человека. - М.: Издво стандартов, 1979. - 6 с.
- ICO 12.4.062-78 Noise. Methods for determining human hearing loss. M.: Izdatelstvo standartov, 1979. - P. 6. (in Russ.).
- ГОСТ Р ИСО 8253-1-2012. Методы аудиометрических испытаний. - М.: Стандартиформ, 2013. - 47 с.
- ICO 8253-1-2012 Audiometric test methods. M.: Standartinform, 2013. - P. 47. (in Russ.).
- Аденинская Е.Е. Сравнительный анализ особенностей профессиональной нейросенсорной тугоухости у работников различных отраслей экономики / Е.Е. Аденинская, Ю.Ю. Горблянский, О.Г. Хоружая // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - № 6(94). - С. 87.
- Adeninskaya E.E. Comparative analysis of features professional employees sensorineural hearing loss in a variety of sectors / E.E. Adeninskaya, J.J. Gorblyansky, O.G. Khoruzhaya // Bulletin VSNS SO RAMN. - 2013. - Vol. 6(94). - P. 87. (in Russ.).
- Илькаева, Е.Н. Медико-социальная значимость потери слуха в трудоспособном возрасте и научное обоснование методов профилактики: автореф. дис. д-ра мед. наук (14.00.50) Екатерина Николаевна Илькаева; НИИ медицины труда РАМН. - М., 2009. - 44 с.
- Ilkaeva E.N. Medical and social significance of hearing loss at working age and scientific substantiation of prevention methods: author's

abstract of D. Sci. Dissertation (14.00.50) Ekaterina Nikolaevna Ilkaeva; Research Institute of Occupational Health. – Moscow, 2009. – P. 44. (in Russ.).

5. Кругликова Н.В. Гигиенические аспекты профессиональной нейросенсорной тугоухости у лиц летного состава гражданской авиации / Н.В. Кругликова, В.Л. Ромейко, Г.П. Ивлева, О.И. Харитоновна // Медицина труда. - 2015. - №4. - С. 163.

Kruglikova N.V. Hygienic aspects of occupational sensorineural hearing loss in the civil aviation aircrew members / N.V. Kruglikova, V.L. Romeyko, G.P. Ivleva, O.I. Kharitonova // Medicina truda. - 2015. - Vol. 4. - P. 163 (in Russ.).

6. Национальное руководство по профпатологии / под ред. Н.Ф. Измерова - М.: ГЭОТАР Медиа, 2011. - 784 с.

National guidelines for occupational pathology

/ editor N.F. Izmerov - M.: GOETAR Media, 2011. – P. 784. (in Russ.).

7. Панкова В.Б. Проблемы тугоухости у лиц летных профессий гражданской авиации России / В.Б. Панкова, А.Ю. Бушманов // Вестник оториноларингологии. - 2014. - №6. - С. 27.

Pankova V.B. The problems of hearing impairment in the flying staff of commercial aviation in Russia / V.B. Pankova, A.Y. Bushmanov // Vestnik otorinolaringologii. - 2014. - Vol. 6. - P. 27 (in Russ.).

8. Тугоухость у пилотов гражданской авиации (диагностика, лечебно-летная экспертиза и профилактика профессионального заболевания органа слуха шумовой этиологии): метод, рекомендации для врачей гражданской авиации / отв. ред. Н.А. Разсолов - М., 2004. - 95 с.

Hearing loss in civil aviation pilots (diagnostics, medical-flight examination and prevention

of occupational diseases of the hearing organ of noise etiology): method, recommendations / exec. editor N.A. Razsolov - M.; 2004. – P. 95. (in Russ.).

9. Харитоновна О.И. Профессиональная нейросенсорная тугоухость у членов экипажей воздушных судов гражданской авиации / О.И. Харитоновна, Е.Л. Потеряева, Н.В. Кругликова // Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - №6. - С. 12.

Kharitonova O.I. Occupational neurosensory deafness in civil aviation pilots / O.I. Kharitonova, E.L. Poteriaeva, N.V. Kruglikova // Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. - 2015. - Vol. 6 - P. 12. (in Russ.).

10. Arlinger S. Reference data for evaluation of occupationally noise-induced hearing loss / S. Arlinger, M. Johansson // Noise Health. - 2004. - Vol. 24:6. - P. 35-41.

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

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

## АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТОВ ГЕНА *vacA* *HELICOBACTER PYLORI* В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.18

УДК 616.34 (571.56)

В статье приводятся результаты изучения клинических исходов у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями в зависимости от вариантов гена *vacA Helicobacter pylori* в Якутии. Не выявлено ассоциаций в зависимости от пола пациентов, их места рождения или проживания. Однако статистически значимые отличия в распределении аллелей гена *vacA* были найдены в зависимости от пациентов с хроническим гастритом сопровождаемые эрозиями и язвами. Полученные результаты согласуются с результатами работ других исследователей.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, гастродуоденальные заболевания, ген *vacA*, Якутия.

A *vacA* gene is important virulence factor that encodes vacuolating toxin and presents in all strains of *Helicobacter pylori*. There is significant difference between strains in vacuolating activity determined by different sequences in the middle (m) and signal (s) regions. *Helicobacter pylori vacAm* has *m1* and *m2* alleles, *vacAs* has *s1* and *s2* alleles. The higher grade of cytotoxic activity shows *Helicobacter pylori* with *vacAs1m1* strains than *s1m2*, while *s2m2* has not produced vacuolating cytotoxin. The effect of *vacA* gene alleles on gastroduodenal diseases in patients of Yakutia earlier has not been studied. The aim of this work is an associative analysis of the clinical outcomes of the *vacA Helicobacter pylori* variant gene and its association with the course of gastroduodenal diseases among Yakuts. According to the results of the histological report, 154 patients (out of 322 examined) were included in the study, who had *H. pylori* in the antrum of the stomach. Patients were divided into two groups: chronic gastritis (n=65) and chronic gastritis with erosive and ulcerative lesions (n=89). The average age was 26,6 years. The diagnosis of chronic gastritis was established in 65 cases (42,2%), and chronic gastritis with erosive and ulcerative lesions was diagnosed in 89 cases (57,7%). A *vacAs1m1* was found in 30 out of 39 patients with erosive and ulcerative lesions (76,9%) ( $p<0,05$ ) and 9 out of 39 patients – in the sample with chronic gastritis (23,1%) ( $p<0,05$ ). Other patients (n=115) did not have statistically significant differences in comparable groups. High percentage of *vacAs1m1* alleles in patients with erosive gastritis in Yakutia suggests the hypothesis that this strain is the most cytotoxic and more common for severe forms of gastritis in peptic ulcer disease.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, gastroduodenal diseases, *vacA* gene, Yakutia.

ЯНЦ КМП: ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович – н.с., Donzcrew@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4710-1592>, БАРАШКОВ Николай Алексеевич – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-6984-7934>, ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., <https://orcid.org/0000-0001-6866-9462>. СВФУ им. М.К. Аммосова: БОРИСОВА Туяра Валерьевна – аспирант ИЕН; ЛЕХАНОВА Саргылана Николаевна – к.м.н., доцент МИ; ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., зав. науч.-иссл. лаб. ИЕН. РБ№1-НЦМ: ПАК Мария Владимировна – врач-эндоскопист, АЛЕКСЕЕВА Мавра Павловна – врач-эндоскопист, ЛОСКУТОВА Кюнняя Саввична – к.м.н., зав. отд.

**Введение.** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – спиралевидная грамтрицательная бактерия, которая инфицирует различные области желудка и двенадцатиперстной кишки. Многие случаи язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов, дуоденитов, рака желудка и, возможно, некоторые

случаи лимфом желудка этиологически связаны с инфекцией *H. pylori*. Однако у большинства инфицированных носителей *H. pylori* не обнаруживаются никаких симптомов заболеваний [2].

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 [19]. Были опубликованы результаты двух последовательностей геномов *H. pylori*, в которых открыто большое семейство 32 связанных белков наружной мембраны (НОР), включающее в себя наиболее известные адгезины *H. pylori* [19].

Установлено, что *H. pylori* обладает несколькими наиболее характерными адгезинами, оказывающими целенаправленное действие на эпителиальные клетки желудка человека. *H. pylori* продуцирует специфические белки, которые предположительно можно отнести к факторам вирулентности и патогенности. Вакуолизирующий цитотоксин (VacA) является важным фактором вирулентности и присутствует во всех штаммах *H. pylori* [7]. Существует значительная разница в вакуолизирующей деятельности среди штаммов *H. pylori* [1, 3] в связи с неоднородностью последовательности в m- и s-областях гена *vacA*. Регион m имеет аллельные типы m1 и m2, а регион s, расположенный на 5'-конце гена, - аллели s1 или s2. Штаммы, несущие мозаичную комбинацию гена *vacAs1m1*, демонстрируют более высокие уровни цитотоксичной активности, чем штаммы s1m2, в то время как штаммы s2m2 не секретуют вакуолизирующий цитотоксин [15, 20]. Инфицирование вакуолизирующими цитотоксин-положительными штаммами ассоциировано с определенными гастродуоденальными заболеваниями [19, 21].

Большинство штаммов *H. pylori* вырабатывают 95кДа вакуолизирующий цитотоксин VacA. Токсин вводится в эпителиально-клеточные мембраны и образует гексамерные анион-селективные, потенциалзависимые каналы, через которые могут быть высвобождены бикарбонат и органические анионы, возможно, обеспечивая бактерии питательными веществами. Токсин VacA является причиной высвобождения цитохрома C из митохондрий, тем самым индуцируя апоптоз клеток [19].

Кроме вакуолизации клеток желудочного эпителия VacA ингибирует секрецию кислоты в желудке, увеличивает секрецию пепсиногена, ингибирует клеточную пролиферацию, повреждает митохондрии, дезорганизует цитоскелет клеток желудочного эпителия, обеспечивает поступление нутриентов к бактерии. *H. pylori* может «питаться» экссудатом ткани хозяина, при этом определенное значение имеет воспалительный процесс в слизистой обо-

лочке желудка, вызываемый бактерией. Повреждению слизистой оболочки желудка способствует образование провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$ , IL6, IL-8 и фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) [18, 22].

Продукция экзотоксинов *vacA H. pylori* вызывает вакуолизацию, повреждение и гибель клеток слизистой желудка. Клинические исходы гастродуоденальных заболеваний в зависимости от вариантов гена *vacA H. pylori*, распространенных в Якутии, ранее не были изучены.

**Цель исследования** - анализ клинических исходов у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями в зависимости от вариантов гена *vacA Helicobacter pylori* в Якутии.

**Материалы и методы исследования.** Были использованы образцы гастробиоптатов, полученные у 322 пациентов (2014-2019 гг.), направленных на фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) в эндоскопическое отделение ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины» (РБ №1-НЦМ). Для подтверждения наличия инфекции *H. pylori* гастробиоптаты были отправлены на гистологическое исследование в патологоанатомический отдел РБ №1-НЦМ.

По результатам гистологического заключения в исследование были включены 154 пациента (из 322 обследованных), у которых было выявлено наличие *H. pylori* в антральном отделе желудка. Средний возраст составил 26,6 года (от 5 до 70 лет). Пациенты были подразделены на две группы: с хроническим гастритом и с хроническим гастритом с эрозивно-язвенными поражениями.

Геномная ДНК *H. pylori* была выделена из замороженных гастробиоптатов обследованных пациентов с помощью фенольно-хлороформной экстракции [10].

ФГДС была проведена утром, натощак, при эндоскопическом исследовании с помощью фиброскопа GIF-P3 фирмы «Olympus» (Япония) был осуществлен забор кусочков из антрального отдела желудка в количестве 2-3 биоптатов.

Полученные биоптаты слизистой оболочки желудка были зафиксированы в 10%-ном растворе формалина. Депарафинирование срезов и окрашивание гематоксилином и эозином осуществлено по стандартной методике. Для прицельной бактериоскопии срезы окрашены по способу Романовского-Гимзы. Исследование проведено

под увеличением x100, x400 и x1000 на микроскопах «Axioskop» фирмы «Opton». Морфологические критерии хронического гастрита оценены в соответствии с визуально-аналоговой шкалой по модифицированной Сиднейской системе (Хьюстон, США, 1996).

Из замороженных гастробиоптатов пациентов с подтвержденным гистологическим диагнозом хронический гастрит и хронический гастрит с эрозиями и язвами с помощью фенольно-хлороформной экстракции была выделена геномная ДНК *H. pylori*.

Аmplификация искомым фрагментов ДНК *H. pylori* была выполнена с помощью ПЦР-амплификатора фирмы «Bio-Rad». Детекция аллелей гена *vacA* была проведена с использованием оригинальных последовательностей олигонуклеотидных праймеров, предложенных ранее [Hou et al., 2000], фланкирующих область ДНК *H. pylori* и содержащих ген *vacA* (табл.1). Разделение продуктов амплификации осуществлено в горизонтальных электрофорезных камерах в 3%-ном агарозном геле. Визуализация продуктов ПЦР осуществлена при помощи гелевидеооформационного устройства фирмы «Bio-Rad» с использованием программного обеспечения Image Lab™ Software.

Результаты между группами были оценены с помощью теста  $\chi$ -квадрат с использованием программного обеспечения Biostatd (McGraw-Hill, Inc. Version 3.03). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Обследования, предусмотренные рамками научно-исследовательской работы, проводились строго после информированного согласия участников, родителей (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 частоты встречаемости вариантов гена *vacA H. pylori* у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями

Эндоскопическое и гистологическое исследования, проведенные на первом этапе работы, показали, что только у 154 (из 322) пациентов было подтверждено наличие *H. pylori*. Диагноз хронический гастрит был установлен в 65 (42,2%), а диагноз хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями в 89 случаях (57,7%). Далее

Таблица 1

Дизайн олигонуклеотидных праймеров для детекции аллелей гена *vacA*

Ген	Праймер	Последовательность от 5' → 3' конца	Размер фрагмента	Литературная ссылка
<i>vacA</i>	<i>vacAs1</i>	F5'-ATGGAAATACAACAAACACAC-3'	259 п.н.	[13]
		R5'-CTGCTTGAATGCGCCAAAC-3'		
	<i>vacAs2</i>	F5'-ATGGAAATACAACAAACACAC-3'	286 п.н.	
		R5'-CTGCTTGAATGCGCCAAAC-3'		
	<i>vacAm1</i>	F5'-GGTCAAAATGCGGTCATGG-3'	290 п.н.	
		R5'-CCATTGGTACCTGTAGAAAC-3'		
	<i>vacAm2</i>	F5'-GGAGCCCCAGGAAACATTG-3'	352 п.н.	
		R5'-CATAACTAGCGCCTTGCAC-3'		

мы провели анализ частоты встречаемости вариантов гена *vacA H. pylori* среди 154 образцов с гистологически подтвержденным инфицированием *H. pylori*. Регионы s- и m-генотипа *vacA* были определены во всех изученных штаммах *H. pylori*, среди которых были обнаружены четыре генотипа: *s1m1* (25,2%), *s1m2* (52,4%), *s2m1* (4,0%) и *s2m2* (18,3%) (табл. 2).

обладание 2-й степени обсемененности у пациентов с вариантом гена *vacAs1m1* (рисунок).

*Сравнение аллельных вариантов гена vacA H. pylori в группах пациентов в зависимости от пола, возраста, места рождения и проживания.*

Значимых отличий в зависимости от возраста, места рождения и проживания у пациентов с различными

чаемости варианта гена *vacAs2m1* в группе пациентов женского пола составила 100% ( $p < 0,05$ ), а в группе мужчин данный аллельный вариант не регистрировался (0%) (табл. 3).

В настоящей работе впервые была исследована и проанализирована частота встречаемости вариантов гена *vacA H. pylori* у пациентов с хроническим гастритом в Якутии. Было установлено, что при анализе групп пациентов, имеющих различные варианты гена *vacA H. Pylori*, были найдены статистически значимые отличия в группе сравнения пациентов в зависимости от наличия эрозивно-язвенных проявлений (табл. 3). Так, у пациентов, имеющих эрозивно-язвенные поражения, достоверно чаще был идентифицирован вариант *vacAs1m1 H. pylori*, чем у пациентов с хроническим гастритом (76,9%) ( $p < 0,01$ ). Полученные нами результаты согласуются с результатами аналогичных исследований в других популяциях, в которых частота варианта гена *vacAs1m1* была выше,

Таблица 2

Распространенность генотипов *H. pylori* в обнаруженных штаммах

Ген	Штамм <i>H. pylori</i>	Распространенность, абс.число (%)
<i>vacA</i> (154)	<i>s1m1</i>	39 (25,2)
	<i>s1m2</i>	81 (52,4)
	<i>s2m1</i>	6 (4,0)
	<i>s2m2</i>	28 (18,3)

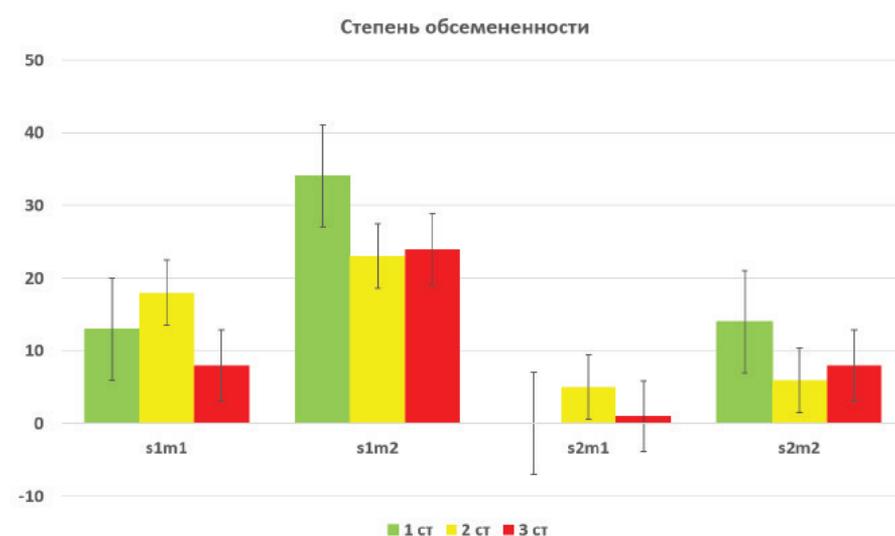
*Сравнение встречаемости аллельных вариантов гена vacA H. pylori у пациентов в зависимости от течения гастродуоденальных заболеваний (эрозивный или хронический гастрит)*

Было установлено, что вариант гена *vacAs1m1* достоверно чаще встречался в выборке пациентов с диагнозом хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки (76,9%), чем у пациентов с диагнозом хронический гастрит, у которых чаще встречался вариант гена *vacAs1m2* (50,6%) ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

*Сравнение встречаемости аллельных вариантов гена vacA H. pylori у пациентов в зависимости от степени обсемененности*

Статистически значимых отличий при сравнении групп пациентов с разной степенью обсемененности и наличием вариантов гена *vacAs1m1*, *vacAs1m2*, *vacAs2m1* и *vacAs2m2 H. pylori* не было обнаружено. Однако было выявлено незначительное пре-

вариантами гена *vacA H. pylori* не было получено ( $p > 0,05$ ) однако были найдены статистически значимые отличия при сравнении групп мужчин и женщин ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Так, частота встре-



Сравнительный анализ вариантов гена *vacA* по степени обсемененности у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями

Таблица 3

Анализ ассоциаций между вариантами гена *vacA* с клиническими факторами, возрастом и полом пациентов

Фактор	n (154)	Хронический гастрит с эрозиями и язвами, абс.число (%)	Хронический гастрит, абс.число (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
Взаимоотношение между генотипами <i>vacA</i> и клинической картиной пациентов					
<i>vacAs1m1</i>	39	30 (76,9)	9 (23,1)	8,215	<0,01
<i>vacAs1m2</i>	81	40 (49,3)	41 (50,6)		
<i>vacAs2m1</i>	6	4 (66,6)	2 (33,3)	0,334	>0,05
<i>vacAs2m2</i>	28	15 (53,5)	13 (46,4)		
Зависимость от возраста					
Фактор	n (154)	Дети	Взрослые	$\chi^2$	<i>p</i>
<i>vacAs1m1</i>	39	20 (51,3)	19 (48,6)	0,755	>0,05
<i>vacAs1m2</i>	81	46 (59,7)	35 (40,2)		
<i>vacAs2m1</i>	6	4 (60,0)	2 (40,0)	0,170	>0,05
<i>vacAs2m2</i>	28	14 (51,8)	14 (48,1)		
Взаимоотношение между генотипами <i>vacA</i> и полом пациентов					
Фактор	n (154)	♂	♀	$\chi^2$	<i>p</i>
<i>vacAs1m1</i>	39	20 (51,2)	19 (48,7)	0,201	>0,05
<i>vacAs1m2</i>	81	38 (46,9)	43 (53,1)		
<i>vacAs2m1</i>	6	0 (0)	6 (100)	5,100	<0,05
<i>vacAs2m2</i>	28	14 (50,0)	14 (50,0)		
Место проживания					
Фактор	n (154)	Городское население	Сельское население	$\chi^2$	<i>p</i>
<i>vacAs1m1</i>	39	6 (15,3)	33 (84,6)	0,179	>0,05
<i>vacAs1m2</i>	81	15 (18,5)	66 (81,4)		
<i>vacAs2m1</i>	6	0 (0)	6 (100)	1,561	>0,05
<i>vacAs2m2</i>	28	6 (21,4)	22 (78,5)		

чем частота *vacAs1m2* у пациентов с хроническим гастритом, осложненным эрозиями и язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (в России: Ростов-на-Дону – 48,0%, Владивосток – 57,2, Санкт-Петербург – 55,5; в Таиланде – 58,0, в Южной Мексике – 61,4%) [4-6, 14, 17].

Полученный результат может свидетельствовать о более выраженном патогенном потенциале варианта гена *vacAs1m1* *H. pylori*. Результаты проведенного нами исследования находятся в соответствии с ранее полученными данными о том, что наличие варианта гена *vacAs1m1* в геноме *H. pylori* связано с более высокой частотой развития

язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненным течением инфекции *H. pylori*, а также с аденокарциномой желудка [8, 12, 14, 16].

При сравнении вариантов гена *vacA* с активностью воспаления статистически значимых отличий не было обнаружено. Однако незначительное отличие было найдено при сравнении варианта гена *vacAs1m1* со 2-й степенью обсемененности (рисунок). Незначительное отличие, вероятнее всего, объясняется малочисленностью сравниваемых подгрупп в исследуемой выборке.

При сравнении вариантов гена *vacA* *H. pylori* у пациентов в зависимости от

возраста, места рождения и проживания не было получено статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ). Однако при анализе в зависимости от пола у женщин аллельный вариант *vacAs2m1* *H. pylori* составил 100%, что, вероятнее всего, объясняется стохастическими причинами ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Вариант гена *vacAs2m1* является очень редким, а также относится к невирулентным вариантам. Ранее выполненные исследования свидетельствуют об очень низкой цитотоксичной активности и очень низкой частоте этого аллельного варианта [9, 11].

При помощи полученных результатов по аллелям гена *vacA* можно будет

получить данные, которые позволяют определить, насколько вирулентным и патогенным является идентифицированный штамм *H. pylori*, тем самым позволяя выбрать более подходящую тактику лечения пациентов с хроническим гастритом в Якутии.

**Выводы.** Нами была показана связь между высоким показателем варианта гена *vacAs1m1* с более тяжелым клиническим течением гастро-дуоденальных заболеваний у пациентов якутов. Полученный результат подтверждает гипотезу, что аллели *vacAs1m1* являются самыми цитотоксичными и чаще встречаются у пациентов с более тяжелыми формами гастрита при язвенной болезни.

*Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)» и базовой части госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016).*

## Литература

1. Барышникова Н. В. 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.
2. Baryshnikova N.V. 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 (1). 2009. P. 12-19.
3. Исаков В. А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение / В. А. Исаков // Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. Pylori* – Маастрихт IV (Флоренция). Best Clinical Practice. Русское издание. – 2012. – Вып. 2. – С. 4-23.
4. Isakov V.A. Diagnostics and treatment of infection caused by *Helicobacter pylori*: IV Maastriicht agreement / V.A. Isakov // New recommendations for the diagnosis and treatment of *H. Pylori* infection - Maastriicht IV (Florence). Best Clinical Practice. Russian edition. - 2012. - Issue. 2. - P. 4-23.
5. Макаренко Е. В. Гены *vacA*, *cagA* и *babA* *Helicobacter pylori* у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом / Е. В. Макаренко, А. В. Воропаева // ВЕСТНИК ВГМУ. 2004. ТОМ 3. №1.
6. Makarenko E.V. *vacA*, *cagA* and *babA* genes of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer and chronic gastritis / E.V. Makarenko, A.V. Voropaeva // Bulletin VGMU. 2004; VOLUME 3. No. 1.
7. Распространенность генотипов *vacA* и *cagA* *Helicobacter pylori* у детей и взрослых города Владивостока / Ю.В. Ляликова, В.А. Мирошниченко, Н.М. Тищенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4.
8. Prevalence of *vacA* and *cagA* *Helicobacter pylori* genotypes in children and adults of the city of Vladivostok / Yu.V. Lyalikova, V.A. Miroshnichenko, N.M. Tishchenko [et al.] // Modern problems of science and education. – 2012. – № 4.
9. Сравнительный анализ генотипов штаммов *Helicobacter pylori* в Ростовской и Астраханской областях / В.М. Сорокин, Р.В. Писанов, А.С. Водопьянов [и др.] // Медицинский вестник Юга России. 2018;9(3):81–86. DOI 10.21886/2219–8075–2018–9–4–81–86.
10. Comparative analysis of genotypes of *Helicobacter pylori* strains in Rostov and Astrakhan regions / V.M. Sorokin, R.V. Pisanov, A.S. Vodopyanov [et al.] // Medical Bulletin of the South of Russia. 2018; 9 (3): 81–86. DOI 10.21886 / 2219–8075–2018–9–4–81–86.
11. Характеристика популяции *Helicobacter pylori* у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / А.Б. Жебрун, А.В. Сварваль, О.А. Балабаш [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 2. – С.90-96.
12. Characteristics of the *Helicobacter pylori* population in patients with diseases of the gastrointestinal tract / A.B. Zhebrun, A.V. Svarval, O.A. Balabash [et al.] // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. - 2013. - No. 2. - P.90-96.
13. An Overview of *Helicobacter pylori* VacA Toxin Biology / N.J. Foegeding, R.R. Caston, M.S. McClain [et al.] // Toxins (Basel). 2016;8(6):173. Published 2016 Jun 3. doi:10.3390/toxins8060173.
14. Clinical Relevance of the *vacA*, *iceA*, *cagA*, and *flaA* genes of *Helicobacter pylori* strains isolated in Eastern Taiwan / C. C. Wu, P. Y. Chou, C. T. Hu [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, № 6. – P. 2913-2915.
15. Detection of *Helicobacter pylori vacA*, *cagA* and *iceA1* virulence genes associated with gastric diseases in Egyptian patients / A. El-Shenawy, M. Diab, M. Shemis [et al.] // Egyptian J Med Hum Genet. 2017;18(4):365–371. https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2017.04.003.
16. 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. – Т. – 20. – № 1. – 2010. – P. 3-9.
17. *Helicobacter pylori vacA* genotypes in chronic gastritis and gastric carcinoma patients from Macau, China / I. Pinto-Ribeiro, R.M. Ferreira, S. Batalha [et al.] // Toxins. 2016;8(5):142. doi: 10.3390/toxins8050142
18. *Helicobacter pylori* genotypes may determine gastric hictopathology / C. Nogueira, C. Figueiredo, F. Carneiro [et al.] // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 158. – P. 647-654.
19. *Helicobacter pylori vacA* genotypes and *cagA* status and their relationship to associated diseases / P. Hou, Z.X. Tu, G.M. Xu [et al.] // World J Gastroenterol 2000; 6(4): 605-607 doi: 10.3748/wjg.v6.i4.605
20. *Helicobacter pylori vacA s1m1* genotype but not *cagA* or *babA2* increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico / A. Román-Román, D.N. Martínez-Carrillo, J. Atrisco-Morales [et al.] // Gut Pathog. 2017 Apr 13;9:18. doi: 10.1186/s13099-017-0167-z.
21. Maeda S. Major virulence factors, VacA and CagA, are commonly positive in *Helicobacter pylori* isolates in Japan / S. Maeda, K. Ogura, H. Yoshida // Gut. 1998 Mar;42(3):338-43. doi: 10.1136/gut.42.3.338.
22. 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.
23. Prevalence of *Helicobacter pylori vacA*, *cagA*, *cagE*, *iceA* and *babA2* genotypes in Thai dyspeptic patients / C. Chomvarin, W. Namwat, K. Chaicumpar [et al.] // Int J Infect Dis. 2008 Jan;12(1):30-6. doi: 10.1016/j.ijid.2007.03.012.
24. Ricci V. Voyage of *Helicobacter pylori* in human stomach: odyssey of a bacterium / V. Ricci, R. Zarrilli, M. Romano // Digest. Liver Dis. - 2002. - Vol.34, №1. - P. 2-8. DOI: 10.1016/s1590-8658(02)80051-2
25. Suerbaum S. *Helicobacter pylori* infection / S. Suerbaum, P. Michetti // N Engl J Med (347). – 2002. – P. 1175-1186.
26. The *Helicobacter pylori vacA s1*, *m1* genotype and *cagA* is associated with gastric carcinoma in Germany / S. Miehke, C. Kirsch, K. Agha-Amiri [et al.] // Int. J. Cancer. 2000; 87: 322-327. doi:10.1002/1097-0215(20000808)87:3<322::AID-IJC3>3.0.CO;2-M
27. Tytgat G.N. Treatment of peptic ulcer / G.N. Tytgat // Digestion. – 1998 Aug. – 59(5). – P. 446-52.
28. 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.0.2008/000570-0.

И.А. Новикова, Н.Н. Тимошкина, Д.С. Кутилин

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ МИКРОРНК В ОПУХОЛЕВЫХ И НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЯХ ТОЛСТОЙ КИШКИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.19

УДК 613.6.027

Проведены анализ дифференциальной экспрессии микроРНК в опухолевых и нормальных тканях больных колоректальным раком (КРР), а также идентификация потенциальных lncRNA-мишеней и генов-мишеней с применением методов машинного обучения. В результате секвенирования обнаружено 6 дифференциально экспрессирующихся микроРНК (hsa-miR-143-3p, hsa-miR-26a-5p, hsa-miR-25-3p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-let-7i-5p) в опухолевой ткани толстой кишки относительно нормальной. Для этих микроРНК определены 97 генов-мишеней и 23 потенциально взаимодействующие с ними длинные некодирующие РНК. Вместе они составляют сеть конкурентно экспрессирующихся РНК, характерную для КРР, участвующую в реализации таких сигнальных каскадов, как регуляция клеточной адгезии, активация иммунного ответа, регуляция клеточного ответа на гормоны и стресс, регуляция сигнального пути Wnt и клеточной миграции, регуляция пролиферации и клеточного цикла, регуляция взаимодействия с вирусными агентами, регуляция апоптоза и ответа на гипоксию. Полученные данные расширяют представления о механизмах регуляции экспрессии генов при КРР и могут стать основой для панели онкомаркеров.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, микроРНК, некодирующие РНК, экспрессия.

Non-coding RNAs (miRNAs and long non-coding RNAs (lncRNA)) play an important role in many biological processes, and dysregulation can lead to various diseases, including colorectal cancer (CRC). The aim of the study was to analyze the differential expression of miRNAs in the tumor and normal tissues of patients with CRC, as well as the identification of potential lncRNA targets and target genes using methods of machine learning. Analysis of miRNA expression was performed by multiple parallel sequencing on a MiSeq instrument. For bioinformatics analysis, DESeq2, TarPmiR, ORA (Over-Representation Analysis) and FMD (Functional module detection) algorithms were used. Sequencing revealed 6 differentially expressed microRNAs (hsa-miR-143-3p, hsa-miR-26a-5p, hsa-miR-25-3p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-let-7i-5p) in the tumor tissue of the colon is relatively normal. For these microRNAs, 97 target genes and 23 potentially interacting long non-coding RNAs were identified. Together they form a network of competitively expressed RNA characteristic of CRC, which is involved in the implementation of signaling cascades such as regulation of cell adhesion, activation of the immune response, regulation of the cellular response to hormones and stress, Wnt signaling pathway and cell migration regulation, regulation of proliferation and cell cycle, regulation interaction with viral agents, regulation of apoptosis and response to hypoxia. The data obtained expand the understanding of the mechanisms of gene expression regulation in CRC and can become the basis for a panel of tumor markers.

**Keywords:** colorectal cancer, microRNA, non-coding RNA, expression, metastases, multiple parallel sequencing.

**Введение.** В настоящее время наблюдается стабильный рост заболеваемости колоректальным раком (КРР): во всем мире число ежегодно регистрируемых случаев приближается к 1,4 млн. [26]. КРР является гетерогенным многофакторным заболеванием, которое примерно в 35% случаев обусловлено генетическими факторами, включая изменения в экспрессии некодирующих РНК (нкРНК) [25]. Хотя многочисленные методы лечения, такие как хирургия, химиотерапия, лучевая терапия, таргетная терапия и иммунотерапия, показали способность уменьшать частоту рецидивов и улучшать выживаемость пациентов, 5-летняя выживаемость больных КРР все еще остается низкой [24]. Это подчеркивает необходимость поиска но-

вых биомаркеров, которые могут быть использованы для ранней диагностики и прогнозирования течения этого заболевания. Большое количество исследований выявило, что нкРНК (микроРНК и длинные некодирующие РНК (lncRNA)) играют важную роль во многих биологических процессах, и нарушение их регуляции может привести к различным заболеваниям, включая рак толстой кишки [20].

МикроРНК - это короткие некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов, катализируя разрушение мРНК либо ингибируя трансляцию мРНК в белок [2]. МикроРНК вносят значительный вклад в инициацию и развитие различных молекулярных событий, включая инициацию онкогенеза, прогрессирование и метастазирование опухолей, что делает микроРНК потенциальными биомаркерами для оценки прогрессирования и прогноза КРР. Хотя микроРНК регулируют экспрессию генов, кодирующих белки, главным образом посредством дегградации или сайленсинга мРНК, появляется все больше свидетельств того, что микроРНК могут взаимодействовать с lncRNA, что, в свою очередь,

также обеспечивает регуляцию экспрессии генов-мишеней [6].

Изучение регуляторной сети микроРНК – длинные некодирующие РНК – мРНК имеет большое значение как для выяснения молекулярных механизмов, лежащих в основе канцерогенеза, так и для создания панели новых биомаркеров. Поэтому целью исследования стал анализ дифференциальной экспрессии микроРНК в опухолевых и нормальных тканях больных КРР, а также идентификация потенциальных lncRNA-мишеней и генов-мишеней с применением методов машинного обучения.

**Материалы и методы исследования.** Для множественного параллельного секвенирования микроРНК было выбрано 80 пациентов (аденокарцинома толстой кишки G2) в возрасте 45-69 лет (медиана возраста 65), от которых были получены парные биоптаты тканей (опухолевых и нормальных, всего 160 образцов).

*Множественное параллельное секвенирование микроРНК.* Для выделения фракции микроРНК использовали набор mirVana miRNA Isolation Kit («Ambion, Life Science Technologies»),

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону: **НОВИКОВА Инна Арнольдовна** – к.м.н., зам. генерального директора по науке, novikovainna@yandex.com, **ТИМОШКИНА Наталья Николаевна** – к.б.н., руковод. лаб., timoshkinann@nmoi.ru, **КУТИЛИН Денис Сергеевич** – к.б.н., в.н.с., k.denees@yandex.ru, ORCID 0000-0002-8942-3733.

США). Создание и последующую очистку библиотеки транскриптома микроРНК проводили с помощью набора TruSeq Small RNA Sample Preparation Kit («Illumina», США). К фракции микроРНК последовательно пришивали 3'- и 5'-адаптеры, проводили обратную транскрипцию и амплификацию созданной конструкции микроРНК согласно прилагаемому протоколу. Копии кДНК очищали электрофорезом в 6%-ном ПААГ. кДНК из геля экстрагировали водой и осаждали 95%-ным этанолом (в качестве соосадителя использовали гликоген). Количество кДНК определяли на флюориметре Qubit 2.0® с использованием набора Qubit dsDNA HS Assay Kit («Invitrogen», США). Множественное параллельное секвенирование нуклеотидных последовательностей библиотек кДНК проводили на приборе MiSeq («Illumina», США). Методом параллельного множественного секвенирования идентифицировали нуклеотидную последовательность в случайной выборке созданных кДНК копий. Определение экспрессии микроРНК проводили путем сравнения нуклеотидной последовательности секвенированных молекул в каждом образце с известными нуклеотидными последовательностями микроРНК, представленными в базах данных miRBase и miRGeneDB. Подход основан на алгоритме, реализованном в miRAnalyzer [1].

**Статистический/биоинформационный анализ.** При анализе дифференциальной экспрессии микроРНК использовали алгоритм DESeq2, реализованный в среде R. DESeq2 представляет собой метод для проверки дифференциальной экспрессии с использованием отрицательных биномиальных обобщенных линейных моделей; оценки дисперсии и изменения логарифмической кратности. В анализ были включены микроРНК, представленные в выборках не менее чем 10 копиями. Для учета влияния интегральной экспрессии микроРНК на экспрессию сравниваемых микроРНК проводили нормализацию сравниваемых библиотек методом RLE (Relative Log Expression). При оценке статистической значимости различий использовали тест Вальда. Для учета множественности сравнений использовали метод оценки вероятности появления ложнопозитивных результатов (false discovery rate (FDR, Benjamini-Hochberg))[1].

Поиск генов-мишеней осуществляли с использованием алгоритма TarPmiR по базам данных TargetScan,

mirDB и miRTarBase. TarPmiR использует подход на основе метода «случайного леса» для прогнозирования сайта-мишени микроРНК. Random forest (с англ. - «случайный лес») - алгоритм машинного обучения, заключающийся в использовании ансамбля решающих деревьев и сочетающий в себе метод бэггинга Бреймана и метод случайных подпространств. Результатом модели «случайного леса» является предсказанная вероятность того, что целевой сайт-кандидат является истинным целевым сайтом. TarPmiR интегрирует 13 традиционных функций для прогнозирования сайтов-мишеней микроРНК, включая доступность сайтов связывания и термодинамические свойства, такие, например, как свободная энергия [9].

**Анализ избыточной представленности в сигнальных путях (ORA, Over-Representation Analysis).** Этот метод измеряет процент генов (или микроРНК) в сигнальном пути, которые имеют дифференциальную экспрессию. Целью ORA является получение списка наиболее важных сигнальных путей, упорядоченных в соответствии с p-value [19].

**Кластеризация генов-мишеней по функции (алгоритм FMD (Functional module detection)).** Алгоритм основан на методе k-ближайших соседей (k-nearest neighbors algorithm) и алгоритме поиска сообщества Лувена для кластеризации тесно связанных генов в отдельные функциональные модули. Значение Q каждого члена функционального модуля рассчитывается с использованием одностороннего точного

критерия Фишера и поправки Бенджамини - Хохберга для корректировки множественного сравнения [12].

рованы с использованием PARalyzer v1.1. Все координаты сайтов связывания были преобразованы в сборки hg19, mm9/mm10 и ce6/ce10 соответственно с помощью UCSC LiftOver Tool. Геномные координаты консервативных сайтов-мишеней микроРНК, предсказанные TargetScan, miRanda/miRSVR, PITA, Pictar и RNA22, были также собраны и преобразованы в сборки hg19, mm9/mm10 и ce6/ce10 с использованием LiftOver. Полученные координаты сравнивали с ранее описанными кластерами CLIP с использованием BEDTools [21].

**Результаты и обсуждение.** С использованием алгоритма DESeq2 проведен анализ дифференциальной экспрессии обнаруженных микроРНК в опухолевой и нормальной ткани толстой кишки 80 пациентов (рис. 1). Обнаружено 6 дифференциально экспрессирующихся микроРНК: экспрессия двух, hsa-miR-143-3p и hsa-miR-26a-5p, была снижена, а четырех, hsa-miR-25-3p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-21-5p и hsa-let-7i-5p, повышена в опухолевой ткани по сравнению с нормальной.

Наибольший уровень экспрессии в нормальной ткани обнаружен для hsa-miR-143-3p, наименьший – для hsa-miR-92a-3p, в опухолевой ткани это были соответственно hsa-miR-10b-5p и hsa-miR-25-3p (табл. 1). Самая большая разница в экспрессии микроРНК в опухолевой ткани относительно нормальной зарегистрирована для hsa-miR-92a-3p (7,2 раза, p = 0,02), наименьшая – для hsa-miR-26a-5p (3,6 раза, p = 0,01) (табл. 1, рис. 1).

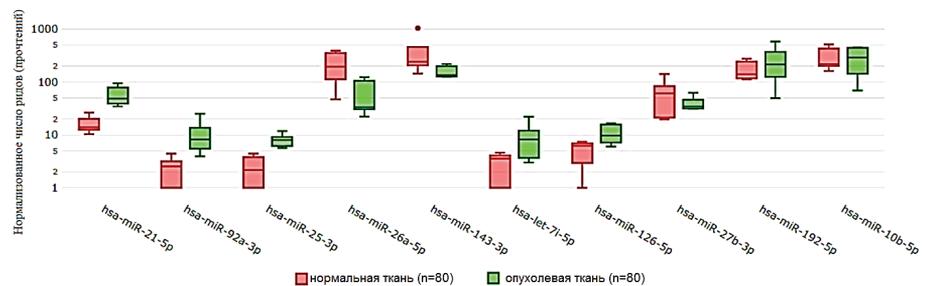


Рис. 1. Экспрессия 10 микроРНК с наименьшим показателем FDR (6 значимых микроРНК)

критерия Фишера и поправки Бенджамини - Хохберга для корректировки множественного сравнения [12].

**Анализ взаимодействия микроРНК-IncRNA.** Данные HITS-CLIP, PAR-CLIP и CLASH были получены из базы Gene Expression Omnibus, предварительно обработаны с помощью FASTX-Toolkit v0,0,13 и проанализи-

Для микроРНК, дифференциально экспрессирующихся в опухолях и в нормальной ткани, проведен поиск целевых генов с использованием алгоритма TarPmiR.

Для 6 микроРНК, статистически значимо изменяющих экспрессию в опухолях толстой кишки, предсказано 5360 генов-мишеней, из них валидиро-

Таблица 1

## Экспрессия микроРНК в нормальных и опухолевых тканях

МикроРНК	Нормальная ткань	Опухолевая ткань	FC	log <sub>2</sub> FC	p-value	P <sub>adj</sub>
hsa-let-7i-5p*	1,83	8,20	4,481	2,164	0,02	0,04
hsa-miR-10a-5p	36,91	37,00	1,002	0,004	0,99	0,99
hsa-miR-10b-5p	301,14	283,17	0,940	-0,089	0,87	0,96
hsa-miR-126-5p	4,02	10,09	2,510	1,328	0,03	0,05
hsa-miR-143-3p*	382,87	159,01	0,415	-1,268	0,02	0,04
hsa-miR-192-5p	174,70	258,4	1,479	0,565	0,34	0,42
hsa-miR-21-5p*	15,41	57,40	3,725	1,897	0,0	0,0
hsa-miR-25-3p*	1,44	7,05	4,896	2,292	0,01	0,02
hsa-miR-26a-5p*	220,06	61,45	0,279	-1,840	0,01	0,02
hsa-miR-27b-3p	60,77	39,16	0,644	-0,634	0,3	0,41
hsa-miR-92a-3p*	1,35	9,65	7,148	2,838	0,0	0,02

Примечание. P<sub>adj</sub> – p-value, скорректированное для множественного сравнения с использованием метода Бенджамини-Хохберга; \* - порог минимального значения экспрессии = 1; FC (fold change) – кратность изменения.

ваны (подтверждены) в базах данных TargetScan, miRDB и miRTarBase взаимодействия микроРНК-мРНК для 116 генов-мишеней, в том числе 97 генов-мишеней с минимальной свободной энергией взаимодействия микроРНК-мРНК (табл. 2).

Применение алгоритма FMD (Functional module detection) к представлен-

ному в табл. 2 списку генов-мишеней позволило выделить 3 функциональных кластера, включающих 65 генов (рис. 2, табл. 3).

Из представленных в табл. 3 и на рис. 2 данных видно, что основными сигнальными путями, в которых задействованы гены-мишени, являются (Q<0,05): регуляция внутриклеточной

передачи сигнала, регуляция клеточной адгезии, дефосфорилирование белка, активация иммунного ответа, регуляция организации плазматической мембраны, регуляция роста клеток, регуляция клеточного ответа на гормоны, клеточного ответа на стресс и регуляция сигнального пути Wnt.

Альтернативным FMD методом оценки значимости дифференциально экспрессирующихся микроРНК является анализ избыточной представленности в сигнальных путях (ORA). Данные, полученные в ходе реализации алгоритма ORA, представлены в табл. 4.

К основным сигнальным каскадам, в которых задействованы микроРНК hsa-miR-143-3p, hsa-miR-26a-5p, hsa-miR-25-3p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-21-5p и hsa-let-7i-5p, можно отнести (p<0,05): регуляцию пролиферации и клеточного цикла, иммунного ответа и ответа на воспаление, взаимодействие с вирусными агентами, регуляцию апоптоза, ответ на гипоксию и регуляцию клеточной миграции.

Анализ возможности взаимодействия 6 дифференциально экспрессирующихся микроРНК с lncRNA выявил следующие микроРНК-lncRNA пары (табл. 5).

Как видно из представленных в табл. 5 данных, пять lncRNA имеют

Таблица 2

## Гены-мишени 6 дифференциально экспрессирующихся микроРНК

Гиперэкспрессированные микроРНК				Гипоэкспрессированные микроРНК			
hsa-92a-3p	hsa-let-7i-5p		hsa-miR-25-3p	hsa-miR-21-5p	hsa-miR-26a-5p	hsa-miR-143-3p	
Гены-мишени							
<i>SPOCK2</i>	<i>KLF2</i>	<i>ZNF644</i>	<i>PDP2</i>	<i>GALNT7</i>	<i>ST6GAL1</i>	<i>CHAC1</i>	<i>ZBTB44</i>
<i>MEF2D</i>	<i>OTUD3</i>	<i>TGFBR3</i>	<i>NR6A1</i>	<i>PER2</i>	<i>KLHL42</i>	<i>CDK8</i>	<i>MAPK7</i>
<i>SNN</i>	<i>CPEB4</i>	<i>SMC1A</i>	<i>PLAGL2</i>	<i>SRPRA</i>	<i>PAN3</i>	<i>TET2</i>	<i>SECISBP2L</i>
<i>ATXN1</i>	<i>GNAQ</i>	<i>POTEM</i>	<i>ARID3B</i>	<i>SLX4</i>	<i>GID4</i>	<i>PDE4B</i>	
<i>FAR1</i>	<i>PHTF2</i>	<i>AGO1</i>	<i>SMCR8</i>	<i>TMEM184B</i>		<i>ZNF608</i>	
<i>GLYR1</i>	<i>TSC1</i>	<i>ONECUT2</i>	<i>MBD2</i>	<i>LHFPL2</i>		<i>AGPAT5</i>	
<i>PTPRJ</i>	<i>G3BP2</i>	<i>BACH1</i>		<i>CPEB4</i>		<i>ESR1</i>	
<i>DAB2IP</i>	<i>YIPF4</i>	<i>CCNT2</i>		<i>EIF4G2</i>		<i>PIMI1</i>	
<i>RRBP1</i>	<i>ELOVL6</i>	<i>CBX5</i>		<i>PKDCC</i>			
<i>EIF4G2</i>	<i>GOLGA8J</i>	<i>GRPEL2</i>		<i>C5orf24</i>			
<i>PLEKHA1</i>	<i>UBE2Z</i>	<i>ADIPOR2</i>		<i>FNIP1</i>			
<i>SPRYD4</i>	<i>PPP1R37</i>	<i>RBFOX2</i>		<i>PHLPP2</i>			
<i>EVI5</i>	<i>USP28</i>	<i>PDE12</i>		<i>SERTAD3</i>			
<i>PER2</i>	<i>KCNC4</i>	<i>KREMEN1</i>					
<i>NOL4L</i>	<i>FAM20C</i>	<i>CRY2</i>					
<i>DNAJB12</i>	<i>SOCS5</i>	<i>SURF4</i>					
<i>TRAM2</i>	<i>SLX4</i>	<i>IGDCC4</i>					
<i>ACTC1</i>	<i>MAN2A1</i>	<i>CEP135</i>					
<i>CREB3L2</i>	<i>ATXN7</i>	<i>SYT1</i>					
<i>SOX4</i>	<i>GRAMD1B</i>	<i>USP47</i>					
<i>TECPR2</i>	<i>PCMTD1</i>	<i>SEMA4C</i>					

Таблица 3

## Функциональные кластеры и сигнальные пути генов-мишеней микроРНК, дифференциально экспрессирующихся при КРР

Кластер	Функция/сигнальный путь	Q value*	Число генов	Гены
M1	Негативная регуляция сигнального пути протеинкиназы B	0,00056	3	<i>PLEKHA1, PTPRJ, OTUD3</i>
	Дефосфорилирование белка	0,00096	4	<i>TSC1, PDP2, PTPRJ, CRY2</i>
	Негативная регуляция внутриклеточной передачи сигнала	0,00110	5	<i>PTPRJ, PLEKHA1, TSC1, ESR1, OTUD3</i>
	Положительная регуляция фокальной адгезии	0,00253	2	<i>TSC1, PTPRJ</i>
	Положительная регуляция сборки клеточных соединений	0,00325	2	<i>TSC1, PTPRJ</i>
	Положительная регуляция биогенеза клеточных компонентов	0,00422	4	<i>TSC1, ESR1, PTPRJ, CEP135</i>
	Регуляция активности фосфопротеинфосфатазы	0,00658	2	<i>CRY2, TSC1</i>
	Клеточный ответ на дцРНК	0,00914	2	<i>PDE12, ESR1</i>
	Сигнальный путь рецепторов клеточной поверхности, активирующий иммунный ответ	0,01281	2	<i>PLEKHA1, PTPRJ</i>
	Регуляция организации плазматической мембраны	0,02375	2	<i>SYT1, CEP135</i>
	Стабилизация белка	0,02442	2	<i>TSC1, OTUD3</i>
	Передача сигнала, активирующего иммунный ответ	0,02984	2	<i>PLEKHA1, PTPRJ</i>
	Регуляция роста клеток	0,03313	2	<i>SYT1, PTPRJ</i>
	Активация иммунного ответа	0,03807	2	<i>PLEKHA1, PTPRJ</i>
	Клеточный ответ на гормоны	0,05441	2	<i>TSC1, ESR1</i>
	Негативная регуляция клеточного цикла	0,02375	2	<i>SOX4, SMC1A</i>
	Организация эндомембранной системы	0,03258	2	<i>TRAM2, SURF4</i>
	Регуляция роста	0,03429	2	<i>SERTAD3, PIM1</i>
Клеточный ответ на органическое циклическое соединение	0,04654	2	<i>PIM1, RBFOX2</i>	
Метаболизм лекарств	0,04814	2	<i>ST6GAL1, KLF2</i>	
M3	Положительная регуляция роста клеток	0,00914	2	<i>EIF4G2, USP47</i>
	Регуляция канонического сигнального пути Wnt	0,02083	2	<i>GNAQ, USP47</i>
	положительная регуляция активности GTPase	0,02233	2	<i>GNAQ, EVI5</i>
	процесс биосинтеза липидов	0,03125	2	<i>FAR1, ELOVL6</i>

\*Q value - P-value, скорректированное с использованием поправки Бенджамини – Хохберга

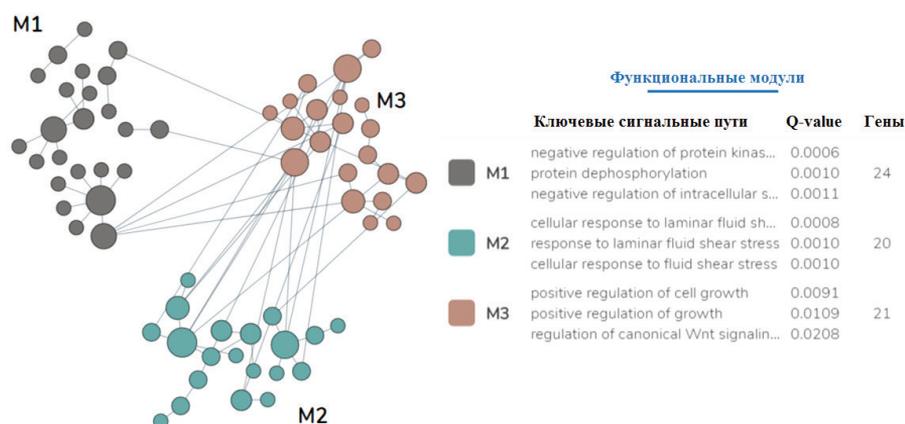


Рис. 2. Функциональные кластеры генов-мишеней 6 дифференциально экспрессирующихся при КРР микроРНК

сайты связывания общие для нескольких микроРНК. Так, например, lncRNA MALAT1 может взаимодействовать с 5 из 6 микроРНК (hsa-miR-143-3p, hsa-

miR-26a-5p, hsa-miR-25-3p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-21-5p).

Существенный прогресс в молекулярной биологии за последние 10 лет

выявил связь между микроРНК и КРР. Устойчивая дисрегуляция экспрессии микроРНК при КРР приводит к стимуляции онкогенов или опухолевых супрессоров [26].

Разные исследования по секвенированию микроРНК при КРР определили разные специфические профили экспрессии, которые могут быть связаны с клиническими или прогностическими особенностями. Так, Хамффорд и др.[8] идентифицировали 19 гипоэкспрессированных и 18 гиперэкспрессированных микроРНК при КРР. Позже Schee et al.[7] идентифицировали 5 наиболее экспрессированных микроРНК (hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-143-3p и hsa-miR-192-5p) в 88 образцах КРР, что по количеству идентифицированных микроРНК приближается к нашему исследованию.

Таблица 4

## Результаты анализа избыточной представленности в сигнальных путях (ORA)

Сигнальный путь	p-value	МикроРНК
Регуляция активности nf kappaB	0,017	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i
Реакция на этанол	0,017	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i
Воспалительная реакция	0,019	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i
Миграция клеток	0,020	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i
Регуляция клеточной пролиферации	0,021	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i
Передача сигналов, опосредованная фосфатидилинозитом	0,023	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i
Клеточный ответ на гипоксию	0,026	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i
Сигнальный путь цитокинов	0,027	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i
Убиквитинирование белков	0,028	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i
Сигнальный путь рецептора эпидермального фактора роста	0,030	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i
Регуляция апоптоза	0,030	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i
Иммунный ответ	0,030	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i
Контроль клеточного цикла	0,031	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i
Взаимодействие с вирусом	0,040	miR-143; miR-26a; miR-25; miR-92a; miR-21; let-7i

Таблица 5

## Взаимодействия микроРНК-lncRNA

МикроРНК	lncRNA	Геномные координаты	Выравнивание
1	2	3	4
hsa-let-7i-5p	XIST	chrX:73046461-73046481	LncRNA: 5' agaACCCUAAAC-CCUACCUCu 3'   :          miRNA : 3' uugUCGUGUUUGAUGAUGGAGu 5'
	NEAT1	chr11:65205185-65205207	LncRNA: 5' cugguCUUGGUCUGUCUACCUCg 3'   ::  :    miRNA : 3' uugucGUGUUUGAU-GAUGGAGu 5'
	HELLPAR	chr12:102625721-102625741	LncRNA: 5' uuCAGAUCUCAUU-CUACCUCc 3'         :    miRNA : 3' uuGUCGUGUUUGAUGAUGGAGu 5'
	AP000766.1	chr11:107185038-107185058	LncRNA: 5' uuCACUCUAAAU-CUACCUCa 3'   : :           miRNA : 3' uuGUCGUGUUUGAUGAUGGAGu 5'
	LINC00265	chr7:39831428-39831448	LncRNA: 5' uuaGGCCAUAC-CCUACCUCa 3' :              miRNA : 3' uugUCGUGUUUGAUGAUGGAGu 5'
	AC124045.1	chr3:44710371-44710393	LncRNA: 5' auUAGCCUGUAAGAU-CUACCUCa 3' :     :    :         miRNA : 3' uuGUCG--UGUUUGAUGAUGGAGu 5'
	MIRLET7BHG	chr22:46509673-46509694	LncRNA: 5' gggAGGGCCGCCCCCUACCUCa 3'    :   :         miRNA : 3' uugUCGUGUUUGAUGAUGGAGu 5'
	OLMALINC	chr10:102133372-102133384	LncRNA: 5' -----cuCUCCUACCUCa 3'          miRNA : 3' uugucguguuuGAUGAUGGAGu 5'
hsa-miR-143-3p	HELLPAR	chr12:102714596-102714616	LncRNA: 5' agggcaaccuaUUCAUCUCa 3'          miRNA : 3' cucgaugucagAAGUAGAGu 5'
	MALAT1	chr11:65269208-65269229	LncRNA: 5' ugGUUCAUAUUCAGUCAUCUCa 3' :   :           miRNA : 3' cuCGA-UGUCACGAAGUAGAGu 5'

Продолжение табл. 5

## Взаимодействия микроРНК-lncRNA

1	2	3	4
	AC245884.8	chr19:54950318-54950338	LncRNA: 5' ucauguCUGUAAGUCAUCUCc 3' miRNA : 3' cucgauGUCACGAAGUAGAGu 5'
	MEOX2-AS1	chr7:15734898-15734919	LncRNA: 5' gcGUUGUGAAUCAGUCAUCUCa 3' miRNA : 3' cuCGAUG-UCACGAAGUAGAGu 5'
	MEG3	chr14:101315825-101315845	LncRNA: 5' augggAUUGUCAUUCAUCUCa 3' miRNA : 3' cucgaUGUCACGAAGUAGAGu 5'
hsa-miR-26a-5p	TUG1	chr22:31371700-31371719	LncRNA: 5' augCUCUACUGG--UACUUGAa 3' miRNA : 3' ucgGAUAGGACCUGAAUGAACUu 5'
	NORAD	chr20:34637129-34637150	LncRNA: 5' acaaaauaacuccUUACUUGAa 3' miRNA : 3' ucggauaggaccuAAUGAACUu 5'
	HCG11	chr6:26523678-26523694	LncRNA: 5' ----uaaacuccUUACUUGAa 3' miRNA : 3' ucggauaggaccuAAUGAACUu 5'
	MALAT1	chr11:65268969-65268990	LncRNA: 5' aaCUUGUUAUUUUUACUUGAa 3' miRNA : 3' ucGGAUAGGACCUGAAUGAACUu 5'
	WASIR2	chr16:75102-75123	LncRNA: 5' uuauaccuaaaaAUUACUUGAa 3' miRNA : 3' ucggauaggaccUAAUGAACUu 5'
	AC005332.6	chr17:66132006-66132023	LncRNA: 5' acaUUAUCU----UUACUUGAg 3' miRNA : 3' ucgGAUAGGACCUGAAUGAACUu 5'
	AC005332.7	chr17:66125163-66125184	LncRNA: 5' uucuggauaaacAUUACUUGAg 3' miRNA : 3' ucggauaggaccUAAUGAACUu 5'
	EBLN3P	chr9:37087347-37087368	LncRNA: 5' uccaggaaagagcUACUUGAc 3' miRNA : 3' ucggauaggaccuaAUGAACUu 5'
hsa-miR-25-3p	NORAD	chr20:34636526-34636547	LncRNA: 5' ccuuguuAUGUGUGCAAUu 3' miRNA : 3' agucuggcUCUGUUCACGUUAc 5'
	XIST	chrX:73063643-73063665	LncRNA: 5' uuGGACUGUAAUAUGUGCAAUu 3' miRNA : 3' agUCUGGC-UCUGUUCACGUUAc 5'
	MALAT1	chr11:65268090-65268110	LncRNA: 5' caGGAAGGAG-CGAGUGCAAUu 3' miRNA : 3' agUCUGGCUCUGUUCACGUUAc 5'
	PURPL	chr5:27494380-27494405	LncRNA: 5' gaAGACCUGAUUUUCAUGUGCAAUa 3' miRNA : 3' agUCUGG-CU--CU-GUUCACGUUAc 5'
hsa-miR-92a-3p	OIP5-AS1	chr15:41592688-41592709	LncRNA: 5' uaaaaCCGGGAUAUGUGCAAUa 3' miRNA : 3' uguccGGCCUGUUCACGUUAu 5'
	NORAD	chr20:34636526-34636547	LncRNA: 5' ccuuguuauuguguGUGCAAUu 3' miRNA : 3' uguccggccuguuCACGUUAu 5'
	XIST	chrX:73063643-73063664	LncRNA: 5' uggacuguaUAUGUGCAAUu 3' miRNA : 3' uguccggcccUGUUCACGUUAu 5'
	MALAT1	chr11:65268089-65268110	LncRNA: 5' ccAGGAAGGAGCGAGUGCAAUu 3' miRNA : 3' ugUCCGGCCUGUUCACGUUAu 5'

1	2	3	4
	SNHG14	chr15:25364949-25364970	LncRNA: 5' agcaccaaaauucuuGUGCAAUg 3' miRNA : 3' uguccgccccuguuCACGUUAu 5'
hsa-miR-21-5p	TUG1	chr22:31372028-31372048	LncRNA: 5' gauAAAUGAG-CUAAUAAGCUu 3' miRNA : 3' aguUGUAGUCAGACUAUUCGAu 5'
	XIST	chrX:73043927-73043947	LncRNA: 5' cugcCACCCAUAU-AUAAGCUa 3' miRNA : 3' aguGUAGUCAGACUAUUCGAu 5'
	MALAT1	chr11:65266342-65266365	LncRNA: 5' uuuGCAUUCAAGUCCAUAAGCUg 3' miRNA : 3' aguUGUAG--UCAGACUAUUCGAu 5'
	FAM66E	chr8:7841811-7841833	LncRNA: 5' acuugAUUGUGGUGGAUAAGCUu 3' miRNA : 3' aguugUAGU-CAGACUAUUCGAu 5'

В нашем исследовании экспрессия 2 микроРНК (miR-143-3p и miR-26a-5p) была снижена, а 4 (miR-25-3p, miR-92a-3p, miR-21-5p и let-7i-5p) повышена в опухолевой ткани по сравнению с нормальной. Полученные результаты находят подтверждение в работах других авторов. Так, miR-143-3p является частью кластера, связанного с онкогенами, генами-репарации ДНК и генами, регулируемыми сигнальные пути WNT и MAPK. В работе Tokarz P. и Blasiak J. [28] показано, что hsa-miR-143-3p в клетках KPP снижает экспрессию ДНК-метилтрансфераз 3A (DNMT3A) и изменяет фенотип злокачественной трансформации, а также hsa-miR-143-3p является негативным прогностическим фактором для выживаемости у пациентов с KPP. Hernández R. и соавт. показано, что гиперэкспрессия miR-21 приводит к возникновению опухоли, увеличивая инвазию и метастазирование [10]. Ранее Лю и соавт. [23], проанализировав концентрации miR-21 и miR-92a в сыворотке пациентов с KPP, обнаружили более высокие уровни этих микроРНК по сравнению со здоровыми субъектами. При KPP экспрессия miR-92a значительно повышена в тканях, что приводит к снижению E-кадгерина и повышению уровня β-катенина и виментина, участвующих в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода [18]. В опухолях толстой кишки let-7 подавляет KRAS, и её экспрессия связана с лучшими результатами выживания пациентов [4].

Таким образом, исследованные микроРНК можно разделить на онкогенные и онкосупрессивные. Онкогенные микроРНК в основном нацелены и ингибируют экспрессию генов-супрессоров. Активация этих микроРНК ока-

зывает значительное влияние на прогрессирование KPP (например, miR-21 и miR-92a). Однако ряд микроРНК (онкосупрессивные микроРНК) играет важную роль в замедлении прогрессирования опухоли посредством подавления онкогенов, связанных с пролиферацией, апоптозом, инвазией и миграцией (например, miR-143 и let-7i).

Рассмотрим подробнее один из выявленных нами функциональных кластеров (M3) и влияние на него 5 микроРНК (рис. 3). Гиперэкспрессия miR-92a-3p может приводить к подавлению экспрессии генов *FAR1*, *EVI5*, *MAN2A1*, *PCMTD1*, *GNAQ*, *PHTF2* и *ELOVL6*. В свою очередь подавление экспрессии генов *FAR1* и *ELOVL6* (*Fatty Acid Elongase 6*) может привести к изменению липидного состава мембран клеток и нарушению нормальной презентации клеточных антигенов, что важно для маскировки опухолевых клеток от иммунной системы [3]. Подавление генов *PHTF2* (Putative Homeodomain Transcription Factor 2) и *EVI5* (*Ecotropic Viral Integration Site 5*) приводит к нарушению регуляции клеточного цикла и транскрипции широкого спектра генов, а гена *GNAQ* (G Protein Subunit Alpha Q) - к нарушению регуляции хемотаксиса дендритных клеток (по данным <https://www.genecards.org>).

В то же время гипоекспрессии miR-26a-5p может приводить к увеличению экспрессии генов *CDK8*, *TET2* и *AGPAT5* (рис. 3). Увеличение экспрессии *TET2* приводит к изменению эпигенетической регуляции экспрессии генов при клеточной дифференцировке [22], а гена *AGPAT5* - способствует изменению представленности опухолевых антигенов на поверхности клеток. *CDK8* может оказывать активирующее влияние на функцию факторов транскрипции [27] и выступать в качестве онкогена при KPP, вызывая гиперактивацию сигнального пути Wnt [5]. Таким образом, изменение экспрессии этих микроРНК при KPP может способствовать эпителиально-мезенхимальному переходу и маскировке опухолевых клеток от иммунной системы, что подтверждается и в других работах [10].

Однако очевидно, что данных о

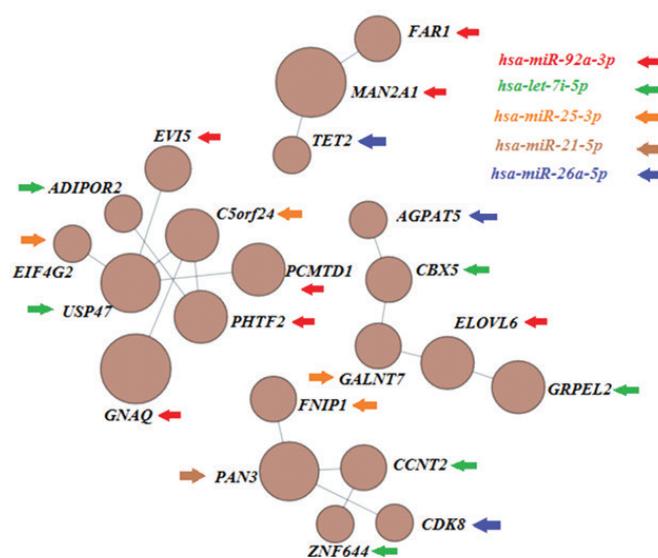


Рис. 3. Функциональный кластер M3, состоящий из 21 гена-мишени 5 дифференциально экспрессирующихся при KPP микроРНК

взаимодействии микроРНК-мРНК недостаточно для полного понимания механизмов канцерогенеза. В последние годы получены данные о сложных регуляторных взаимодействиях (путем конкурентного связывания) между lncRNA, микроРНК и геном-мишенью у больных КРП [15, 25].

В проведенном нами исследовании 6 lncRNA взаимодействуют с более чем одной из дифференциально экспрессирующихся микроРНК. Одна из этих lncRNA - MALAT1 (имеет сайты связывания с miR-143-3p, miR-26a-5p, miR-25-3p, miR-92a-3p и miR-21-5p) представляет собой длинную сплайсированную некодирующую РНК, которая участвует в эпигенетической модуляции экспрессии генов ассоциированных с миграцией клеток и тесно связана с развитием рака [16]. XIST (имеет сайты связывания с let-7i-5p, miR-25-3p, miR-92a-3p и miR-21-5p) является ключевым эффектором в инактивации X-хромосомы, тем самым обеспечивает дозовое равенство (т. е. количество активных вариантов одного гена) [11]. NORAD (имеет сайты связывания с miR-26a-5p, miR-25-3p и miR-92a-3p) ассоциирована с такими онкологическими заболеваниями, как рак поджелудочной железы и мочевого пузыря [14]. HELLP (взаимодействующая с let-7i-5p и miR-143-3p) активирует большой набор генов, которые участвуют в клеточном цикле и регулируют инвазивную способность клеток [13]. А TUG1 (взаимодействующая с miR-26a-5p и miR-21-5p) играет важную роль в эпигенетической регуляции транскрипции, способствует пролиферации клеток [25].

В настоящее время роль кэРНК-сети (сети конкурентно экспрессирующихся РНК), состоящей из микроРНК (miR-143-3p, miR-26a-5p, miR-25-3p, miR-92a-3p, miR-21-5p и let-7i-5p), длинных некодирующих РНК (табл. 5) и матричных РНК (табл. 2), в развитии КРП остается до конца неясной. Но данные, полученные в ходе биоинформатического анализа, могут стать основой дальнейших исследований сложной регуляторной сети мРНК-lncRNA-микроРНК для лучшего понимания механизмов канцерогенеза и идентификации новых биомаркеров КРП.

**Заключение.** Таким образом, в результате множественного параллельного секвенирования обнаружено 6 дифференциально экспрессирующихся микроРНК (hsa-miR-143-3p и hsa-miR-26a-5p, hsa-miR-25-3p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-let-7i-

5p) в опухолевой ткани толстой кишки относительно нормальной. Для этих микроРНК определены 97 генов-мишеней, относящихся к 3 функциональным кластерам, и 23 потенциально взаимодействующих с ними длинных некодирующих РНК. Вместе они составляют сеть конкурентно экспрессирующихся РНК (кэРНК-сеть), характерную для КРП, участвующую в реализации таких сигнальных каскадов, как регуляция клеточной адгезии, активация иммунного ответа, регуляция клеточного ответа на гормоны и стресс, регуляция сигнального пути Wnt и клеточной миграции, регуляция пролиферации и клеточного цикла, регуляция взаимодействия с вирусными агентами, регуляция апоптоза и ответа на гипоксию. Полученные данные расширяют представления о механизмах регуляции генов в условиях данной онкопатологии и могут стать основой для разработки панели онкомаркеров.

**Конфликт интересов и вклад авторов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Новикова И.А.: разработка концепции исследования, написание текста статьи (разделы введение и обсуждение), получение и первичная обработка биологического материала.

Тимошкина Н.Н.: подготовка библиотек и проведение множественного параллельного секвенирования микроРНК

Кутилин Д.С.: разработка концепции исследования, написание текста статьи (разделы введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и заключение), проведение статистического/биоинформационного анализа.

## Литература

- Кутилин Д.С. Регуляция экспрессии генов раково-тестикулярных антигенов у больных колоректальным раком / Д.С. Кутилин // Молекулярная биология. 2020; 54(4):580-595.  
Kutilin D.S. Regulation of gene expression of testicular cancer antigens in patients with colorectal cancer. *Molecular biology*. 2020; 54(4):580-595 (in Russ).
- МикроРНК как маркеры прогрессирования предраковых заболеваний в рак шейки матки / Т.А. Димитриади, Д.В. Бурцев, Е.А. Дженкова, Д.С. Кутилин // Современные проблемы науки и образования. 2020; 1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29529> (дата обращения: 04.03.2020)  
MicroRNA as markers of pre-cancer diseases progression in cervical cancer / Dimitriadi T.A., Burtsev D.V., Dzenkova E.A., Kutilin D.S. // *Modern problems of science and education*. 2020; 1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29529> (in Russ)
- Терапевтическая роль полиненасыщен-

ных жирных кислот и их производных в патофизиологических процессах / Н.В. Гроза, А.Б. Голованов, Е.А. Наливайко, Г.И. Мягкова // Вестник МИТХТ. – 2012. – Т. 7, №5. – С.3-16.

Therapeutic role of polyunsaturated fatty acids and of their derivatives in pathophysiological processes/ Groza N.V., Golovanov A.B., Nalivayko E.A., Myagkova G.I. // *Vestnik MITHT*. 2012; 7(5):3-16 (in Russ).

4. A let-7 microRNA-binding site polymorphism in KRAS predicts improved outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with salvage cetuximab/panitumumab monotherapy / Saridaki Z., Weidhaas J.B., Lenz H.J. [et al.] // *Clin. Cancer Res*. 2014;20:4499-4510.

5. CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity / Firestein R., Bass A.J., Kim S.Y. [et al.] // *Nature*. 2008; 455 (7212): 547-51.

6. Colorectal cancer outcomes and treatment patterns in patients too young for average-risk screening / Abdelsattar Z.M., Wong S.L., Regenbogen S.E. [et al.] // *Cancer*. 2016; 122: 929-934.

7. Deep sequencing the microRNA transcriptome in colorectal cancer/ Schee K., Lorenz S., Worren M.M. [et al.] // *PLoS One*. 2013; 8:e66165.

8. Differential expression of miRNAs in colorectal cancer: comparison of paired tumor tissue and adjacent normal mucosa using high-throughput sequencing / Hamford J., Stangeland A.M., Hughes T. [et al.] // *PLoS One*. 2012; 7:e34150.

9. Ding J., Li X., Hu H. TarPmiR: a new approach for microRNA target site prediction. *Bioinformatics*. 2016; 32(18):2768-75.

10. Downregulated microRNAs in the colorectal cancer: diagnostic and therapeutic perspectives/ Hernández R., Sánchez-Jiménez E., Melguizo C. [et al.] // *BMB Rep*. 2018; 51(11):563-571.

11. Evidence of Xist RNA-independent initiation of mouse imprinted X-chromosome inactivation/ Kalantry S., Purushothaman S., Bowen R. B. [et al.] // *Nature*. 2009; 460(7255):647-651.

12. Genome-wide prediction and functional characterization of the genetic basis of autism spectrum disorder/ Krishnan A., Zhang R., Yao V. [et al.] // *Nature Neuroscience*. 2016; 19(11):1454-1462.

13. HELLP babies link a novel lincRNA to the trophoblast cell cycle/ van Dijk M., Thulluru H.K., Mulders J. [et al.] // *Clin Invest*. 2012;122(11):4003-11.

14. LINC00657 promotes the development of colon cancer by activating PI3K/AKT pathway/ Lei Y., Wang Y.H., Wang X.F., Bai J. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22(19):6315-6323.

15. Long noncoding RNA HEIH promotes colorectal cancer tumorigenesis via counteracting mir-939mediated transcriptional repression of Bcl-Xl / Cui C., Zhai D., Cai L. [et al.] // *Cancer Res. Treat*. 2018; 50: 992-1008.

16. MALAT1 long non-coding RNA in cancer/ Yoshimoto R., Mayeda A., Yoshida M., Nakagawa S. // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016; 1859 (1):192-199.

17. Microarray analysis of colorectal cancer stromal tissue reveals upregulation of two oncogenic miRNA clusters/ Nishida N., Nagahara M., Sato T. [et al.] // *Clin. Cancer Res*. 2012; 18:3054-3070.

18. MicroRNA-92a functions as an oncogene in colorectal cancer by targeting PTEN/ Zhang G., Zhou H., Xiao H. [et al.] // *Dig. Dis. Sci*. 2014; 59:98-107.

19. miEAA: microRNA enrichment analysis and annotation/ Backes C., Khaleeq Q.T., Meese E., Keller A. // *Nucleic Acids Res*. 2016; 44(W1):W110-6.

20. Noncoding RNAs in the development,

diagnosis, and prognosis of colorectal cancer/ Weng M., Wu D., Yang C. [et al.] // *Transl. Res.* 2017; 181:108-120.

21. Quinlan A.R., Hall I.M. BEDTools: a flexible suite of utilities for comparing genomic features, *Bioinformatics.* 2010; 26: 841-842.

22. Role of Tet proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification / Ito S., D'Alessio A.C., Taranova O.V. [et al.] // *Nature.* 2010; 466(7310):1129-1133

23. Serum miR-21 and miR-92a as biomarkers in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer/ Liu G.H., Zhou Z.G., Chen R. [et al.]// *Tumour Biol.* 2013; 34:2175-2181.

24. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA A Cancer J. Clin.* 2019; 69: 7-34.

25. Tang X.J., Wang W., Hann S.S. Interactions among lncRNAs, miRNAs and mRNA in colorectal cancer // *Biochimie.* 2019;163:58-72.

26. The Dual Role of MicroRNAs in Colorectal

Cancer Progression / Ding L., Lan Z., Xiong X. [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(9):2791.

27. The two faces of Cdk8, a positive/negative regulator of transcription / Nemet J., Jelicic B., Rubelj I., Sopta M.// *Biochimie.* 2014; 97: 22-7.

28. Tokarz P., Blasiak J. The role of microRNA in metastatic colorectal cancer and its significance in cancer prognosis and treatment // *Acta Biochim Pol.* 2012; 59:467-474.

М.П. Кириллина, И.В. Кононова, С.И. Софронова,  
П.М. Иванов

## ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.20

УДК 618.146-006.6:578.825

Методом жидкостной цитологии проведено исследование цитологических образцов 100 женщин в возрасте от 23 до 60 лет, отмечено преобладание в образцах NILM по сравнению с интраэпителиальными поражениями шейки матки. Среди интраэпителиальных поражений значительно чаще встречались низкой степени - LSIL. Положительные тесты на ВПЧ наблюдались менее чем у половины женщин, которым был проведен тест. Среди положительных тестов на ВПЧ в преобладающем количестве были тесты высокого онкогенного риска, наиболее часто отмечены ВПЧ 16 и 51 типа. Позитивность теста на ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин с NILM и с интраэпителиальными поражениями (LSIL, HSIL, ASCUS) примерно равна. Позитивность теста на ВПЧ высокого онкогенного риска зависит от возраста - у женщин до 45 лет этот показатель выше, чем у женщин 46 лет и старше.

Исследование показало необходимость применения методов комплексной диагностики при проведении цитологического исследования. Совместное применение жидкостной цитологии и ВПЧ-тестирования позволяет повысить эффективность диагностики за счет снижения количества малоинформативного материала и выявлять патологические изменения на более ранних стадиях. Это значительно повысит ценность проводимых диагностических мероприятий, позволит расширить возможности врача-цитолога при постановке диагноза и выдаче рекомендаций в клинической практике патологий шейки матки.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, рак шейки матки, диагностика, жидкостная цитология.

The analysis of cytological samples of 100 women aged 23 to 60 years was carried out by liquid-based cytology. The predominance of NILM in the samples in comparison with intraepithelial lesions of the cervix was noted. Among intraepithelial lesions, low-grade LSIL was significantly more common. Positive HPV tests were found in less than half of the cases in tested women. Among the positive tests of high oncogenic risk the types 16 and 51 were considered as high-risk HPV types. There is approximately equal positivity of the high-risk HPV test in women with NILM and intraepithelial lesions (LSIL, HSIL, ASCUS). The positivity of the high-risk HPV test depends on age: in women under 45 years this indicator is higher than in women 46 years and older.

According to our survey, with cytological study it is necessary to apply integrated test approach when screening high-risk HPV infection. The combined use of liquid-based cytology and HPV testing can improve the effectiveness of diagnostics by reducing the amount of uninformative material and allows to detect pathological changes at an earlier stage. It will significantly increase the value of diagnostic measures and will improve cytologist's experience in diagnosing and giving recommendations in clinical practice of cervical pathologies.

**Keywords:** human papillomavirus, cervical cancer, diagnostics, liquid-based cytology.

Рак шейки матки (РШМ) находится на 2-м месте среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов и на 4-м - в структуре онкологической заболеваемости женского населения, составляя около 12% злокачественных опухолей у женщин и 60–80% всех форм рака гениталий [7, 21]. Ежегодно в мире выявляется 440 тыс. новых случаев РШМ, что составляет 5,8% от общей частоты

заболеваемости раком [4]. Эпидемиологические и молекулярно-биологические данные указывают на важную роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в возникновении цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и рака шейки матки [5]. Так, в 70-х гг. в качестве канцерогенного агента подзревали вирус простого герпеса 2-го серотипа (HSV-2), однако 20-летний опыт исследования роли этого вируса не позволил прийти к позитивному заключению [1]. Этот вирус, возможно в ассоциации с цитомегаловирусом, бактериями и простейшими, может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. В многочисленных работах, опубликованных в 1980-1990 гг., показана связь вируса папилломы человека с дисплазией и плоскоклеточ-

ным раком шейки матки. С помощью методов гибридизации было показано, что от 80 до 100% раков шейки матки содержат ДНК ВПЧ. Была выявлена грубая корреляция между частотой РШМ и выявляемостью ВПЧ в популяции; так, в странах с высокой частотой РШМ выявляемость ВПЧ-инфекции была в пределах 10-20%, тогда как в странах с низкой частотой – 5-10% [10].

Особенности этиопатогенеза плоскоклеточного рака дистальных отделов женских гениталий определяются экзогенными факторами, среди которых важное место занимает вирусная инфекция. Возникновению инфекции способствует снижение защитных сил организма после перенесенных инфекционных заболеваний, курение, алкоголь, молодой возраст, эндометриоз, большое число половых пар-

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб.; зав. лаб. Клиники СВФУ им. М.К. Аммосова, kirillina@mail.ru, **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с., **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., с.н.с.; проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

тнеров, наличие партнеров, имевших контакты с женщиной, болеющей раком шейки матки, аногенитальными кондиломами, неоднократные аборт, воспалительные заболевания, генитальные инфекции (хламидиоз, трихомониаз, генитальный герпес и др.). В 2 раза чаще вирус встречается у женщин, использующих оральные контрацептивы, чем у тех, кто применяет барьерные методы контрацепции или находится в постменопаузе [25].

Доказано, что репликация ВПЧ на начальном этапе приводит к возникновению воспалительной реакции в шейке матки, а в последующем – к возникновению в толще эпителиального слоя атипичных клеток с различной степенью нарушения их дифференцировки, к изменениям слоистости эпителиальных клеток. Развивается ВПЧ-ассоциированная дисплазия шейки матки CIN [2]. По данным С.М. Wheeler и соавт., через 3 года после инфицирования ВПЧ CIN II-III развивается у каждой четвертой женщины (27%) [32]. Вирус папилломы человека – ДНК-содержащий вирус, в состав которого входят два структурных гена (L1 и L2), кодирующих белки капсида, и семь функциональных генов (E17), участвующих в репликации и транскрипции генома ВПЧ, клеточном цикле, передаче сигналов и контроле апоптоза, иммунной модуляции и структурной модификации инфицированной клетки. Известно более 200 типов ВПЧ, более 40 из них способны поражать слизистые оболочки половых органов [17]. ВПЧ подразделяются на вирусы «высокого онкогенного риска» (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 52, 56, 58, 59, 64, 68, 70) и низкого онкогенного риска (3, 6, 11, 13, 32, 42, 43, 44, 72, 73). Вирусы «высокого риска» чаще выявляются при выраженной дисплазии, преинвазивном и инвазивном раке. При плоскоклеточном раке чаще всего (более чем в 50% наблюдений) встречается ВПЧ 16-го типа, тогда как ВПЧ 18-го типа чаще ассоциирован с аденокарциномой и низкодифференцированным раком. Вирусы «низкого риска» выявляются при остроконечных и плоских кондиломах, слабой дисплазии и редко – при инвазивном раке [9, 10].

Наиболее опасным, с точки зрения развития предракового состояния – дисплазии шеечного эпителия – является длительное заражение, вызванное 16-м типом ВПЧ. Многолетнее инфицирование ВПЧ18 ведёт к развитию рака в эндоцервиксе. Заражение ВПЧ16 наиболее часто встречается среди всех типов папилломавируса

онкогенного характера. Он обнаружен более чем у 20% женщин, заражённых папилломавирусами. Для сравнения, ВПЧ18 отмечен у 7% обследованных женщин с вирусной инфекцией [34]. Такая эпидемиологическая ситуация является проявлением тенденции, которая вырисовывается на протяжении последних 20 лет, основанная на стабильном росте частоты заражений, вызванных ВПЧ16 при неизменном проценте инфекции, связанной с неонкогенными типами ВПЧ (ВПЧ 6, ВПЧ 11). Это тем более вызывает беспокойство, так как данное явление касается молодых женщин, между 20-30 годами жизни. Частота инфицирования ВПЧ наиболее высока в возрастной группе 15-19 лет: около 40% положительных тестов, сигнализирующих о наличии ДНК ВПЧ в материале, взятом из шейки матки. Вместе с увеличением возраста обследованных женщин процент положительных результатов, соответственно, снижается: 20-24 года – более 30%, 25-29 лет – меньше 30%. В группе женщин, которые перешагнули за 30-летний рубеж, отмечается дальнейшее снижение частоты заражений ВПЧ до 15-17% в популяции. У женщин после менопаузы папилломавирусная инфекция встречается очень редко, но имеет важное прогностическое значение в связи с риском развития патологии шейки матки. У молодых женщин в большинстве случаев заражение ВПЧ носит переходящий характер. В то время как заражение вирусами папилломы человека у женщин в постменопаузальном периоде, как правило, имеет характер длительно персистирующей инфекции. Это весьма опасно, с точки зрения возникновения молекулярных изменений, ведущих к инициации процесса канцерогенеза [35].

Особенностью ВПЧ-инфекции является тот факт, что в силу эпителиотропности вируса он не обнаруживается в крови, а выработка антител иммунной системой отмечается далеко не у всех инфицированных больных [31]. При этом уровень антител очень низок и не способен обеспечить длительный и надежный иммунитет. Это связано со способностью ВПЧ «ускользнуть» от иммунной системы макроорганизма, что позволяет ему длительно персистировать ввиду своих эволюционно приобретенных особенностей (репликационный цикл ограничен эпителием, нет виремии и цитолиза, локальная иммуносупрессия за счет вирусных белков) [19, 40]. Персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ более двух лет является наиболее опасным фак-

тором прогрессии предрака шейки матки. При персистенции ВПЧ 16-го типа риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) составляет 40–50%; при выявлении ВПЧ 26-го типа – 30–40%; 31-, 58-, 82-го типов ВПЧ – 20–30%; 18, 33, 35, 51, 52-го типов ВПЧ – 10–20% [32].

Мишенью для воздействия вируса папилломы является зона трансформации – область соприкосновения многослойного плоского и призматического эпителия шейки матки, являющаяся местом развития предраковых состояний. Установлено, что до 94% папиллом располагается в зоне трансформации или дистальнее ее [14]. Повреждения шейки матки, вызванные ВПЧ, в виде цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) могут быть легкой, умеренной и тяжелой степени. Женщины с CIN слабой степени подвержены риску заболевания CIN тяжелой степени и раком шейки матки. Однако CIN 1 не всегда прогрессирует в CIN 2–3. Возраст женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией обычно на 5–10 лет ниже, чем с CIN 1-й степени, что свидетельствует о постепенной прогрессии изменений эпителия шейки матки [41]. Вероятно, именно онкогенные типы ВПЧ инфекции, поражающие шейку матки, определяют риск развития у женщин цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени [29]. Частота обнаружения ДНК ВПЧ возрастает по мере усугубления степени дисплазии и перехода диспластических изменений эпителия в опухоль. При CIN 2 ДНК ВПЧ обнаруживается в 24–25%, при CIN 3 – в 61–80, при микроинвазивной карциноме – в 83–88% [28, 30]. При инвазивной карциноме и раке *in situ* ДНК ВПЧ выявлялась в более чем в 90% случаев. Известно, что папилломавирусы относятся к семейству Papovaviridae. Геном представляет собой двунитевую циркулярную ДНК, и размножение происходит в ядре клеток хозяина. Вирус папилломы человека, как и многие ДНК-содержащие вирусы (простого герпеса, Эпштейна–Барр и др.), является биологическим агентом, способным видоизменять рост, дифференцировку и морфологию клеток. Проникая в клетку, вирус вызывает изменения ее структурной, биохимической и генетической организации, вносит в нее чужеродную генетическую информацию. Образование двуядерных и многоядерных клеток является характерной особенностью проявления цитодеструктивного действия вируса. В

основе образования двудерных клеток обычно лежит механизм слияния плазматических мембран двух клеток; ряд вирусов содержат ферменты, способные лизировать клеточные оболочки [29]. Чрезвычайно характерным для многих ДНК-содержащих вирусов является формирование внутриядерных и цитоплазматических включений, вакуолей. Возможно, в основе механизма образования вакуолизованных клеток лежат процессы нарушения водного и энергетического обмена клеток. Динамика формирования включений, их форма, величина, содержание в них нуклеиновых кислот и белков имеют большое диагностическое значение, так как различаются у вирусов разных групп. В цитоплазме клеток накапливаются оксифильные массы, содержащие вирусный белок и РНК, многочисленные вирусные частицы, образующие вакуоли. В ядрах клеток развиваются пульверизация хромосом, кариолизис, кариорексис, пикноз; ядра перемещаются к периферии. При цитопатогенном действии вирусов деструкция клетки прямо или косвенно связана с проникновением в нее и функционированием в ней генома вируса. Развивающиеся вследствие этого изменения морфологии клетки могут быть результатом действия одного или нескольких факторов: угнетения синтеза клеточных ДНК, РНК и белков [43]. Инфицирование вирусом является необходимым, но недостаточным условием в развитии злокачественных новообразований. Наряду с этим существуют дополнительные факторы, в том числе генетические, задействованные в процессе трансформации нормальных клеток [31, 37, 39].

Два гена, присутствующие в геноме ВПЧ, вызывают злокачественную трансформацию клеток [18]. Эти вирусные онкогены = E6 и E7 = – многофункциональны. Один из механизмов их действия – способность активировать клеточную теломеразу. Теломераза является важным ферментом для поддержания стабильности теломер хромосом во время множественных циклов клеточной пролиферации. Повышенный уровень теломеразы наблюдается при тяжелых интраэпителиальных повреждениях [13, 27].

Другая точка воздействия генов E6 и E7 – белки-супрессоры p53 и Rb (ген ретинобластомы), которые индуцируют апоптоз. Воздействие вируса проявляется в инактивации белков супрессоров и торможении апоптоза. Повышенная экспрессия гена p53 при CIN I, по сравнению с более выражен-

ными повреждениями, указывает на его защитную роль в процессе канцерогенеза и может являться одним из диагностических критериев в оценке степени повреждения и прогрессии заболевания [38, 44]. Однако чтобы вызвать не только пролиферацию, но и трансформацию клеток, одной экспрессии E6, E7 генов недостаточно. ВПЧ «высокого риска», внедряясь в клетку хозяина, индуцируют хромосомные абберации и мутации генов. Накопление мутаций в клетке с латентно персистирующим вирусом служит впоследствии эндогенным фактором прогрессии опухолевых клеток [23].

Канцерогенез шейки матки, инициируемый вирусами папиллом, можно условно разделить на несколько этапов [4]: 1) первичная инфекция вирусом; 2) персистенция генома вируса папиллом в эписомальной форме и возможность продукции вирусных частиц с последующей вторичной инфекцией; 3) интеграция вирусной ДНК в клеточный геном без видимой специфичности сайта интеграции; на стадиях II и III начинают проявляться функции E6 и E7, нарушающих контроль деления клеток; 4) индукция мутаций в клеточной ДНК, вызывающая нестабильность клеточного генома; 5) селекция клона клеток с мутантной ДНК, содержащих интегрированную ДНК вирусов папилломы; 6) активное размножение данного клона клеток и рост опухоли. Такой механизм объясняет тот факт, что от момента вирусной инфекции до появления опухоли проходит длительный срок – 5–10 лет.

Диагностика ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки должна быть комплексной и базироваться на проведении ряда исследований: выявление ДНК ВПЧ с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с типированием и определением количества геномных эквивалентов вируса; иммуноферментный анализ (ИФА) – иммунологический метод качественного или количественного определения онкобелков E7 ВПЧ 16-го и 18-го типов, в основе которого лежит специфическая реакция антиген-антитело; цитологическое исследование (традиционная или жидкостная); оценка экспрессии онкопротеинов p16/Ki67 иммуноцитохимическим (ИЦХ), иммуногистохимическим (ИГХ) методами; расширенная кольпоскопия; гистологическое исследование биоптата шейки матки [3].

К основным методам диагностики ВПЧ относится полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая позво-

ляет провести генотипирование и количественное определение 21-го типа ВПЧ. Метод основан на реакции амплификации, в ходе которой молекулы праймеров связываются с фрагментами ДНК вируса в образце и в среде с добавлением катализаторов, под воздействием температуры происходит образование дочерних комплементарных двухцепочечных молекул ДНК [12]. По данным ряда авторов, для определения дисплазии высокой степени и РШМ необходимо проводить цитологическое исследование в сочетании с тестированием на ВПЧ, при этом диагностическая чувствительность достигает 96% [33]. Подтверждение этиологической роли вируса папилломы человека в развитии РШМ в настоящее время привело к тому, что тестирование на ВПЧ стало рассматриваться как возможный компонент скрининга этого заболевания. Важно разделить ВПЧ-инфекцию и ВПЧ-ассоциированное заболевание (предрак) и определить риск его прогрессии. Практически любые методы выявления ДНК ВПЧ обладают 95–100%-ной диагностической чувствительностью по отношению к тяжелым дисплазиям и раку шейки матки [6]. Однако качественное определение ДНК ВПЧ имеет спорную клиническую значимость, поскольку не позволяет прогнозировать течение инфекции. Если мы получаем отрицательный тест на ВПЧ, то можем считать, что у пациентки низкий риск развития рака шейки в ближайшие 3 года. Однако если тест на ВПЧ положительный, то это не позволяет утверждать, что у пациентки высокий риск развития рака шейки матки. Первичное цитологическое обследование шейки матки и цервикального канала является классическим скрининговым методом выявления изменений эпителия шейки матки [8, 11 22]. Несмотря на исключительную ценность цитологического исследования цервикальных мазков для диагностики преинвазивных форм опухолевого процесса, при диагностике инвазивных форм РШМ частота ложноотрицательных результатов данного теста может достигать 50% [10, 24, 26, 36, 45].

В последние годы помимо традиционной цитологии активно внедряется метод жидкостной цитологии (ЖЦ), которая способствует обеспечению качества забора, хранения и транспортировки материала [12]. Важной технологической особенностью метода ЖЦ, улучшающей качество исследования, является то, что исследуе-

мый материал при стандартизованном заборе помещается в специальный стабилизирующий раствор, который обеспечивает его сохранность без изменения морфологических и иммуноцитохимических свойств. По обобщенным данным, чувствительность традиционного метода менее 60%, а метода ЖЦ — 95%. Специфичность методов составляла 40 и 66 % соответственно. Корреляция с результатами гистологического исследования при использовании традиционного цитологического метода не превышает 60%, а при использовании методики ЖЦ она приближается к 100% (99%) [20]. Авторы исследований резюмировали, что метод ЖЦ является более надежным лабораторным тестом, уменьшает количество ложноотрицательных результатов, количество неудовлетворительных для анализа препаратов и время, необходимое врачу цитологу для оценки клеточного материала. Кроме того, один и тот же образец, взятый для ЖЦ, может быть использован для детекции ВПЧ высокого онкогенного риска и определения ИЦХ методом онкомаркеров CIN [4].

В последние годы одним из перспективных методов диагностики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки является иммуноцитохимическое исследование - определение экспрессии маркеров пролиферации p16 и Ki-67, которые в свою очередь позволяют определить не только наличие вирусных белков в клетке, но и степень нарушений клеточной регуляции в ответ на персистенцию вируса в клетке. Выявление атипичных клеток плоского эпителия шейки матки, экспрессирующих одновременно p16 и Ki-67, указывает на индуцированное дисрегулирование клеточного цикла и обеспечивает более точную диагностику поражений высокой степени тяжести. Первые исследования по определению p16 и Ki-67 показали высокую специфичность метода [12]. Совместное использование ЖЦ и иммуноцитохимического исследования онкомаркера p16ink4α в скрининге РШМ позволит выявлять опухоли на ранних этапах развития и на стадиях, ему предшествующих, когда излечимость данного заболевания близка к 100% [16].

Дополнительным методом обследования больных с патологией шейки матки является расширенная кольпоскопия. По данным С.И. Роговской, чувствительность кольпоскопии для определения субклинической папилломавирусной инфекции, предрака и

РШМ составляет 80-90%, специфичность 30-60% [15]. К преимуществам данного метода можно отнести возможность прицельной биопсии с наиболее подозрительных участков шейки матки для дальнейшего гистологического исследования. Однако известно, что даже если диагноз дисплазии морфологически верифицирован, вероятность перехода дисплазии в рак составляет менее 50% [42].

Таким образом, подтверждение этиологической роли ВПЧ в развитии рака шейки матки привело к тому, что диагностика папилломавирусной инфекции наряду с цитологическими исследованиями стала рассматриваться как важнейший элемент скрининга и профилактики этого заболевания. На современном этапе говоря о возникновении рака шейки матки, можно смело утверждать, что длительно протекающее заражение ВПЧ 16 и 18 является важнейшим фактором риска развития этой опухоли. Успех новых диагностических методов приведет к раннему выявлению атипичной трансформации клеток эпителия шейки матки и оценке факторов риска опухолевой трансформации. Появление современных методов диагностики и лечения папилломавирусной инфекции откроет новые возможности для понимания и борьбы со злокачественной патологией репродуктивной системы у женщин, обусловленной папилломавирусной инфекцией.

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. Бохман Я.В. Рак шейки матки/ Бохман Я.В., Лютра У.К. – Кишинев: «Штиинца», 1991 Bohman Ya.V., Lutra U.K. Cervical cancer. - Chisinau, "Shtiintsa", 1991 (in Russ).
2. Гудзь О.В. ВПЧ-инфекция шейки матки: перспективы комплексного лечения / О.В.Гудзь, И.К.Камилова, О.П.Миклин // Российск. вестн. акушера-гинеколога. – 2016. – №2. – с.99-103.
3. Gudz O.V., Kamilova I.K., Miklin O.P. HPV infection of the cervix: prospects for complex treatment / O.V.Grudz, I.K.Kamilova, O.P.Miklin // Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. - 2016. - №2. - p. 99-103 (in Russ)..
4. Диагностика и выбор тактики ведения больных с диспластическими изменениями плоского эпителия шейки матки / А.Э.Протасова, В.Ф.Беженарь, А.Л.Антонова, [и др.] // Журнал акушерства и женских бо-

лезней. – Т. LXII, вып. 1. – 2013. – с.55-63.

Diagnostics and choice of management tactics for patients with dysplastic changes in the squamous epithelium of the cervix / A.E. Protasova, V.F. Bezenhar, A.L. Antonova [et al.] // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. - Т. LXII. - issue 1. - 2013. - p.55-63 (in Russ).

4. Киселев Ф.Л. РФФИ и исследования по молекулярным механизмам опухолевых заболеваний/ Киселев Ф.Л. // Врач. - 1997. - №8. - с. 32–33

Kiselev F.L. RFBR and research on the molecular mechanisms of tumor diseases // Doctor. - 1997. - № 8. - p.32–33 (in Russ).

5. Киселев Ф.Л. Генетические и эпигенетические факторы прогрессии опухолей шейки матки/ Киселев Ф.Л. // Вестн. Росс. АМН. - 2007. - №1. – с.25-32.

Kiselev F.L. Genetic and epigenetic factors in the progression of cervical tumors // Vestnik Ross. AMN. - 2007. - №1. - p. 25-32 (in Russ).

6. Киселев В.И. Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания — новые возможности/ Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. // Вестн. Лаборатории ДНК-диагностики. - 2011. - № 4 (13). - с. 1–16

Kiselev V.I., Muizhnek E.L. Molecular mechanisms of development of cervical dysplasia: new knowledge - new opportunities // Bulletin of the Laboratory of DNA Diagnostics. - 2011. - №4 (13). - p.1-16 (in Russ).

7. Козаченко В.П. Современное состояние проблемы рака шейки матки/ Козаченко В.П./ Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы; под ред. В.Н. Прилепской. -М.: МЕДпресс, 2000. - с. 133–139

Kozachenko V.P. The current state of the problem of cervical cancer / Diseases of the cervix, vagina and vulva / Ed. V.N. Prilepskaya / M.: MEDpress, 2000. -- p.133-139 (in Russ)..

8. Козаченко В.П. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки/ Козаченко В.П. // Там же. - с. 139–152.

Kozachenko V.P. Diagnostics and treatment of epithelial dysplasias and pre-invasive carcinoma of the cervix // Diseases of the cervix, vagina and vulva / ed. V.N. Prilepskaya. - 2nd ed. - M.: MEDpress. - 2000. - p. 139-152 (in Russ).

9. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В.И.Новик // Практич. онкология. – 2002. – Т.3, №3. – с.156-165 [https://rosoncweb.ru/library/journals/practical\\_oncology/arh011/02.pdf](https://rosoncweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh011/02.pdf)

Novik V.I. Epidemiology of cervical cancer, risk factors, screening / V. I. Novik // Practical Oncology. - 2002. - V.3, №3. - p. 156-165 (in Russ).

10. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки / В.И.Новик // Практич. онкология. – Т.11. - №2. – 2010. – с.66-73 <https://www.practical-oncology.ru/articles/203.pdf>

Novik V.I. Screening for cervical cancer / V. I. Novik // Practical Oncology. - Т.11. - №2. - 2010. - p.66-73 <https://www.practical-oncology.ru/articles/203.pdf> (in Russ).

11. Новикова Е.Г. Диагностика предраковых заболеваний и начальных форм рака шейки матки // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / ред. В.Н. Прилепская. - 2 е изд. — М.: МЕДпресс, 2000. — с. 153–159.

Novikova E.G. Diagnostics of precancerous diseases and early forms of cervical cancer // Diseases of the cervix, vagina and vulva / ed. V.N. Prilepskaya. - 2nd ed. - M.: MEDpress, 2000. - p. 153-159 (in Russ).

12. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки / В.Н.Прилепская, Г.Р.Байрамова, Е.А.Корган [и др.] // Медицин-

ский совет. Гинекология. – 2015. – с.72-76. <https://cyberleninka.ru/article/n/novyye-vozmozhnosti-ranney-diagnostiki-i-profilaktiki-vpch-assot-siirrovannyh-porazheniy-sheyki-matki/viewer>

New opportunities for early diagnosis and prevention of HPV-associated lesions of the cervix / V.N. Prilepskaya, G.R. Bayramova, E.A. Kogan [et al.] // Medical Council. Gynecology. - 2015. - p.72-76 <https://cyberleninka.ru/article/n/novyye-vozmozhnosti-ranney-diagnostiki-i-profilaktiki-vpch-assot-siirrovannyh-porazheniy-sheyki-matki/viewer> (in Russ).

13. Подистов Ю.И. Роль вируса папилломы человека в развитии предрака и рака шейки матки / Ю.И. Подистов // Клинич. лаб. диагностика. – 2003. - №5. – с.44-49.

Podistov Yu.I. The role of human papillomavirus in the development of precancer and cervical cancer / Yu.I. Podistov // Clinical laboratory diagnostics. - 2003. - №5. - p. 44-49 (in Russ).

14. Прилепская В.Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки/ Прилепская В.Н., Кондриков Н.И. // Гинекология для практических врачей. - 2000. - Т. 2. - № 3. - с. 80–82

Prilepskaya V.N., Kondrikov N.I. The value of the human papillomavirus in the development of dysplastic processes of the cervix // Gynecology for practical doctors. - 2000. - Т. 2, №3. - p. 80–82 (in Russ).

15. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика / В.Н.Прилепская, С.И.Роговская, Н.И.Кондриков [и др.] / М.: МЕДпресс-информ, - 2007

Human papillomavirus infection: diagnosis, treatment and prevention / V.N. Prilepskaya, S.I. Rogovskaya, N.I. Kondrikov [et al.] / M.: MEDpress-inform. - 2007 (in Russ).

16. Перспективы развития системы раковых регистров в России / В.В.Старинский, О.П.Грецова, Г.В. Петрова [и др.] // Oncology.ru.— 2008 URL [http://www.oncology.ru/specialist/journal\\_oncology/](http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/) (дата обращения 28.02.2013)

Prospects for the development of the system of cancer registries in Russia / V.V. Starinsky, O.P. Gretsova, G.V. Korolev, G.V.Petrova [et al.] // Oncology.ru. - 2008. URL [http://www.oncology.ru/specialist/journal\\_oncology/](http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/) (in Russ).

17. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. - 2-е изд. / С.И.Роговская. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 Rogovskaya S.I. Human papillomavirus infection in women and cervical pathology: to help the practitioner / S.I. Rogovskaya // 2nd ed. M.: GEOTAR-Media. - 2008 (in Russ).

18. Современные аспекты папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта (клиника, диагностика, лечение) / М.М.Васильев, И.И.Богатырева, Л.К.Котова [и др.] // ИППП. - 1999. - № 5. - с. 20–25.

Modern aspects of papillomavirus infection of the urogenital tract (clinic, diagnosis, treatment) / M.M. Vasiliev, I.I. Bogatyreva, L.K. Kotova [et al.] // STI. - 1999. - №5. - p. 20-25 (in Russ).

19. Стерн П.Л. Вакцина для профилактики РШМ/ Стерн П.Л., Китченер Г.С.; Пер с англ.; под общ. ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. - М.: МЕДпресс-информ, 2009.

Stern P.L., Kitchener G.S. A vaccine for the prevention of cervical cancer. / Per from English;

under total. ed. acad. RAMS G.T. Sukhikh, prof. V.N. Prilepskaya. - M.: MEDpress-inform, 2009 (in Russ).

20. Современный подход к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне вируса папилломы человека с применением противовирусной терапии / Ю.Э. Доброхотова, М.Г. Венедиктова, А.Н. Саранцев [и др.] // Лечебное дело. - №4. – 2016. – с.28-32. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-podhod-k-lecheniyu-displazii-epiteliya-sheyki-matki-umerennoy-i-tyazhelyoy-stepeni-na-fone-virusa-papillomy-cheloveka-s/viewer>

Modern approach to the treatment of moderate and severe cervical epithelium dysplasia against the background of human papillomavirus using antiviral therapy / Yu.E. Dobrokhotova, M.G. Venediktova, A.N. Sarantsev [et al.] // General Medicine. - №4. - 2016. - p. 28-32. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-podhod-k-lecheniyu-displazii-epiteliya-sheyki-matki-umerennoy-i-tyazhelyoy-stepeni-na-fone-virusa-papillomy-cheloveka-s/viewer>

21. Терская Л.В. Рак шейки матки/ Терская Л.В., Седова Т.Н., Ярмоненко А.А. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 1998. - № 5. - с. 23–25.

Terskaya L.V., Sedova T.N., Yarmonenko A.A. Cervical cancer // Kremlin medicine. Clinical Bulletin. - 1998. - №5. - p. 23-25.

22. Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки: скрининг, диагностика и стадирование. Образовательный курс Европейского общества по медицинской онкологии/ Урманчеева А.Ф. // Онкогинекология. - М., 2006. - с. 275–289.

Urmanceeva A.F. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. Educational course of the European Society for Medical Oncology // Oncogynecology. - M., 2006. - p. 275-289.

23. Фросина Е.В. Значение вируса папилломы человека в этиологии и патогенезе рака шейки матки/ Фросина Е.В., Петров С.В. // Казанский мед. журн. - 1996. - Т. 77, № 6. - с. 445–448.

Frosina E.V., Petrov S.V. The value of the human papillomavirus in the etiology and pathogenesis of cervical cancer // Kazan Med. zhurn. - 1996. - Т. 77, №6. - p. 445-448.

24. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia / Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M. [et al.] // Int.J. Gynecol. Obstet. 2005. - Vol. 89. - P. 4–12.

25. Cancer of the cervix, papillomavirus, contraception and tobacco / L.Thiry, R.Vokaer, O.Detremmerie [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 1993. - Vol. 22 (5). - P. 477–486

26. Chabner B.A., Lynch T. J., Longo D.L. Harrison's Manual of Oncology. - New York: McGraw-Hill Medical, 2011. - 656 p.

27. Clonal expansion and HPV-induced immortalization are early molecular alterations in cervical carcinogenesis / Park T.W., Riethdorf S., Schultz G. [et al.] // Anticancer Res. - 2003. - Vol.23, N.1A. - P.155-160.

28. General primer-mediated polymerase chain reaction permits the detection of sequenced and still unsequenced human papillomavirus genotypes in cervical scrapes and carcinomas / A.J.V an der Brule, P.J.Shijders, R.L. Gordijn [et al.] // Int. J. Cancer. 1990. - Vol. 45 (4). - P. 644–649.

29. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk association of 15 common anogenital types / Lorinez A.T., Reid R., Jensen A.B. [et al.] // Obstet. Gynecol. 1992. - Vol. 79. - P. 328.

30. Human papillomavirus and the three metaphase figure as markers of an increased risk for the development of cervical carcinoma / E.C. Claas, W.G.Quint, W.J Pieters. [et al.] // Am. J. Pathol. 1992. -Vol. 140 (2). -P. 497–502.

31. Human papillomavirus type 16 status in cervical carcinoma cell DNA assayed by multiplex PCR / Lukaszuk K., Liss J., Wozniak I. [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2003. - Vol.41, №2. - P.608-612.

32. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-years risk of cervical precancer / C.M. Wheeler, W.C. Hunt, M. Schiffman [et al.] // J. Infect. Dis., - 2006. - №194. - P.1291-1299.

33. Human papillomavirus infections in primary care / F.1.Ogunmodede, S.H.Yale, B. Krawisz, [et al.] // Clin Med Res. - 2007, Dec., 5(4): 210-7. Epub 2007, Dec. 17

34. Kedzja, W. Mechanizmy molekularne prowadzace do rozwoju raka szyjki macicy / W. Kedzja. // Magazyn medyczny – Ginekologia. – 2003. – Vol. 113. – P. 25 – 27.

35. Kedzja, W. Analiza czynnikow komorkowych i ustrojowych w procese kanterogenezy komorek nablonka paraepidermalnego szyjki macicy zakazonych wirusem brodawczaka ludzkiego / W. Kedzja. – Poznan: Wydawnictwo Naukowe, 2003. – 234 P.

36. Lorincz A.T. Screening for cervical cancer: new alternatives and research // Salud Publica Mex.— 2003.— Vol. 45, suppl.3.— P. 376–386

37. Notch 1 can contribute to viral-induced transformation of primary human keratinocytes / Lathion S., Schaper J., Beard P. [et al.] // Cancer Res. - 2003/ - Vol.63, №24. - P.8687-8694.

38. Pillai M.R., Lakshmi S. High-risk human papillomavirus infection and E6 protein expression in lesions of the uterine cervix // Pathobiology. 1998. - Vol. 66 (5). - P. 240–246.

39. Papillomavirus-mediated neoplastic progression is associated with reciprocal changes in JAGGED 1 and manic fringe exspression linked to notch activation / Veeraraqhavalu K., Pett M., Kumar R.V. [et al.] // J.Virol. - 2004. - Vol.78, №16. - P.8687-8700.

40. Philip J. Disaia, William T. Creasman. Клиническая онкогинекология. Пер. с англ.; под ред. Е.Г. Новиковой. М.: ООО «Рид Эливер», 2011. Т. 1.

41. Schiffman M.N. Epidemiology of cervical human papillomavirus infections // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1994. - Vol. 186. - P. 55–81.

42. Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J. Human papillomavirus and cervical cancer // Lancet. - 2007. - Vol. 370 (9590). - P. 890–907

43. Use of the same archival papanicolanous smears for detection of human papillomavirus by cytology and polymerase chain reaction / R.L.McDonald, B.R.Rose, J.Gibbins, P.J. Baird // Diagn. Mol. Pathol. - 1999. - Vol. 8(1). - P. 20–25.

44. Wallace J. Centrosome abnormalities and chromosome instability occur together in pre-invasive carcinomas / Wallace J., Pihan G.A., Zhou Y. [et al.] // Cancer Res. - 2003. - Vol.63, №6. - P.1398-1404.

45. World Health Organization Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Geneva: WHO, 2006. URL <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cervical> (дата обращения 28.02.2013)

46. zurHausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. // J.Natl. Cancer Inst., 2000, 92(9): 690-698.

Н.А. Петрусенко, Е.В. Вереникина, Д.Ю. Якубова,  
Н.Н. Тимошкина

## МУТАЦИИ В ГЕНАХ *BRCA1/2* У ПАЦИЕНТОК ЮГА РОССИИ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.21

УДК 616-006.04: 618.11

В статье представлены результаты исследования спектра мутаций в генах *BRCA1/2*, ассоциированных с развитием наследственного рака молочной железы и яичников, у пациенток юга России со злокачественными новообразованиями яичников.

Частота мутаций в генах *BRCA1/2* у обследованных пациенток составила 20,8 %. Распределение типов мутаций с преобладанием 5382insC *BRCA1* соответствует соотношению их встречаемости в популяциях европейских стран. Носителей мутаций *BRCA1/2* регистрировали чаще в группе пациенток с низкодифференцированной серозной карциномой.

**Ключевые слова:** рак яичников, мутации, *BRCA1/2*, ПЦР.

The article presents the results of a study of the spectrum of mutations in the *BRCA1 / 2* genes associated with the development of hereditary breast and ovarian cancer in patients of South Russia with malignant ovarian neoplasms.

Mutations in the *BRCA1* gene were determined by real-time PCR: 185delAG, 300T> C, 2080delA, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT; in the *BRCA2* gene - 6174delT in 178 patients with a histologically verified diagnosis of ovarian cancer.

The study included epithelial tumors (malignant) - 98.1%, and granulosa cell tumors - 1.9%. Of the epithelial tumors, the most common was high-grade serous carcinoma (78%). Based on the results of genotyping, the prevalence of germline mutations in the *BRCA1 / 2* genes was revealed at 20.8%. The higher rate of genetic changes is obviously associated with hereditary history (40% of patients). Of the seven identified mutations, 5382insC (67.6%) was revealed more frequently. All patients confirmed the same mutation in the tumor. There were no cases of somatic changes in *BRCA1/2*. The prevalence of *BRCA1* mutations was noted in the group of patients with low-grade serous carcinoma, in which all cases of mutations in the *BRCA2* gene were identified.

Thus, in patients with OC living in the south of Russia, the mutation frequency in the *BRCA1 / 2* genes was 20.8%. The distribution of mutation types with predominance of 5382insC *BRCA1* (67.6%) corresponds to the ratio of their occurrence in populations of European countries. *BRCA1 / 2* mutations were recorded more frequently in the group of patients with high-grade serous carcinoma.

**Keywords:** ovarian cancer, mutations, *BRCA1 / 2*, PCR.

**Введение.** Рак яичников (РЯ) является злокачественной опухолью с самым высоким уровнем смертности среди онкогинекологических заболеваний, что обусловлено большой долей пациенток с поздней стадией заболевания, характеризующейся метастазированием в брюшную полость. Около 10-15% опухолей яичников связаны с наследственными заболеваниями, примерно в 65-85% наследственных карцином яичников обнаруживают мутацию в генах *BRCA1* и *BRCA2*, которые необходимы для ДНК-репарации, а также для поддержания стабильности генома [16]. Пожизненный риск развития РЯ у женщин с мутацией в гене *BRCA1* или *BRCA2* составляет 35-70 и 10-30% соответственно [16]. Суммарный пожизненный риск разви-

тия рака молочной железы и РЯ увеличивается до 85 и 60% соответственно у носителей мутаций в *BRCA1* и *BRCA2* [8]. Сообщается об ассоциации наследственных РЯ с наличием генных aberrаций, связанных с другими наследственными синдромами (мутации в *TP53* при синдроме Li-Fraumeni, гены репарации неспаренных оснований (MMR) при синдроме Линча, гены репарации двунитевых разрывов *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51* и *PALB2*) [17].

**Цель исследования:** изучить спектр мутаций в генах *BRCA1/2*, ассоциированных с развитием наследственного рака молочной железы и яичников, у пациенток юга России со злокачественными новообразованиями яичников.

**Материалы и методы исследования.** Исследование включало 178 женщин в возрасте 27-71 года с диагнозом рак яичников Т1-4N0-1M0-1, гр.2 (стадия I-IV), проходивших плановое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в 2015-2019 гг. В ходе опроса пациенток в 71 случае было установлено один или более факторов риска: возраст манифестации до 45 лет, множественные опухоли, билатеральное поражение и отягощенный генеалогический анамнез.

Все пациентки подписали информированное согласие на обработку персональных данных и передачу сведений, составляющих врачебную тайну, а также на передачу биологического материала.

Материалом для исследования была венозная кровь с ЭДТА и парафиновые блоки с опухолевой тканью яичников. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови и образцов опухоли в парафиновых блоках набором «ДНК-сорб-В» (AmpliSens). Для выделения ДНК из парафиновых блоков (тканевые образцы, фиксированные в 10%-ном забуференном формалине) получали 5-8 слайсов толщиной 3 мкм с помощью микротомы, депарафинизировали о-ксилолом и 95%-ным этиловым спиртом, лизировали в 200 мкл лизирующего раствора с добавлением 20 мкл протеиназы К (10 мг/мл) при температуре 58°C в течение ночи, затем прогревали при температуре 90°C в течение 1 ч для устранения ДНК-белковых сшивок, далее проводили очистку набором «ДНК-сорб-В» согласно инструкции.

Детекцию мутаций производили методом ПЦР в режиме реального времени набором «ОнкоГенетика BRCA» (ДНК-технология). Для всех

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону: ПЕТРУСЕНКО Наталья Александровна – м.н.с., petrusenko-natulya@mail.ru, ВЕРЕНИКИНА Екатерина Владимировна – к.м.н., зав. отд. гинекологии, petrusenko-natulya@mail.ru, ЯКУБОВА Дарья Юрьевна – врач-онколог, darayakubova@yandex.ru, ТИМОШКИНА Наталья Николаевна – к.б.н., зав. лаб., timoshkinann@mioi.ru.

пациенток определяли мутации в гене *BRCA1*: 185delAG, 300T>C, 2080delA, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT; в гене *BRCA2* – 6174delT. Учет и интерпретацию результатов реакции осуществляли автоматически с помощью программного обеспечения, поставляемого с детектирующим амплификатором "ДТпрайм" 5М1 (ООО "НПО ДНК-Технология", Россия).

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, США) и Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., США). Оценку различий давали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, сравнение частот признаков проводили с помощью критерия  $\chi^2$ .

**Результаты и обсуждение.** Для всех 178 больных РЯ были получены данные по генотипированию ДНК, экстрагированной из крови и операционного материала. Различий между мутационным статусом в крови и опухолевом материале зафиксировано не было. Распределение мутаций в генах *BRCA1/2* по возрастным группам пациенток представлено в табл. 1.

Анализ возрастной характеристики больных РЯ показал, что средний возраст манифестации заболевания при

диком типе генов *BRCA1/2* составил 52,4 года, для мутантного типа – 54 года. В итоге различий по возрасту манифестации между двумя группами в зависимости от статуса гена *BRCA1/2* обнаружено не было ( $U=-0,133$  при  $p=0,894$ ). Однако ранжирование пациенток с разным мутационным статусом по возрастным группам позволило выявить статистически значимые отличия ( $\chi^2=18,47$  при  $p<0,01$ ). Таким образом, носители мутаций чаще встречались в возрасте 45-64 лет, тогда как в группе старше 65 лет преобладали пациентки с диким типом генов *BRCA1/2* (табл.1).

Мутации в генах *BRCA1/2* обнаружены у 37 (20,8%) больных РЯ. Герминальная мутация в гене *BRCA1* выявлена у 35 женщин, а в гене *BRCA2* – у 2 женщин. Из восьми идентифицируемых мутаций у больных РЯ было обнаружено шесть типов (табл.2). Самой частой (67,6%) была мутация в гене *BRCA1* - 5382insC.

Известно, что РЯ является гетерогенным заболеванием и морфологически, и молекулярно-генетически. Большинство видов РЯ классифицируются как эпителиальные (90%), гистологические подтипы которого включают серозные (68-71%), эндометриоидные (9-11%), светлоклеточные (12-13%), муцинозные (3%), злокачественные

опухоли Бреннера (1%) и смешанные карциномы (6%) [12]. Учитывая генетический профиль, серозные карциномы, в свою очередь, подразделяются на высокодифференцированную серозную карциному низкой степени злокачественности, куда входят опухоли, ассоциированные с пограничным поражением в виде фона, аденокарциномы, классифицируемые как G1 (генетический тип I), и низкодифференцированную серозную карциному высокой степени злокачественности, объединяющую опухоли, определяемые как G2 и G3 (генетический тип II) [1, 2].

В настоящем исследовании гистологически были подтверждены эпителиальные опухоли (злокачественные) в 98,1% случаев и гранулезоклеточные опухоли взрослого типа - 1,9%. Из эпителиальных опухолей самой частой была низкодифференцированная серозная карцинома (78%).

Согласно полученным данным основная доля мутации в гене *BRCA1* была обнаружена в самой многочисленной группе низкодифференцированных серозных карцином (67,6%), а мутации в гене *BRCA2* были идентифицированы только в этой группе (табл. 2). Однако статистически значимых различий по мутационному статусу между разными гистологическими подтипами обнаружено не было (табл. 3).

Гены *BRCA1/2* играют важную роль в поддержании целостности ДНК, участвуя в репарации двуниевых разрывов путем гомологичной рекомбинации, которая, будучи нарушенной, ответственна за накопление геномных изменений и окончательную геномную нестабильность [4]. Идентификация патогенных мутаций позволила определить механизмы развития патологии, а также спрогнозировать риски для носителей герминальных мутаций.

Таблица 1

Статус генов *BRCA1/2* в разных возрастных группах больных РЯ, %

Возрастная группа*	Дикий тип	Мутантный тип
<34	11,5	0
35-44	19,2	11,1
45-54	15,4	44,4
55-64	23,1	29,6
>65	30,8	14,8
$\chi^2$ (p)	18,47 (<0,01)	

\*Указан возраст при постановке первичного диагноза.

Таблица 2

Частота генотипов с мутантным аллелем генов *BRCA1/2* у пациенток с разным гистологическим типом РЯ, %

Определяемые мутации	Низкодифференцированная серозная карцинома	Высокодифференцированная серозная карцинома	Смешанные эпителиальные опухоли
<i>BRCA1</i>	185delAG	2,7 (1/37)	0
	4153delA	13,5 (5/37)	0
	5382insC	41,1 (15/37)	13,5 (5/37)
	3819delGTAAA	0	0
	3875delGTCT	0	0
	300T>C	2,7 (1/37)	0
	2080delA	8,1 (3/37)	0
<i>BRCA2</i>	6174delT	5,4 (2/37)	0

Таблица 3

Статус генов *BRCA1/2* при различных гистологических типах РЯ, %

Гистологический подтип РЯ	Дикий тип	Мутантный тип
Низкодифференцированная серозная карцинома	50,6	15,2
Высокодифференцированная серозная карцинома	15,2	2,8
Муцинозные опухоли	4,5	0
Эндометриоидные опухоли	6,2	0
Смешанные эпителиальные опухоли	1,7	2,8
Гранулезоклеточная опухоль взрослого типа	1,1	0
Всего	79,2	20,8
$\chi^2$ (p)	9,377 (>0,05)	

Если общепопуляционный риск овариально-маточного рака составляет в среднем 1-2%, то в семьях, где идентифицированы мутации в этих генах, риск увеличивается до 39 - 63% для *BRCA1* и 16-27% для *BRCA2* [8].

В нашем исследовании мутации в генах *BRCA1/2* обнаружены у 20,8% больных РЯ. Повышенная частота генетических изменений, очевидно, связана с обогащением выборки случаями с отягощённым наследственным анамнезом (40% пациенток). Для всех лиц, несущих патогенные мутации в этих генах, было назначено генетическое консультирование для формирования групп высокого риска развития рака молочной железы, РЯ, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы и других опухолей [6, 11, 14]. В ходе клинического наблюдения у 2 больных (5,4%) было отмечено формирование опухолей другой локализации.

Результаты генетического тестирования *BRCA* имеют важное значение для больных РЯ, например, в качестве прогностического биомаркера ответа на специфическое противоопухолевое лечение [5]. Исследования показали, что пациентки с положительным тестом на патогенные варианты *BRCA1/2* проявляют повышенную чувствительность к комбинированной терапии, содержащей производные платины, и демонстрируют более высокую чувствительность к лечению ингибиторами PARP по сравнению с пациентками, не имеющими таких вариантов [5]. Неспособность восстановить вызванное химиотерапией повреждение ДНК дает значительно лучший прогноз у *BRCA*-позитивных пациенток с прогрессирующим заболеванием по сравнению с пациентками с диким типом. *BRCA*-позитивные больные РЯ имеют риск развития вторичных раковых заболеваний. *BRCA*-положительный

тест у больных РЯ также имеет важное значение для оценки риска развития рака и его профилактики среди родственников [5].

В последнее время в ряде исследований было продемонстрировано, что распространенность наследственных патогенных вариантов и оценки геноспецифического риска могут меняться не только на основании семейного анамнеза и типа/молекулярного подтипа опухолей, но и на основании расовой и этнической принадлежности и различного географического места проживания [3, 7, 13]. В нашей работе распределение частоты мутаций гена *BRCA1* (табл. 2) в целом соответствовало таковому для европейских стран, самая распространенная мутация 5382insC встречалась с такой же частотой, как и в ранее опубликованных данных (67,6% vs 68,3%) [10].

**Выводы.** Таким образом, в настоящем исследовании у больных РЯ, проживающих на юге России, частота мутаций в генах *BRCA1/2* составила 20,8 %. Распределение типов мутаций с преобладанием 5382insC *BRCA1* (67,6%) соответствует соотношению их встречаемости в популяциях европейских стран. Носителей мутаций в генах *BRCA1/2* регистрировали чаще в группе пациенток в возрасте 45-64 лет с низкодифференцированной серозной карциномой.

## Литература

1. Франк Г.А. Новая классификация опухолей яичников / Г.А. Франк, Л.В. Москвина, Ю.Ю. Андреева // Архив патологии. – 2015. - №4. - С. 40-50.  
Frank G.A., Moskvina L.V., Andreeva Yu.Yu. A new classification of ovarian tumors. Pathology archive. 2015;4:40-50]. doi: 10.17116/patol201577440-50.
2. Цандекова М.Р. Молекулярная характеристика серозной аденокарциномы яичника: значение для диагностики и лечения / М.Р. Цандекова, Н.В. Порханова, Д.С. Кутилин //

Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1.

Tsandekova M.R., Porkhanova N.V., Kutilin D.S. Molecular characteristic of serous ovarian adenocarcinoma: implications for diagnosis and treatment. Modern problems of science and education. 2020;1]. DOI:10.17513/spno.29428. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29428>.

3. Akbari M.R., Gojska N., Narod S.A. Coming of age in Canada: A study of population-based genetic testing for breast and ovarian cancer. Curr. Oncol. 2017; 24:e282. doi: 10.3747/co.24.3828.

4. Auguste A., Leary A. Abnormalities of DNA repair and gynecological cancers. Bull. Cancer. 2017;104(11):971–980.

5. Gori S., Barberis M., Bella M.A., et al. Recommendations for the implementation of *BRCA* testing in ovarian cancer patients and their relatives. Crit. Rev. Oncol./Hematol. 2019;140:67–72. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.012.

6. Hu C., Hart S.N., Polley E.C., et al. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer. Jama. 2018; 319:e2401. doi: 10.1001/jama.2018.6228.

7. Manchanda R., Loggenberg K., Sanderson S., et al. Population Testing for Cancer Predisposing *BRCA1/BRCA2* Mutations in the Ashkenazi-Jewish Community: A Randomized Controlled Trial. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 2015;107 doi: 10.1093/jnci/dju379.

8. Mavaddat N., Peock S., Frost D., et al. Cancer risks for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from prospective analysis of EM-BRACE. J Natl Cancer Inst. 2013;105(11):812–822. doi: 10.1093/jnci/djt095.

9. Menon U., Karpinskyj C., Gentry-Maharaj A. Ovarian Cancer Prevention and Screening. Obstet. Gynecol. 2018;131:909–927. doi: 10.1097/AOG.0000000000002580.

10. Petrusenko N.A., Timoshkina N.N., Vashchenko L.N., et al. *BRCA1/2* and *CHEK2* mutation prevalence in patients with breast and/or ovarian cancer in the South of Russia. J Clin Oncol 38: 2020:e13088. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.e13088.

11. Pilarski R. The Role of *BRCA* Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. 2019:79–86. doi: 10.1200/EDBK\_238977.

12. Rojas V., Hirshfield KM, Ganesan S, Rodriguez-Rodriguez L. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. Int J Mol Sci. 2016 Dec 15;17(12):2113. doi: 10.3390/ijms17122113.

13. Rowley S.M., Mascarenhas L., Devereux L., et al. Population-based genetic testing of asymptomatic women for breast and ovarian cancer susceptibility. Genet. Med. 2018;21:913–922. doi: 10.1038/s41436-018-0277-0.

14. Shindo K., Yu J., Suenaga M., et al. Deleterious Germline Mutations in Patients with Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. J. Clin. Oncol. 2017;35:3382–3390. doi: 10.1200/JCO.2017.72.3502.

15. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer Statistics, 2015. CA Cancer J. Clin. 65, 5–29. 10.3322/caac.21254.

16. Testa U., Petrucci E., Pasquini L., et al. Ovarian Cancers: Genetic Abnormalities, Tumor Heterogeneity and Progression, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells. Medicines (Basel). 2018 Feb 1;5(1):16. doi: 10.3390/medicines5010016. PMID: 29389895; PMCID: PMC5874581.

17. Toss A., Tomasello C., Razzaboni E., et al. Hereditary ovarian cancer: not only *BRCA 1* and *2* genes. Biomed Res Int. 2015;2015:341723. doi: 10.1155/2015/341723.

## АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

О.В. Зубаткина, Л.К. Добродеева, С.Д. Круглов

**ИЗМЕНЕНИЕ ИММУННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И УРОВНЯ АТФ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У СЕВЕРЯН ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ХОЛОДОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ**

DOI 10.25789/УМЖ.2020.72.22

УДК 612.014.43: 612.112.94

С целью установления характера иммунного реагирования на кратковременное холодное воздействие с учетом уровня АТФ в лимфоцитах периферической крови у практически здоровых северян были обследованы жители г. Архангельска обоего пола, средний возраст которых составил 35 (8,7) лет.

Для одной группы обследуемых с изначально более высоким уровнем АТФ в лимфоцитах ответ на гипотермию охарактеризовался снижением концентрации АТФ при неизменяющемся общем количестве лимфоцитов и снижением преимущественно фенотипа CD16+ клеток-киллеров. Реакция другой группы проявилась ростом концентрации АТФ при уменьшении числа лимфоцитов и выраженным снижением CD4+ клеток-хелперов и CD71+ клеток с рецептором к трансферрину. Также в первой группе повысилось содержание провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IL-6, в то время как во второй группе наблюдалось снижение уровня лимфоцитактивирующего цитокина IL-1 $\beta$ .

**Ключевые слова:** гипотермия, адаптация, Т-клетки, механизмы сигналинга, АТФ.

**Summary.** The immune system constantly responds to various environmental stimuli. The aim of the study was to investigate immune effects of short-term cold exposure taking into account ATP level in peripheral blood lymphocytes in healthy residents of the North. So, the total number of lymphocytes and their phenotypes, as well as the content of cytokines and the concentration of ATP in the lymphocytes were determined in 38 volunteers twice (before and after their short-term stay for 5 minutes in a cold chamber at  $t = -25^{\circ}\text{C}$ ). Cluster analysis revealed two statistically different groups. The first group with an initially higher ATP level in lymphocytes responded to hypothermia by lower ATP concentration with the unchanging total number of lymphocytes as well as by a decrease in predominantly CD16+ killer-cells. The other group reacted by an increase in ATP concentration with a decrease in the number of lymphocytes and by a pronounced decrease in CD4+ helper-cells and in CD71+ cells with a transferrin receptor. Also, the proinflammatory cytokines TNF $\alpha$  and IL-6 increased in the first group, while the second group showed a decrease in the level of lymphocyte-activating cytokine IL-1 $\beta$ . It can be assumed that the response to hypothermia in the first group is provided through the CIRP-NF $\kappa$ B-TNF $\alpha$  axis and leads to an increase in the risk of non-infectious inflammation. For the second group, a protective mechanism is triggered to restrain lymphocyte activity and the development of T-cell-mediated inflammation through regulation by means of T-effector and T-regulatory cells AMPK balance, autophagy, mitophagy and mitochondrial biogenesis. The study of the immune response to hypothermia is important for understanding the cellular mechanisms of adaptation as well as for the search of targets to correct the immune response.

**Keywords:** hypothermia, adaptation, T-cells, signaling mechanisms, ATP.

**Введение.** Ключевым звеном адаптивного процесса является быстрое включение переходных краткосрочных реакций, которые участвуют в корректровке гомеостаза, необходимой организму, чтобы приспособиться к меняющимся условиям среды [10]. Иммунная система оказывает значительное влияние на успешность адаптации организма к факторам среды, и ответные реакции системы иммунитета на неиммунологические стимулы продолжают всесторонне изучаться. Метаболизм лимфоцитов обладает достаточной пластичностью для обеспечения энергетических и синтетиче-

ских потребностей Т-клеток, которые меняются в зависимости от их состояния и функции. Центральную роль в этом играют ключевые внутриклеточные регуляторы метаболизма, одним из них является АМФ-активируемая протеинкиназа (AMP-activated protein kinase, AMPK) – энергетический сенсор клетки. AMPK участвует в сохранении энергетического баланса клеток, активируя метаболические пути продукции АТФ с участием окислительного фосфорилирования (OXPHOS) и подавляя энергозатратные биосинтетические процессы [7], стимулирует аутофагию через положительную регуляцию ULK1 (unc-51-like autophagy-activating kinase 1) и комплексов инициации и формирования аутофагосом [2], способствует митофагии, запуская путем активации фактора MFF (mitochondrial fission factor) процесс митохондриального сортирования [11]. Важную роль в метаболических перестройках Т-клеток играют высокочувствительные к изменениям во внешней среде рецепторы семейства TRP (transient receptor potential) [3], которые помимо своей ион-каналь-

ной функции способствуют, в частности TRPV3,4 и TRPM8, активации стимулируемых холодом белков CIPs (cold-inducible proteins), оказывающих протекторное действие на клетки при холодом, гипоксическом и других видах стресса [8]. Исследование иммунных реакций на холодное воздействие важно для понимания механизмов адаптации к условиям Севера и разработки путей повышения сопротивляемости организма к низким температурам.

**Целью** исследования явилось установление характера иммунного реагирования на кратковременное холодное воздействие с учетом уровня АТФ в лимфоцитах периферической крови у практически здоровых северян.

**Материалы и методы исследования.** Были обследованы 38 волонтеров - жителей г. Архангельска обоего пола, средний возраст которых составил 35 (8,7) лет. Все волонтеры дали свое согласие на участие и были проинформированы о ходе исследования в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН: **ЗУБАТКИНА Ольга Владимировна** – д.б.н., проф., с.н.с., ozbiochem@gmail.com. SPIN 1581-5178; ORCID 0000-0002-5039-2220, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор Института, SPIN 4518-6925; ORCID 0000-0001-5080-6502, **КРУГЛОВ Сергей Дмитриевич** – аспирант, stees67@yandex.ru. SPIN 2532-9912; ORCID 0000-0002-4085-409X.

медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000).

У волонтеров дважды забиралась венозная кровь для исследования (до и после их кратковременного нахождения в течение 5 мин при  $t = -25^{\circ}\text{C}$  в холодильной камере). Определялись общее количество лимфоцитов и их отдельные фенотипы, содержание цитокинов, измерялась концентрация аденозинтрифосфата (АТФ) в лимфоцитах.

Комплекс иммунологического исследования включал выделение лимфоцитарной фракции крови с последующим определением фенотипов лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD16+, CD71+, CD23+, CD25+, CD95+, HLA DR) методом непрямой иммунопероксидазной реакции (реактивы ООО «Сорбент», Россия). Содержание цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия). Концентрацию АТФ в лимфоцитах измеряли с помощью люминометра и набора реагентов ООО «Люмтек» (Россия) методом биoluminesценции с использованием люциферин-люциферазной реакции.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе «Statistica 10.0» («StatSoft»,

США). В модуле Многомерный разведочный анализ проводилась кластеризация данных методом К средних. В модуле Описательные статистики вычислялись средние значения (M), стандартное отклонение (SD), для проверки данных на нормальность распределения использовались критерии нормальности Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. При распределении значений, близких к нормальному, для сравнения результатов выборок вычислялся Т-критерий Стьюдента, различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Проведенный статистический анализ полученных данных с использованием описательной статистики и кластеризации методом «К средних» помог выделить две группы, статистически различающиеся по уровню АТФ в лимфоцитах и большинству определяемых показателей, содержание которых после холодого воздействия изменялось не однозначно (таблица).

Данные таблицы показывают, что после холодого воздействия в группе первого кластера уровень АТФ в лимфоцитах статистически значимо снизился, в то время как их общее количество в периферической крови не изменилось, при этом статистически значимо уменьшилось содержание клеток-хелперов (CD4+), клеток-киллеров (CD16+) и клеток с рецептором к IL-2

(CD25+), содержание остальных определяемых фенотипов осталось на том же уровне. В группе второго кластера концентрация АТФ после холодого воздействия, наоборот, увеличилась на фоне статистически значимого снижения как общего числа лимфоцитов, так и всех определяемых фенотипов. Направленность изменений общего количества лимфоцитов и уровня АТФ в лимфоцитах при холодого воздействии на организм представлена на комбинированной диаграмме (рис. 1).

В цитокиновом профиле плазмы у первой группы фоновое содержание про-воспалительных цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$  статистически значимо возросло относительно их значений до холодого воздействия, во второй группе снизилась концентрации лимфоцитарного фактора IL-1 $\beta$ , а уровень других цитокинов не изменился.

Расчет относительного содержания фенотипов лимфоцитов внутри групп показал, что для большинства их доля в группах была равнозначной, однако в группе первого кластера, по сравнению с группой второго кластера, удельный вес CD16+ клеток и CD25+ клеток был выше на 4,6 и 2,4% соответственно, а клеток CD71+ с рецептором к трансферрину – ниже на 2,5%. После холодого воздействия произошли изменения в составе лимфоцитов, которые имели свои особенности для каждой группы. В первой группе наблюдалось

#### Изменение определяемых показателей в группах до и после холодого воздействия

Показатель	До холодого воздействия			После холодого воздействия			
	кластер1 (N=11)	кластер2 (N=27)	уровень знач. P	кластер1 (N=11)	уровень знач. P*	кластер2 (N=27)	уровень знач. P**
АТФ, мкмоль /10 <sup>6</sup> кл	3,81 (1,389)	0,77 (0,563)	0,00002	2,59 (1,415)	0,0272	1,58 (1,544)	0,0071
Лимф. $\times 10^6$ кл/мл	1,06 (0,344)	1,81 (0,780)	0,0002	0,94 (0,260)	0,187	1,34 (0,503)	0,0087
CD4 $\times 10^6$ кл/мл	0,21 (0,085)	0,34 (0,176)	0,0052	0,15 (0,080)	0,0436	0,10 (0,087)	0,0002
CD8 $\times 10^6$ кл/мл	0,20 (0,102)	0,31 (0,149)	0,0095	0,15 (0,077)	0,119	0,17 (0,073)	0,0001
CD10 $\times 10^6$ кл/мл	0,20 (0,067)	0,32 (0,123)	0,0008	0,15 (0,089)	0,094	0,20 (0,093)	0,0004
CD95 $\times 10^6$ кл/мл	0,15 (0,058)	0,27 (0,103)	0,0007	0,12 (0,051)	0,142	0,17 (0,083)	0,0011
CD16 $\times 10^6$ кл/мл	0,23 (0,105)	0,31 (0,144)	0,058	0,15 (0,065)	0,0257	0,19 (0,093)	0,0008
CD23 $\times 10^6$ кл/мл	0,18 (0,058)	0,32 (0,131)	0,0004	0,17 (0,113)	0,372	0,22 (0,107)	0,0069
CD25 $\times 10^6$ кл/мл	0,20 (0,061)	0,30 (0,142)	0,0072	0,15 (0,061)	0,0415	0,21 (0,104)	0,0143
CD71 $\times 10^6$ кл/мл	0,19 (0,058)	0,37 (0,163)	0,00002	0,15 (0,072)	0,083	0,21 (0,091)	0,00003
HLA DR $\times 10^6$ кл/мл	0,21 (0,081)	0,32 (0,153)	0,0073	0,18 (0,093)	0,267	0,23 (0,114)	0,0205
IL-1 $\beta$ пг/мл	5,34 (0,497)	5,88 (0,876)	0,0250	5,36 (0,303)	0,454	5,40 (0,713)	0,0163
IL-6 пг/мл	0,57 (0,416)	1,18 (0,877)	0,0081	1,41 (0,563)	0,0005	1,28 (1,141)	0,365
IL-10 пг/мл	3,04 (1,549)	4,20 (3,159)	0,139	2,90 (2,128)	0,434	3,57 (2,852)	0,225
TNF- $\alpha$ пг/мл	1,20 (0,867)	2,11 (1,544)	0,0398	2,18 (1,209)	0,0287	2,49 (2,535)	0,279

Примечание. Относительно значений до холодого воздействия \*- кластера 1; \*\*- кластера 2.

преимущественное снижение удельного веса CD16+ клеток-киллеров, CD4+ клеток-хелперов и активированных CD25+ клеток с рецептором к IL-2 – на 5,8, 3,9 и 3% соответственно (рис. 2). Во второй группе значительно (на 11,2%) снизилась доля CD4+ клеток, удельный вес цитотоксических клеток CD8+ и клеток CD71+ с рецептором к трансферрину стал меньше на 4,4 и 4,7% соответственно (рис.2). Для других типов клеток различия были меньшими как внутри каждой из групп, так и между группами.

**Обсуждение результатов.** Адаптивная реакция на холодное воздействие приводит к индукции так называемых белков холодового шока. Как только организм подвергается воздействию низких температур, эти специфические белки немедленно реагируют, чтобы обеспечить клеткам возможность быстро адаптироваться к

условиям среды. Одним из них является индуцируемый холодом РНК связывающий белок (cold-inducible RNA binding protein, CIRP), активность которого повышено регулируется при гипотермии и, кроме того, CIRP способствует целевой трансляции некоторых специфических мРНК [17]. Установлено, что в условиях низких температур, вне зависимости от глобального подавления экспрессии белковых молекул, транскрипция CIRP мРНК многократно повышается за счет собственной CIRP-опосредованной транскрипционной активации альтернативных промоторов. [1]. Усиленная экспрессия CIRP приводит к его накоплению в цитоплазме, где CIRP проявляет свое цитопротекторное действие: повышает через активацию MAPK/ERK1/2 пути и нуклеарного фактора NF- $\kappa$ B экспрессию анти-апоптических белков Bcl-2 и Bcl-x1 [5] и подавляет каспазный каскад че-

рез супрессию про-апоптических Вах и Bad факторов [9]. Кроме того, CIRP способствует активации антиоксидантной защиты, снижая негативный эффект активных форм кислорода, продукция которых повышается в условиях холодового стресса [16].

В то же время, попадая в циркуляцию путем лизосомальной секреции, CIRP во внеклеточной среде проявляет себя как ассоциированный с повреждениями молекулярный паттерн (Danger associated molecular pattern, DAMP), который, взаимодействуя с TLR4 рецепторами и приводя через стимуляцию NF- $\kappa$ B пути к выработке провоспалительных цитокинов, способен инициировать воспалительный ответ [4,16]. Полученные результаты показывают нарастание содержания провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и IL-6) в крови у волонтеров первой группы.

Лимфоциты нуждаются в определенном балансе продукции и расхода энергии, связанном с их текущим состоянием, дифференцировкой и функционированием. Обращают на себя внимание флуктуации относительного содержания фенотипов лимфоцитов в группах с разным фоновым уровнем АТФ и его изменением в ответ на холод. Так, в группе первого кластера, где исходный уровень АТФ лимфоцитов был высоким, наибольшим было снижение доли CD16+ клеток-киллеров при уменьшении концентрации АТФ в лимфоцитах, в то время как в группе второго кластера (с изначально низким уровнем АТФ) наблюдалось резкое снижение доли CD4+ клеток-хелперов при росте концентрации АТФ в лимфоцитах. АМПК играет важную роль в Т-клеточном метаболизме, оказывает влияние на Т-клеточное развитие и судьбу, проявляет и позитивный, и негативный эффекты в отношении роста, дифференцировки и функций Т-клеток [15]. Подавляя активность mTOR комплекса 1 и фермента ацетил-коэнзима карбоксилазы, АМПК ингибирует энергозатратные синтезы белков и жирных кислот, снижая рост и функционирование Т-эффекторных клеток [14]. С другой стороны, стимулируя процесс  $\beta$ -окисления жирных кислот и OXPHOS в CD4+ клетках, АМПК направляет клеточную дифференциацию от Th17 к Treg клеткам [6], оказывает влияние на Т-клеточно-опосредованное воспаление через изменение баланса Т-эффекторных и Т-регуляторных клеток [13]. Также АМПК стимулирует процессы аутофагии (через активацию ULK1) [2], митофагии (через индукцию митохондриального фактора MFF) [11], митохондриального биогенеза (через прямую и НАД<sup>+</sup>-опосредованную SIRT1 регуляцию митохондриального модулятора PGC-1 $\alpha$ ) [4], что способствует увеличению продукции АТФ в клетках. Повышение уровня АТФ в лимфоцитах наблюдалось во второй группе.

**Заключение.** Иммунное реагирование в ответ на действие низких температур проявляется количественными изменениями Т-клеток, их фенотипов, цитокинов и сопряжено с уровнем внутриклеточного АТФ. Полученные результаты показывают, что после холодового воздействия в группе, где был изначально более вы-

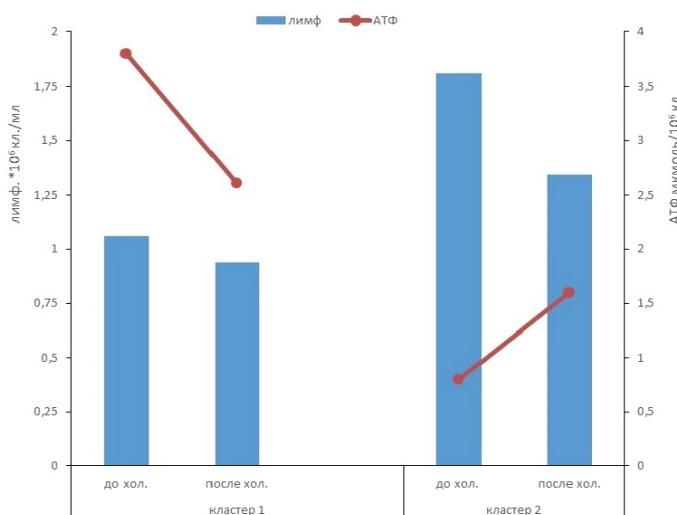


Рис. 1. Изменение количества лимфоцитов и уровня АТФ при холодном воздействии.

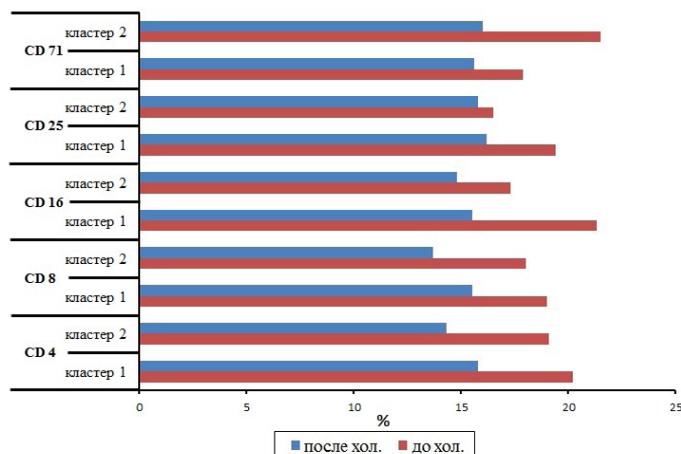


Рис. 2. Изменение удельного веса отдельных фенотипов лимфоцитов в группах кластеров.

сокий уровень АТФ, растет уровень про-воспалительных цитокинов (IL-6 и TNF- $\alpha$ ), снижается содержание преимущественно CD16+ клеток-киллеров, при этом концентрация АТФ в лимфоцитах уменьшается и не меняется общее количество лимфоцитов в периферической крови. В другой группе с более низкими значениями АТФ, уровень лимфоцитактивирующего IL-1 $\beta$  падает, значительно снижается содержание CD4+ клеток-хелперов и активированных CD71+ клеток с рецептором к трансферрину, а концентрация АТФ в лимфоцитах увеличивается при уменьшении общего числа лимфоцитов в крови. Данные различия могут быть обусловлены вариантом реагирования, связанным с энергетическим статусом клеток, активностью метаболических путей и сигналами трансдукции. Можно предположить, что для первой группы действие холода приводит к продукции про-воспалительных цитокинов через ось TRP – CIRP – NF- $\kappa$ B – TNF- $\alpha$  и снижению уровня АТФ лимфоцитов. Для второй группы возможно срабатывание механизма сдерживания активности лимфоцитов и Т-клеточно-опосредованного воспаления через AMPK регуляцию, что проявляется повышением концентрации АТФ на фоне снижения общего количества лимфоцитов и их фенотипов.

Более детальное изучение Т-клеточного реагирования на действие низких температур поможет лучшему пониманию механизмов адаптации, установлению мишеней для прицельной коррекции возможных нарушений иммунитета у людей, проживающих в условиях Севера.

*Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии ИФПА ФГБУН ФИЦКИА РАН «Влияние общего охлаждения на нейро-иммуно-эндокринную регуляцию гомеостаза человека» № государственной регистрации АААА-А17-117033010124-7.*

### Литература

1. Al-Fageeh M.B. Alternative promoters regulate cold inducible RNA-binding (CIRP) gene expression and enhance transgene expression in mammalian cells / M.B. Al-Fageeh, C.M. Smales // *Mol. Biotechnol.* – 2013. – Vol. 54(2). – P. 238–249. DOI: 10.1007/s12033-013-9649-5.
2. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 / J. Kim, M. Kundu, B. Viollet, K.L. Guan // *Nat. Cell Biol.* – 2011. – Vol. 13(2). – P. 132–141. DOI: 10.1038/ncb2152.
3. Bertin S. Transient Receptor Potential (TRP) channels in T cells / S. Bertin, E. Raz // *Semin. Immunopathol.* – 2016. – Vol. 38(3). – P. 309–319. DOI: 10.1007/s00281-015-0535-z.
4. Canto C. PGC-1 $\alpha$ , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure / C. Canto, J. Auwerx // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2009. – Vol. 20(2). – P. 98–105. DOI: 10.1097/MOL.0b013e328328d0a4.
5. Combined inhibition of NF- $\kappa$ B and Bcl-2 triggers synergistic reduction of viability and induces apoptosis in melanoma cells / M. Watanabe, K. Umezawa, M. Higashihara [et al.] // *Oncol. Res. Featur. Preclin. Clin Cancer Therap.* – 2014. – Vol. 21(2). – P. 173–180. DOI: 10.3727/096504014X13887748696707.
6. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells / L. Berod, C. Friedrich, A. Nandan [et al.] // *Nat. Med.* – 2014. – Vol. 20(11). – P. 1327–1333. DOI: 10.1038/nm.3704
7. Garcia D. AMPK: Mechanisms of Cellular Energy Sensing and Restoration of Metabolic Balance / D. Garcia, J.S. Reuben // *Molecular Cell.* – 2017. – Vol. 66(6). – P. 789–799. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.05.032.
8. Involvement of TRPV3 and TRPM8 ion channel proteins in induction of mammalian cold-inducible proteins / T. Fujita, Y. Liu, H. Higashitsuji [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2016. – Vol. 495(1). – P. 935–940. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.136.
9. Kantari C. Caspase-8 and bid: caught in the act between death receptors and mitochondria / C. Kantari, H. Walczak // *Biochim. Biophys. Acta. (BBA)-Mol. Cell. Res.* – 2011. – Vol. 1813(4). – P. 558–563. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.026.
10. Kelvin J. Adaptive homeostasis / J. Kelvin, A. Davies // *Mol. Aspects Med.* – Vol. 49(6). – P. 1–7. DOI: 10.1016/j.mam.2016.04.007.
11. Metabolism. AMP-activated protein kinase mediates mitochondrial fission in response to energy stress / E.Q. Toyama, S. Herzig, J. Courchet [et al.] // *Science.* – 2016. – Vol. 351(6270). – P. 275 – 281. DOI: 10.1126/science.aab4138.
12. NF- $\kappa$ B-dependent role for cold-inducible RNA binding protein in regulating interleukin 1 $\beta$ . / C. Brochu, M.A. Cabrita, B.D. Melanson [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 141(11). – P. e57426. DOI: 10.1371/journal.pone.0057426.
13. O'Neill L.A. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation / L.A. O'Neill, D.G. Hardie // *Nature.* – 2013. – Vol. 493(7432). – P. 346–355. DOI: 10.1038/nature11862.
14. The energy sensor AMPK regulates T cell metabolic adaptation and effector responses in vivo / J. Blagih, F. Coulombe, E.E. Vincent [et al.] // *Immunity.* – 2015. – Vol. 42(1). – P. 41–54. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.12.030.
15. The role of AMPK in T cell metabolism and function / E.H. Ma, M.C. Poffenberger, A.H. Wong, R.G. Jones // *Current Opinion in Immunology* – 2017. – Vol. 46. – P. 45–52. DOI: 10.1016/j.coi.2017.04.004.
16. The role of cold-inducible RNA binding protein in cell stress response / Y. Liao, L. Tong, L. Tang, S. Wu // *Int. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 141(11). – P. 2164–2173. DOI: 10.1002/ijc.30833.
17. Zhu X. Cold-inducible proteins CIRP and RBM3, a unique couple with activities far beyond the cold / X. Zhu, C. Buhner, S. Wellmann. // *Cellular and Molecular Life Sciences.* – 2016. – Vol. 73(20). – P. 3839–3859. DOI: 10.1007/s00018-016-2253-7.

В.П. Новицкая, Е.И. Прахин

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ЛИМФОЦИТОВ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У ДЕТЕЙ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

DOI 10.25789/UMJ.2020.72.23

УДК 577.16:616.12; 616.053.2

Проведено исследование показателей активности ферментов лимфоцитов у здоровых детей в возрасте от 3 до 15 лет, проживающих в г. Тынды, в летний период года. Установлено повышение активности ферментов в лимфоцитах детей по мере взросления. Выявлены различия в показателях активности ферментов, проявляющиеся в более низком уровне ферментов в группе детей 3 лет, более высоком уровне кислой фосфатазы и более низком - глицерол-3-фосфатдегидрогеназы во всех возрастных группах. Отмечены особенности возрастной динамики корреляционных взаимосвязей изученных показателей и определены периоды наибольшего адаптационного напряжения у детей.

**Ключевые слова:** Север, дети, лимфоциты, ферменты, корреляция.

The indicators of activity of lymphocyte enzymes in 99 healthy children aged 3 to 15 years living in the town Tynda in the summer season were studied. The increased activity of enzymes in the lymphocytes of children was detected as they mature. There were differences in enzyme activity indicators, manifested in a lower level of dehydrogenases in the group of 3-year-old children, higher acid phosphatase, and lower glycerol-3-phosphate dehydrogenase in all age groups. The features of age-related dynamics of the correlation relationships of the studied indicators are noted and the periods of greatest adaptive tension in children are determined.

**Keywords:** North, children, lymphocytes, enzymes, correlation

**Введение.** Регионы Крайнего Севера и приравненные к ним местности охватывают более 64% территории России [11]. Вопросы полноценной жизнедеятельности человека и охраны его здоровья в экстремальных природно-климатических условиях Севера далеки от решения. Здоровье населения, в особенности детского, находится под постоянным воздействием изменчивости параметров климатической системы, что нередко приводит к формированию различной патологии.

Город Тынды, в котором проводились исследования, самый северный город Амурской области и по ряду климатогеографических особенностей отнесен к районам, приравненным к Крайнему Северу.

Для оценки степени воздействия экстремальной среды на человека следует включать характеристики гомеостатических систем, отражающих адаптационные возможности организма. Этим требованиям отвечают клетки крови как компоненты иммунной системы, участвующей в адаптивных реакциях [3].

Лимфоциты – основной морфологический субстрат иммунной системы. Причём регуляция иммунного ответа определяется функциональными возможностями этих клеток, в основе

которых лежат внутриклеточные метаболические реакции. Последние в значительной мере обеспечиваются определенным уровнем активности внутриклеточных ферментов [2,16].

Уровень функционирования этих клеток поддерживается механизмами нейроэндокринной регуляции в сложном взаимодействии внутриклеточных взаимосвязей, при этом изменчивость уровня этих связей составляет важнейший резерв целевых результатов воздействия на организм [5].

Актуальность проблемы заключается в том, что детский организм лабилен к воздействию окружающей среды и к её климатическим особенностям. Дети дошкольного и школьного возрастов характеризуются, с одной стороны, интенсивными темпами роста и развития, с другой – недостаточно высокой сопротивляемостью к воздействию неблагоприятных факторов в этот период онтогенеза.

Нами в качестве интегральных показателей степени воздействия среды на организм выбраны метаболические параметры лимфоцитов крови и корреляционные связи между ними. Изменение корреляций между физиологическими параметрами организма при воздействии различных систем неблагоприятных факторов внешней среды было неоднократно доказано на популяциях взрослых [4, 5,10].

Исследования, посвящённые изучению особенностей активности ферментов лимфоцитов с учётом их взаимосвязей у детей в условиях Севера, многочисленны и малосодержательны.

**Цель исследования** – выявить особенности возрастной динамики активности ферментов лимфоцитов и их взаимосвязей у детей пришлого населения Севера.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 99 детей в возрасте от 3 до 15 лет, проживающих в г. Тынды Амурской области. Все дети были разделены на группы: 3, 5, 7, 10 и 15 лет. Исследования проведены в летний период года (июнь). Это наиболее стабильный в плане колебаний метеорологических условий период времени.

Критерием включения в исследование было: дети 1-й и 2-й групп здоровья, не болевшие в предыдущие два месяца и не подвергавшиеся вакцинации в этот период. Все дети посещали детские дошкольные учреждения или школы. Исследование детей проводили по согласованию с администрацией детских садов и школ, при подписании родителями информированного согласия на проведение данного исследования. Протокол исследований практически здоровых лиц соответствовал этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации, и был разрешён комитетом по биомедицинской этике НИИ МПС СО РАН.

Критерием исключения из исследования были отклонения в состоянии здоровья детей и несогласие детей и родителей на каждом этапе исследования.

Цитохимическим методом определяли в лимфоцитах периферической

крови активность ферментов-маркеров метаболических путей: цикла Кребса – сукцинатдегидрогеназа (СДГ); глицерофосфатного шунта, соединяющего гликолиз с циклом Кребса – митохондриальная глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (ГЗФДГ); гликолиза – лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и её аэробный изофермент – (Н-ЛДГ); пентозофосфатного пути – НАДФН2-диафороза (НАДФН2-Д), катаболизма – неспецифическая кислая фосфатаза (КФ) по [9]; катаболизма моноаминов – моноаминоксидаза, (МАО) по [7]. Активность дегидрогеназ и МАО выражали количеством гранул формазана в 1 клетке (гр./кл.), а КФ – в единицах Karlow.

Оценку связности изученных показателей проводили корреляционным анализом. Интенсивность адаптационных реакций у детей изучали методом корреляционной адаптометрии с применением G-критерия. Вес корреляционного графа – G рассчитывали по формуле –  $G = \sum |r_{ij}|$ ,  $|r_{ij}| \geq 0,5$ , где  $r_{ij}$  – попарные коэффициенты корреляции между i-м и j-м параметрами, а  $\sum$  – сумма модулей этих коэффициентов [5,10]. В работе анализировались только статистически значимые коэффициенты корреляции (r),  $r < 0,05$  и выше, где p – достигнутый уровень статистической значимости. Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ «Statistica v. 6.1». Данные представлены в виде  $X \pm x$ , где X – среднее арифметическое, x – ошибка среднего. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни, разницу значений считали значимой при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При оценке возрастных особенностей ферментного метаболизма лимфоцитов наиболее низкая активность ферментов выявлена в группе детей 3 лет, тогда как в старших возрастных группах уровень ферментов повышался (табл.1). Низкая активность ферментов энергетического и пластического обмена у дошкольников свидетельствует о снижении функциональных возможностей клеток и их низкой иммунореактивности, что дает основание расценивать этот период как критический.

Особенностью метаболической системы лимфоцитов детей 5 лет является резкий скачок уровня активности СДГ и ЛДГ в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) относительно показателя детей 3 лет, тогда как в зоне средних широт сдвиг онтогенетической кривой наблюдает-

ся в более старшем возрасте [1,6,9].

На изучаемом этапе онтогенеза активность ферментов постоянно возрастала и у детей 5, 7, 10 и 15 лет достоверно отличалась от группы детей 3 лет.

Однако повышение с возрастом уровня активности ферментов цикла Кребса и гликолиза в лимфоцитах детей г. Тынды сочеталось с торможением работы глицерофосфатного шунта. Активность митохондриальной ГЗФДГ была достоверно ниже показателей фермента детей, проживающих в условиях средних широт [1,6,9].

Ослабление каталитической функции челночной системы ГЗФДГ в митохондриях лимфоцитов во всех возрастных группах нарушало и физиологическое соотношение ГЗФДГ/СДГ, которое в норме – 0,59-0,65 [6,9], а у детей г. Тынды было меньше в 1,5-2 раза, что позволяет судить о снижении величины энергетического потенциала митохондрий. Низкая активность ГЗФДГ лимфоцитов детей Севера обусловлена, вероятно, с одной стороны, субстратным оттоком глицерофосфата на восстановительные синтезы мембранных липидов, с другой стороны, возможно, конкуренцией СДГ и МАО за кофактор, учитывая их локализацию в митохондриях.

В возрастной динамике детей г. Тынды увеличение активности ЛДГ в лимфоцитах происходило, вероятно, за счёт роста анаэробных форм фермента. Доля аэробного компонента Н-ЛДГ с возрастом снижалась с 56% у детей 3 лет до 39% у детей 7-15 лет. Такое снижение содержания изофермента Н-ЛДГ свидетельствует о нарастании интенсивности анаэробного гликолиза

при снижении уровня аэробного, который является ведущей формой энергетического обеспечения лимфоцитов [2]. Именно с активацией гликолиза с возрастом связано снижение аэробной фракции ЛДГ, так как повышенная концентрация пирувата ингибирует данный изофермент [12].

У всех обследованных детей г. Тынды отмечается высокая активность НАДФН2-Д, которая достигает максимальных значений у подростков, превосходя величину показателя лимфоцитов детей 3 лет в 2,5 раза ( $p < 0,01$ ). Такая активация фермента, по-видимому, определяется повышенным субстратным потоком по пентозофосфатному шунту и соответствующим синтезом НАДФН. Тем более известно, что в лимфоцитах на Севере повышено содержание общих липидов, синтез которых зависит от НАДФН [1].

Возрастная динамика уровня активности МАО лимфоцитов детей г. Тынды имела колебательный характер с максимумом активности фермента у детей 10 лет, что отражает особенность регуляции моноаминами метаболизма лимфоцитов в этом регионе [15].

Активность КФ в лимфоцитах детей г. Тынды в 1,5-2 раза превосходит показатели возрастных норм детей, проживающих в умеренных широтах [1,6,9]. Такая высокая активность фермента в лимфоцитах свидетельствует об их ускоренном созревании и выходе в кровяное русло молодых иммунокомпетентных клеток, а также обычно наблюдается при воспалении и аллергии [13,14].

Ферментные системы лимфоцитов детей г. Тынды функционируют при согласованной координации отдельных

Таблица 1

Активность ферментов в лимфоцитах крови детей разных возрастных групп пришего населения Севера (г. Тынды,  $(X \pm x)$ )

Показатель	Возраст (лет)				
	3 (1 группа)	5 (2 группа)	7 (3 группа)	10 (4 группа)	15 (5 группа)
	n=15	n=25	n=15	n=15	n=29
СДГ, гр./кл.	7,93±	11,75±	13,29±	17,20±	16,25±
ГЗФДГ, гр./кл.	3,40±	3,38±	4,61±	6,35±	6,07±
ЛДГ, гр./кл.	5,98±	8,73±	10,15±	10,53±	12,21±
Н-ЛДГ, гр./кл.	3,37±	4,59±	5,19±	4,14±	5,20±
НАДФН2-Д, гр./кл.	4,19±	5,07±	5,81±	5,30±	10,25±
МАО, гр./кл.	1,82±	2,15±	1,66±	3,69±	–
				$p_{1,2,3} < 0,05$	
КФ, ед. Karlow	162,0±	179,26,51	201,1±	167,69±	–

**Корреляционная зависимость показателей активности ферментов в лимфоцитах крови у детей разных возрастных групп пришлого населения Крайнего Севера (г. Тынды)**

Возраст, лет	Фермент	r	G
3		–	–
5	MAO - KФ ЛДГ - НАДФН <sub>2</sub> -Д ЛДГ - Н-ЛДГ	-0,55* 0,52* 0,54*	1,61
7	MAO - НАДФН <sub>2</sub> -Д Н-ЛДГ-НАДФН <sub>2</sub> -Д ГЗФДГ - Н-ЛДГ	-0,63* -0,61* 0,60*	1,84
10	СДГ - ГЗФДГ СДГ - ЛДГ MAO - Н-ЛДГ MAO-НАДФН <sub>2</sub> -Д Н-ЛДГ - НАДФН <sub>2</sub> -Д ЛДГ - Н-ЛДГ	0,63* 0,69** -0,53* -0,51* 0,55* 0,68**	3,59
15	СДГ - ГЗФДГ	0,52*	0,52

Примечание. r – коэффициент корреляции; статистическая значимость корреляций: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; G – вес корреляционного графа.

компонент, что выражается в наличии между ними многочисленных взаимосвязей. Данные корреляционного анализа показали, что во всех возрастных группах детей г. Тынды нет постоянно взаимосвязанных друг с другом показателей (табл.2). Так, у детей 3 лет в лимфоцитах не определяются статистически значимые корреляции. Такое снижение корреляционных связей обусловлено, вероятнее всего, изменением внутриклеточной регуляции [8].

В возрастной группе детей 5 лет в лимфоцитах выявляется отрицательная связь MAO-KФ, свидетельствующая о торможении катаболических реакций при повышении уровня моноаминов, а также увеличивается уровень взаимодействия между показателями энергетического и пластического обмена – ЛДГ-НАДФН<sub>2</sub>-Д, возрастает интенсивность аэробного гликолиза – положительная связь ЛДГ-Н-ЛДГ.

В лимфоцитах крови детей 7 лет выявляются тесные отрицательные взаимосвязи MAO и Н-ЛДГ с НАДФН<sub>2</sub>-Д, которые указывают на торможение реакций биологического синтеза при повышении уровня моноаминов и при интенсификации аэробного гликолиза, тесно связанного с работой челночных систем (ГЗФДГ-Н-ЛДГ).

В лимфоцитах детей 10 лет корреляций больше, чем в других группах. Наиболее тесные из них отмечены для ферментов энергетического обмена. Более слабыми связями в этот возрастной период являются отрицательные корреляции – MAO-НАДФН<sub>2</sub>-Д и MAO-Н-ЛДГ, которые отражают торможение моноаминами реакций биологического синтеза и гликолиза, а связь Н-ЛДГ-НАДФН<sub>2</sub>-Д свидетельствует о сопряженности этих процессов.

В подростковом возрасте количество корреляционных взаимосвязей между ферментами уменьшается в 6 раз относительно детей 10 лет, что отражает повышение числа возможных вариантов работы внутриклеточных систем и увеличение мощности метаболизма иммунокомпетентных клеток. В лимфоцитах подростков определяется только одна положительная корреляция СДГ-ГЗФДГ – между ферментами энергетического обмена. Обычно такая связь возникает при изменении уровня клеточной энергетики. Вероятно, к подростковому возрасту формируются новые нейро-гуморальные регуляторные воздействия на метаболизм лимфоцитов и происходит интенсификация большинства видов обмена [1].

При оценке интенсивности адапта-

ционных реакций у детей с применением G-критерия выявлено, что в группе детей 3 лет G=0, а у детей 5, 7, 10 лет происходит увеличение веса корреляционного графа (табл.2). Максимум G (и следовательно, адаптационного напряжения) определяется в группе детей 10 лет – G=3,59.

В группе подростков вес корреляционного графа ниже в 6,9 раза относительно детей 10 лет, что свидетельствует о снижении уровня адаптационного напряжения

Таким образом, вес корреляционного графа служит достаточно чувствительным критерием адаптационного напряжения, выявляя особенности течения возрастной адаптации детей к условиям Севера на каждом этапе онтогенеза.

**Заключение.** Проведённые исследования показали особенности формирования возрастной динамики активности ферментов в лимфоцитах детей, проживающих в условиях Крайнего Севера. У детей 3 лет установлена самая низкая активность ферментов, что указывает на сниженную функциональную активность этих клеток.

С возрастом детей выявлено повышение активности ферментов энергетического, пластического обмена и снижение доли аэробного гликолиза (Н-ЛДГ) при высоком уровне кислой фосфатазы, что характеризует особенности функционирования метаболических путей у детей на Севере. Активность ферментов и их корреляционные взаимосвязи определяют варианты метаболического ответа клеток

иммунной системы на каждом этапе онтогенеза. По весу корреляционного графа были выявлены периоды наибольшего адаптационного напряжения, максимум, которого отмечен у детей 10 лет.

Представленные в статье показатели метаболизма лимфоцитов детей г. Тынды, а также характер их взаимосвязей отражают региональные особенности иммунного статуса детей, проживающих в условиях Крайнего Севера

## Литература

1. Артемьев С.А. Возрастные различия структурно-метаболических параметров иммунокомпетентных клеток детей / С.А. Артемьев, Г.В. Булыгин, Н.И. Камзалакова // Бюл. сибирской медицины.– 2008.– Т.7, №4.– С. 11-14.
2. Артемьев, С.А. Age-related differences in structural and metabolic parameters of immunocompetent cells in children / S.A. Artemyev, G.V. Bulygin, N.I. Kamzalakova // Byulleten' sibirskoy meditsiny.– V.7.– №4.– P. 11-14.
3. Взаимосвязь структурно-метаболических параметров лимфоцитов и их функциональное состояние / И.В. Сергеева, Н.И. Камзалакова, Е.П. Тихонова [и др.] // Фундаментальные исследования.– 2015.– №1-4.– С. 821–824.
4. Сергеева И.В. The relationship of the structural and metabolic parameters of lymphocytes and their functional state / I.V. Sergeeva, N.I. Kamzalakova, E.P. Tikhonova [et al] // Fundamental'ny'e issledovaniya.– 2015.– №1-4.– P. 821–824.
5. Волчегорский, И.А. Роль иммунной системы в выборе адаптационной стратегии организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников.– Челябинск, 1998.– 211 с.
6. Волчегорский, И.А. The role of immune system in choosing the body's adaptation strategy / I.A. Volchegorsky, I.I. Dolgushin, O.L. Kolesnikov. – Chelyabinsk, 1998.– 211 p.
7. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии / С.В. Пе-

тричук, В.М. Шищенко, З.Н. Духова [и др.] – М., 2005. – 53 с.

Diagnostic and prognostic capabilities of clinical cytochemistry / S.V. Petrichuk, V.M. Shishchenko, Z.N. Dukhova [et al]. – M., 2005. – 53 p.

5. Динамика корреляций между физиологическими параметрами при адаптации и эколого-эволюционный принцип полифакториальности / А.Н. Горбань, В.Т. Манчук, Е.В. Петушкова // Проблемы экологич. мониторинга и моделирования экосистем. – Л.: Гидрометеозидат, 1987. – С.187–198.

Dynamics of correlations between physiological parameters during adaptation and the ecological-evolutionary principle of polyfactoriality / A.N. Gorban', V.T. Manchuk, E.V. Petushkova // Problemy ekologicheskogo monitoringa i modelirovaniya ekosistem. – L.: Gidrometeoizdat, 1987. – P.187-198.

6. Изучение корреляционных связей иммунофенотипа и показателей активности метаболических ферментов в лимфоцитах крови у детей с гипертрофией глоточной миндалины / Л.М. Куртасова, Н.А. Шакина, Т.В. Лубнина // Медицинская иммунология. – 2020. – Т.22. – №1. – С.165–170.

Study of correlations between immunophenotype and activity indicators of metabolic enzymes in blood lymphocytes in children with pharyngeal tonsil hypertrophy. / L.M. Kurtasova, N.A. Shakina, T.V. Lubnina // Medicinskaya immunologiya. – 2020. – V.22. – №1. – P.165-170. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-SOC-1806>

7. Кондратьева В.П. Модификация методики цитохимического выявления моноаминоксидазы. / В.П. Кондратьева, Б.Е. Эренбург // Лабораторное дело. – 1981. – №3. – С. 167.

Kondratyeva, V.P. Erenburg B.E. Modification of the method of cytochemical detection of monoamine oxidase / V.P. Kondratyeva, B.E. Erenburg // Laboratornoe delo. – 1981. – №3. – P. 167.

8. Метаболические основы регуляции иммунного ответа / Г.В. Булыгин, Н.И. Камзалакова, А.В. Андрейчиков. – Новосибирск: СО РАМН, 1999. – 346 с.

Metabolic basis for the regulation of immune response / G.V. Bulygin, N.I. Kamzalakova, A.V. Andreichikov. – Novosibirsk: SO RAMN, 1999. – 346 p

9. Нарциссов Р.П. Цитохимический анализ крови / Р.П. Нарциссов. – Д-22240-НПО «Союзмединформ», 1992. – 52 с.

Narcissov R.P. Cytochemical blood analysis / R.P. Narcissov. – D-22240-NPO «Soyuzmedinform», 1992. – 52 p.

10. Покидышева, Л.И. Корреляционная адаптометрия и метод главных компонент в оценке адаптационных возможностей иммунной системы // Л.И. Покидышева, И.А. Игнатова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т.10. – №1. – С. 152–157.

Pokidyшева, L.I. Correlation adaptometry and the method of principal components in assessment of adaptive capabilities of the immune system / L.I. Pokidyшева, I.A. Ignatova // Sistemnyj analiz i upravlenie v biomeditsinskih sistemah. – 2011. – V.10. – №1. – P. 152-157.

11. Тараканов М. А. Эволюция пространственной локализации понятий «Крайний Север» и «Север» в России / М. А. Тараканов // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. – 2010. – Т.3, №26. – С. 32-41.

Tarananov M.A. Evolution of spatial localization of the concepts "Far North" and "North" in Russia / M.A. Tarananov // Nacziional'ny'e interesy: priorityty i bezopasnost'. – 2010. – V.3. – №26. – P. 32–41.

12. Федотова Г.Г. Изменение активности щелочной и кислой фосфатазы лейкоцитов в развитии неспецифического воспаления в легких / Г.Г. Федотова, Р.Е. Киселева // Успехи современ. естествознания. – 2007. – №8. – С.123-124.

Fedotova, G.G. Changes in activity of alkaline and acid leukocyte phosphatase in the development of non-specific inflammation in lungs / G.G. Fedotova, R.E. Kiseleva // Uspekhi sovremenno-go estestvoznaniya. – 2007. – №8. – P.123–124.

13. Хочачка, П. Биохимическая адаптация: Пер. с англ. / П. Хочачка, Дж. Сомеро. – М.: Мир. – 568 с.

Hochachka, P. Biochemical adaptation: Transl. from Engl./ P. Hochachka, G. Somero. – M.: Mir. – 568 p.

14. Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes / M.A. Moro-García, J.C. Mayo, R.M. Sainz [et al] // Front Immunol. – 2018. – №9. – С. 339. DOI:10.3389/fimmu.2018.00339.

15. Nicotra A. Monoamine oxidase expression during development and aging. / A. Nicotra, F. Pierucci, H. Parvez // Neurotoxicology. – 2004. – Vol.25, №1-2. – P.155-165. DOI:10.1016/s0161-813x(03)00095-0.

16. Wallace, D.C., Fan W. Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics / D.C. Wallace, W. Fan. // Mitochondrion. – 2010. – №10. – С. 12-31. DOI:10.1016/j.mito.2009.09.006.

Р.А. Яскевич, Э.В. Каспаров, Н.Г. Гоголашвили

## ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У МИГРАНТОВ КРАЙНЕГО СЕВЕРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ПРОЖИВАНИЯ В НОВЫХ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.24

УДК 616.12-008.331.1

Изучены особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, прибывших из регионов Крайнего Севера на постоянное место жительства в Центральную Сибирь, в зависимости от сроков проживания в новых климатогеографических условиях. Несмотря на то, что среди мигрантов с более длительными сроками проживания после переезда (более 10 лет) отмечалось повышение ряда показателей суточного профиля артериального давления, наибольшее количество лиц с измененным суточным профилем выявлено среди мигрантов со сроком проживания до 5 лет после переезда с Крайнего Севера. Это, возможно, связано с усилением процессов адаптации (реадаптации) к новым условиям проживания, обусловленным высоким уровнем невротизации и стресса в этот период.

**Ключевые слова:** мигранты, Крайний Север, артериальная гипертония, суточный профиль артериального давления.

We studied the features of a daily blood pressure profile in patients with arterial hypertension who arrived from the Far North regions for permanent residence in Central Siberia, depending on duration of stay in new climatic and geographical conditions. Despite the fact that among migrants with longer periods of residence after moving (more than 10 years) there was an increase in indicators of the daily profile of blood pressure, the largest number of persons with the changed daily profile were migrants with the period of residence up to 5 years after moving from the Far North. This is possibly due to the intensification of adaptation (readaptation) processes to new living conditions, due to a high level of neurotization and stress during this period.

**Key words:** migrants, the Far North, arterial hypertension, daily blood pressure profile.

**ЯСКЕВИЧ Роман Анатольевич** – к.м.н., доцент, в.н.с. НИИ медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, доцент ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, holter-24@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4033-3697; **КАСПАРОВ Эдуард Вильямович** – д.м.н., проф., директор НИИ медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН, imprn@imprn.ru, ORCID: 0000-0002-5988-1688; **ГОГОЛАШВИЛИ Николай Гамлетович** – д.м.н., гл.н.с. НИИ медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН, проф. ИПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, gng1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5328-0910

**Введение.** Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее актуальных современных проблем, что обусловлено её негативным влиянием

на состояние здоровья, работоспособность и продолжительность жизни населения [5, 8]. Особую важность приобретает изучение особенностей АГ

среди населения, проживающего в суровых условиях Севера и Сибири [3, 4, 6, 9, 10]. В суровых климатических условиях сердечно-сосудистая система (как высокорезистивная) одна из первых включается в приспособительные реакции [3, 11]. Данная причина, безусловно, сказывается на производительности труда и трудоспособности [2, 11]. В регионах с экстремальными климатическими условиями это может служить причиной отрицательного миграционного потока и дестабилизацией населения, в частности в регионах Крайнего Севера [10]. Климатические условия также могут играть определенную роль и в реадaptации организма человека в новых условиях проживания [10].

В настоящее время суточное мониторирование артериального давления является ценным диагностическим методом, позволяющим выявить индивидуальные особенности суточного профиля артериального давления (АД) [1, 7]. Проведенные исследования позволили выделить «северный» вариант АД [5], характеризующийся нарушением циркадности суточного ритма, сглаженностью суточного профиля АД, повышенной метеолабильностью, более жестким течением и более ранними поражением органов-мишеней: гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), трофическими изменениями сосудистой стенки [5, 11]. В этой связи представляет интерес изучение особенностей суточного профиля АД у мигрантов Крайнего Севера с АД в период проживания в новых климатических условиях, для персонализированной оценки сердечно-сосудистого риска и решения вопроса о необходимости назначения и коррекции гипотензивной терапии.

**Цель работы:** изучить особенности суточного профиля артериального давления у мигрантов Крайнего Севера в зависимости от сроков проживания в новых климатогеографических условиях.

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 267 пациентов, представителей пришлого населения (европеоидов) обоего пола с АД II–III стадии (по рекомендациям ESH/ESC, 2013) [8], прибывших из регионов Крайнего Севера на постоянное место жительства в Центральную Сибирь (г. Красноярск, г. Минусинск), средний возраст 64,0 [59,0;73,0] лет. В соответствии с целями и задачами исследования мигранты были разделены на группы в зависимости от сроков проживания в новых кли-

матогеографических условиях после переезда из региона Крайнего Севера: 1-я группа – с длительностью проживания до 5 лет, 2-я группа – с длительностью проживания от 6 до 10 лет и 3-я группа – с длительностью проживания более 10 лет. Группу сравнения составили 267 пациентов с артериальной гипертонией аналогичного возрастного диапазона (65,0 [59,0;74,0] лет), постоянно проживающих в г. Красноярске. Все пациенты давали письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом.

Показатели суточного профиля АД исследовали методом суточного мониторирования АД (СМАД) с использованием аппарата BPLab МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия) в течение 24 ч. Рассчитывали средние значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), индекса времени (ИВ) повышенного АД, вариабельности АД (ВАД) за три периода мониторирования – сутки, день, ночь; оценивали показатели суточного индекса (СИ) АД и утреннего подъема (УП) АД. В соответствии с показателями степени ночного снижения АД больные АД были отнесены к одной из четырех категорий: *dipper* (10% <СИ <22%), *non-dipper* (СИ <10%), *over-dipper* (СИ > 22%) и *night-peaker* (СИ имел отрицательное значение).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.1. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Анализ показателей АД при проведении СМАД показал, что среди мигрантов и жителей г. Красноярска среднесуточные показатели САД и значения САД в дневные часы соответствовали пограничным значениям ( $\geq 130$  мм рт.ст. за сутки и  $\geq 135$  мм рт.ст. днем соответственно), в то время как значения САД в ночные часы у мигрантов соответствовали повышенным значениям ( $\geq 125$  мм рт.ст.) в отличие от пограничных значений аналогичных показателей ( $\geq 120$  мм рт.ст.) жителей г. Красноярска (табл. 1).

Анализ вариабельности систолического и диастолического АД при су-

точном мониторинге показал, что данные показатели в обеих группах соответствовали нормальным значениям как в дневное время, так и в ночные часы, так как не было выявлено хотя бы одного из четырех критических его значений. При этом значения вариабельности в ночное время и за сутки в целом были выше среди жителей г. Красноярска (табл. 1), но при этом не имели статистической значимости.

Для оценки динамики АД в утренние часы были рассчитаны абсолютные величины утреннего подъема (ВУП) и скорости утреннего подъема (СУП) АД (табл. 1). Важность оценки данных показателей обусловлена высоким риском возникновения событий, приводящих к внезапной смерти (инсульты, инфаркты миокарда, нарушения сердечного ритма). Несмотря на то, что показатели ВУП в обеих группах соответствовали нормальным значениям (ВУП САД не превышало 56 мм рт.ст., ВУП ДАД - 36 мм рт.ст.), среди мигрантов показатели СУП САД (> 10 мм рт.ст.) и СУП ДАД (> 6 мм рт.ст.) превышали нормативные значения и были выше в сравнении с жителями Красноярска (табл. 1).

С целью количественной оценки эпизодов повышения АД были проанализированы показатели «нагрузки давлением», что более точно, чем средние значения АД, характеризует нагрузку на органы-мишени (табл. 1). Было показано, что значения среднесуточного индекса времени САД и ДАД в обеих группах превышали референсные значения (>30%). Показатели ИВ в дневное время были выше в группе мигрантов и соответствовали повышенным значениям, однако эти различия не имели статистической значимости. Показатели ИВ в ночные часы в обеих группах не превышали референсных значений и были выше среди мигрантов, но не имели статистически значимых различий.

Проанализирована частота различных вариантов суточного профиля АД среди обследованных лиц (рис. 1). Установлено, что чаще как среди мигрантов (49,4%), так и среди жителей г. Красноярска (42,6%) встречались лица с недостаточной степенью ночного снижения (СНС) АД (*non-dipper*), а также значительное количество лиц с суточным профилем *night-piker* – 20,7 и 23,4% соответственно. Изменение суточного профиля АД было выявлено у 74,7% обследованных мигрантов и у 71,3% постоянно проживающих в г. Красноярске ( $p=0,731$ ) (рис. 1). Согласно данным литературы, при недоста-

Таблица 1

## Сравнительная характеристика суточного профиля АД у обследованных мигрантов и жителей г. Красноярска с АГ

	Показатель	Мигранты (n=87)	Красноярск (n=94)	p
Сутки	САД, мм рт.ст.	131 [122;142,6]	132,0 [121,8;139,3]	p=0,743
	ДАД, мм рт.ст.	82 [73,8;87]	79,3 [73,2;84,3]	p=0,060
	ВСАД (сут), мм рт.ст.	12,8 [10,9;15,5]	14,6 [11,6;17]	p=0,012
	ВДАД (сут), мм рт.ст.	10,5 [8,7;12,8]	11,7 [9,6;13,7]	p=0,004
	ИВ САД (сут), %	38 [14,9;66]	39,9 [20,7;67,7]	p=0,647
	ИВ ДАД (сут), %	38 [17;61,4]	38,9 [16,9;52,5]	p=0,570
День	САД (день), мм рт.ст.	134 [124;143]	133,0 [123,3;142]	p=0,848
	ДАД (день), мм рт.ст.	84 [77;89,6]	81,7 [75,1;87]	p=0,087
	ВСАД (день), мм рт.ст.	13 [11;16]	12,9 [11;17,2]	p=0,607
	ВДАД (день), мм рт.ст.	10,1 [9;13,1]	11,1 [8,9;14,2]	p=0,327
	ИВ САД (день), %	31,8 [7,7;65]	24,8 [5,9;57,5]	p=0,658
	ИВ ДАД (день), %	24,5 [6;51]	19,0 [5,91;37,2]	p=0,207
Ночь	САД (ночь), мм рт.ст.	125 [115;136]	124,4 [117;135]	p=0,767
	ДАД (ночь), мм рт.ст.	77 [70;83]	72,7 [68,6;80]	p=0,077
	ВСАД (ночь), мм рт.ст.	11 [9;14]	12,6 [10,2;14,9]	p=0,008
	ВДАД (ночь), мм рт.ст.	9 [7;11]	9,9 [8,2;12]	p=0,029
	ИВ САД (ночь), %	52 [17;90]	59,6 [34,8;90,1]	p=0,269
	ИВ ДАД (ночь), %	63,5 [22,1;90]	59,6 [39,2;79,4]	p=0,924
	СНС САД, %	5,9 [0;13,3]	5,6 [0,1;11,7]	p=0,939
	СНС ДАД, %	8,8 [3,6;15,9]	9,5 [4,3;16,9]	p=0,838
	ВУП САД, мм рт.ст.	39,5 [31;55]	40,5 [21;53]	p=0,602
	ВУП ДАД, мм рт.ст.	31 [22,2;42]	32,5 [15;40]	p=0,302
	СУП САД, мм рт.ст./ч	11,9 [7;18,6]	8,4 [3,7;11,9]	p=0,004
	СУП ДАД, мм рт.ст./ч	8 [4;16]	6,7 [2,7;9,6]	p=0,034

точном снижении ночного АД у больных АГ повышается риск органических поражений и увеличивается смертность [1, 2, 11]. Вследствие уменьшения степени ночного снижения АД увеличивается нагрузка на ЛЖ, что проявляется достоверным увеличением массы миокарда ЛЖ, по сравнению с пациентами с нормальным снижением АД в ночное время [11].

Полученные результаты о частоте неблагоприятных суточных профилей

АД у мигрантов согласуются с данными проведенных ранее исследований [1-3]. Так, по данным И.Л. Запесочной с соавт., у пациентов с АГ, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО – Югра), частота профилей АД была следующей: dipper – 19,1%, non-dipper – 57,3, over-dipper – 7,4, night-peaker – 16,2% [2]. Согласно результатам В.Я. Полякова с соавт. [3], среди больных АГ, проживающих в условиях Севера, преобладал нару-

шенный суточный профиль non-dipper – 48 %. Суточный профиль dipper отмечался у 43 % обследованных и профиль over-dipper – у 9 %. По данным Л.И. Гапон с соавт. [1], результаты анализа суточного индекса АД показали, что только у 1/3 всех пациентов (25,6% коренного и 28% пришлого) зарегистрирована нормальная степень снижения ночного АД, а преобладание лиц с профилями non-dipper и night-peaker как среди коренных, так и среди пришлых указывает на более выраженное поражение органов мишеней и более тяжелое течение АГ [11].

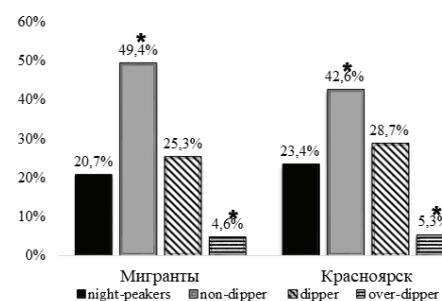


Рис. 1. Показатели суточного ритма АД у обследованных мигрантов и жителей г. Красноярска с АГ. \* - различия внутри групп p<0,05

Проведенный анализ показателей АД у мигрантов в зависимости от сроков проживания в новых климатогеографических условиях (табл. 2) показал, что среднесуточные, дневные и ночные показатели САД среди мигрантов были наибольшими у лиц 3-й группы и соответствовали пограничным значениям. У лиц 1-й и 2-й групп аналогичные показатели были в норме.

Величины ночного САД превышали нормативные показатели в 1-й и 3-й группах, а во 2-й группе соответствовали пограничным значениям. Дневные показатели ДАД во всех группах соответствовали нормальным величинам, в то время как показатели ДАД в ночные часы в 1-й и 2-й группах были пограничными, а в 3-й группе соответствовали повышенным значениям. Несмотря на то, что значения вариабельности САД (ВСАД) и вариабельности ДАД (ВДАД) во всех обследованных группах соответствовали нормальным значениям, как в дневное время, так и в ночные часы (табл. 2), самые высокие значения указанных показателей ВАД отмечались среди лиц, проживших после переезда >10 лет.

Анализ показателей утренней динамики АД показал, что по значениям ВУП САД и ДАД сравниваемые группы

не имели различий (табл. 2). Однако наибольшие величины ВУП САД отмечались в 3-й группе, а ВУП ДАД - во 2-й группе. При анализе показателей СУП САД и ДАД установлено, что среди мигрантов во 2-й и 3-й группах иссле-

дуемые значения превышали нормативные значения, при этом ВУП САД было наиболее высоким в 3-й группе, ВУП ДАД - во 2-й группе.

Установлено, что среднесуточные величины ИВ САД у мигрантов 1-й и

2-й групп не превышали референсных значений, а в 3-й группе были повышенными (табл. 2). Среднесуточные величины ИВ ДАД были повышенными среди мигрантов 1-й и 3-й групп. Показатели ИВ САД в дневное и ноч-

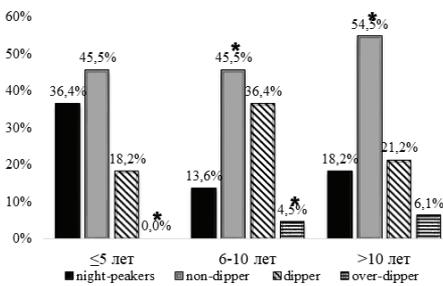
Таблица 2

Сравнительная характеристика суточного профиля АД у обследованных мигрантов с АГ в зависимости от сроков проживания в новых климатических условиях

Показатель	Время проживания после переезда			p	
	≤5 лет (1-я группа)	6-10 лет (2-я группа)	>10 лет (3-я группа)		
Сутки	САД, мм рт.ст.	122,4 [117,0;138,0]	125,0 [119,5;135,0]	131,0 [125,0;142,6]	$p_{1-2}=0,819; p_{1-3}=0,098; p_{2-3}=0,097$
	ДАД, мм рт.ст.	79,0 [73,8;87,0]	76,3 [70,0;87,0]	82,6 [77,0;86,0]	$p_{1-2}=0,606; p_{1-3}=0,440; p_{2-3}=0,232$
	ВСАД (сут), мм рт.ст.	11,1 [11,0;12,8]	12,0 [10,0;15,4]	13,9 [11,0;15,6]	$p_{1-2}=0,954; p_{1-3}=0,238; p_{2-3}=0,260$
	ВДАД (сут), мм рт.ст.	10,3 [8,5;10,9]	10,0 [9,0;12,7]	10,5 [8,9;12,8]	$p_{1-2}=0,834; p_{1-3}=0,507; p_{2-3}=0,810$
	ИВ САД (сут), %	22,0 [7,0;65,0]	25,4 [11,0;59,0]	38,0 [22,0;64,2]	$p_{1-2}=0,924; p_{1-3}=0,416; p_{2-3}=0,239$
	ИВ ДАД (сут), %	38,0 [9,6;50,0]	26,0 [7,0;53,0]	40,0 [23,0;57,5]	$p_{1-2}=0,804; p_{1-3}=0,401; p_{2-3}=0,229$
День	САД (день), мм рт.ст.	129,0 [119,0;137,0]	128,0 [121,2;137,0]	134,0 [127,0;143,0]	$p_{1-2}=0,760; p_{1-3}=0,136; p_{2-3}=0,092$
	ДАД (день), мм рт.ст.	82,0 [75,0;87,0]	80,5 [71,0;87,0]	84,4 [80,0;89,5]	$p_{1-2}=0,731; p_{1-3}=0,343; p_{2-3}=0,183$
	ВСАД (день), мм рт.ст.	12,0 [10,3;13,5]	11,5 [10,0;15,1]	14,0 [12,0;16,3]	$p_{1-2}=0,879; p_{1-3}=0,071; p_{2-3}=0,094$
	ВДАД (день), мм рт.ст.	10,1 [8,1;12,4]	9,8 [8,0;13,0]	11,0 [9,0;14,0]	$p_{1-2}=0,954; p_{1-3}=0,336; p_{2-3}=0,226$
	ИВ САД (день), %	12,8 [0,0;48,0]	19,7 [5,0;65,0]	32,0 [12,0;57,0]	$p_{1-2}=0,492; p_{1-3}=0,184; p_{2-3}=0,419$
	ИВ ДАД (день), %	16,0 [1,7;35,0]	18,3 [4,0;53,0]	25,2 [7,0;48,0]	$p_{1-2}=0,516; p_{1-3}=0,208; p_{2-3}=0,542$
Ночь	САД (ночь), мм рт.ст.	125,0 [112,4;133,0]	121,5 [111,0;129,0]	128,0 [117,0;135,0]	$p_{1-2}=0,606; p_{1-3}=0,489; p_{2-3}=0,144$
	ДАД (ночь), мм рт.ст.	74,8 [66,1;87,0]	72,5 [65,0;79,0]	77,0 [71,0;82,0]	$p_{1-2}=0,445; p_{1-3}=0,776; p_{2-3}=0,128$
	ВСАД (ночь), мм рт.ст.	10,9 [9,7;11,5]	9,0 [8,0;12,5]	12,0 [9,0;14,0]	$p_{1-2}=0,244; p_{1-3}=0,725; p_{2-3}=0,319$
	ВДАД (ночь), мм рт.ст.	8,2 [7,0;11,7]	8,6 [7,0;11,8]	9,3 [7,0;11,0]	$p_{1-2}=0,954; p_{1-3}=0,755; p_{2-3}=0,938$
	ИВ САД (ночь), %	58,0 [15,0;87,0]	36,0 [14,0;53,0]	61,0 [23,0;91,0]	$p_{1-2}=0,423; p_{1-3}=0,588; p_{2-3}=0,077$
	ИВ ДАД (ночь), %	58,2 [24,3;89,0]	33,0 [9,0;80,0]	65,2 [28,0;89,0]	$p_{1-2}=0,222; p_{1-3}=0,850; p_{2-3}=0,084$
СНС САД, %	5,2 [-2,0;9,4]	6,1 [1,7;14,1]	6,0 [1,5;10,0]	$p_{1-2}=0,302; p_{1-3}=0,473; p_{2-3}=0,797$	
СНС ДАД, %	12,5 [1,4;17,8]	12,4 [6,2;15,4]	8,3 [3,3;18,3]	$p_{1-2}=0,620; p_{1-3}=0,860; p_{2-3}=0,542$	
ВУП САД, мм рт.ст.	32,0 [22,0;41,0]	35,0 [26,0;53,0]	40,5 [34,0;56,0]	$p_{1-2}=0,311; p_{1-3}=0,069; p_{2-3}=0,272$	
ВУП ДАД, мм рт.ст.	28,0 [22,2;32,0]	36,0 [24,0;42,5]	31,0 [22,0;43,0]	$p_{1-2}=0,203; p_{1-3}=0,279; p_{2-3}=0,797$	
СУП САД, мм рт.ст./ч	8,0 [3,5;15,0]	11,5 [3,7;15,9]	12,0 [10,0;22,0]	$p_{1-2}=0,588; p_{1-3}=0,157; p_{2-3}=0,276$	
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	5,1 [1,0;9,0]	9,7 [2,0;16,5]	8,0 [5,0;14,0]	$p_{1-2}=0,187; p_{1-3}=0,205; p_{2-3}=0,913$	

ное время соответствовали нормативным значениям во всех трех группах, за исключением значений ИВ дневного САД у мигрантов 3-й группы, где значения превышали нормативные. Что касается показателей ИВ САД и ДАД в ночные часы, то во всех выделенных группах их значения превышали нормативные, а в 1-й и 3-й группах в 2 раза. Различия между группами по всем показателям ИВ не имели статистической значимости.

Проанализирована частота различных вариантов суточного профиля АД в зависимости от сроков проживания после переезда (рис. 2).



**Рис. 2.** Показатели суточного ритма АД у обследованных мигрантов с АГ в зависимости от сроков проживания в новых климатических условиях. \* - различия внутри групп  $p < 0,05$

Во всех трех группах наблюдались изменения суточного профиля АД за счет недостаточного снижения АД в ночные часы – non-dipper, а также наличие в общей структуре суточного профиля от 13,6 до 36,4% пациентов с повышением АД в ночные часы – night-peaker. Изменение суточного профиля АД в 1-й группе было выявлено у 81,8% чел., среди обследованных 2-й группы изменения профиля АД отмечались у 63,6% и в 3-й группе у 78,8% обследованных соответственно ( $p_{1-2}=0,284$ ;  $p_{1-3}=0,678$ ;  $p_{2-3}=0,332$ ;) (рис. 2).

**Заключение.** Согласно результатам проведенного исследования установлено, что у мигрантов отмечались более высокие значения ночного САД, высокие показатели ИВ в дневное вре-

мя, более высокие и превышающие нормативные показатели СУП САД и ДАД, в отличие от жителей г. Красноярска. Мигранты также, наряду с жителями Красноярска, имели высокую частоту суточного профиля «non-dipper». При анализе показателей СМАД среди обследованных мигрантов установлено, что среднесуточные, дневные и ночные показатели САД, ДАД, величины ВУП САД, СУП САД и ДАД, а также ИВ САД были наибольшими у лиц, проживших после переезда >10 лет, и соответствовали повышенным значениям, что может указывать на более тяжелое течение артериальной гипертонии в этой группе. Во всех трех группах наблюдались изменения суточного профиля АД за счет недостаточного снижения АД в ночные часы – non-dipper. Несмотря на то, что среди мигрантов с более длительными сроками проживания после переезда (более 10 лет) отмечалось повышение ряда показателей суточного профиля АД, наибольшее количество лиц с измененным суточным профилем выявлено среди мигрантов со сроком проживания до 5 лет после переезда с Крайнего Севера, что, возможно, связано с усилением процессов адаптации (реадаптации) к новым условиям проживания, обусловленным высоким уровнем невротизации и стресса в этот период.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

- Гапон Л.И. Анализ суточного ритма артериального давления, вариабельности ритма сердца и оценка каротидного атеросклероза у пациентов, страдающих артериальной гипертонией, коренного и пришлого населения, проживающего на территории Ямало-Ненецкого автономного округа / Л.И. Гапон, Т.В. Середа, А.В. Леонтьева // Кардиология. – 2014. – Т. 54, №8. – С. 32-36. <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.8.32-36>
- Запесочная И.Л. Динамика суточного профиля артериального давления при комбинированной терапии амлодипином и валсартаном у жителей Крайнего Севера / И.Л.

Запесочная, А.Г. Автандилов // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 5. – С. 43-49.

3. Поляков В.Я. Региональные особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертонией и их взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / В.Я. Поляков, Ю.А. Николаев, Т.Р. Мацеевская // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – Т. 31, №6. – С. 93-98.

4. Распространенность и лечение артериальной гипертонии в коренной сельской популяции Якутии / А.Н. Романова, Т.М. Климова, А.Г. Егорова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2019. - № 3. – С. 6-9. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2019.67.01>

5. Современный взгляд на проблему артериальной гипертонии в приполярных и арктических регионах. Обзор литературы / В.В. Хаснулин, М.И. Воевода, П.В. Хаснулин, О.Г. Артамонова // Экология человека. – 2016. - № 3. – С. 43-51. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-3-43-51>

6. Софронова С.И. Артериальная гипертония и метаболический синдром у коренных малочисленных народов Севера в Якутии / С.И. Софронова // Экология человека. – 2018. - №1. – С. 14-16. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2018.61.03>

7. Яскевич Р.А. Особенности суточного профиля артериального давления у мигрантов Крайнего Севера старших возрастных групп / Р.А. Яскевич, Э.В. Каспаров // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25, №9-10. – С. 37-39. <https://doi.org/10.26347/1607-2499201909-10037-039>.

8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31(7): 1281-1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>

9. Prevalence of arterial hypertension in the Krasnoyarsk Krai (Siberia, Russia) / I.P. Artyukhov, Y.I. Grinshtein, M.M. Petrova [et al.]. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2017; 17(1):138. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0559-5>

10. Readaptation of patients with arterial hypertension long-term residents of the Far North to new climatic conditions / L.S. Polikarpov, R.A. Yaskevich, E.V. Derevyannich [et al.]. *International Journal of Circumpolar Health.* 2012; 72(S1): 337-339. <https://doi.org/10.3402/ijch.v72i0.22447>

11. Structural changes in myocardium and 24-hour blood pressure profile in subjects with arterial hypertension studies during shift work in Far North / N.P. Shurkevich, A.S. Vetoshkin, L.I. Gaпон, D.G. Gubin. *European Heart Journal.* 2018; 39(S1): 596. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P2853>

## ПИТАНИЕ НА СЕВЕРЕ

И.В. Аверьянова, С.И. Вдовенко

**АНАЛИЗ МАКРО- И МИКРОНУТРИЕНТ-  
НОГО ПРОФИЛЯ РАЦИОНА ПИТАНИЯ  
ЮНОШЕЙ-АБОРИГЕНОВ  
СЕВЕРО-ВОСТОКА РОССИИ**

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.25

УДК 613.2.03

Проведен анализ особенностей рациона питания юношей 17-21 года из числа аборигенного населения Магаданской области и Чукотского автономного округа. Установлены выраженные отклонения от действующих нормативных величин физиологических потребностей организма в макро- и микронутриентах. Показан выраженный дисбаланс пищевого профиля, характеризующийся недостаточным поступлением белков, жиров, эссенциальных микроэлементов и витаминов на фоне сниженной энергетической ценности суточного калоража. Выявлено, что данная дефицитная направленность рациона питания в значительно большей степени характерна для юношей, проживающих в г. Магадане.

**Ключевые слова:** юноши, аборигены, рацион питания, макро-, микронутриентный профиль рациона питания.

Each ecological region has individual characteristics of metabolism particularly because of the indefinite landscape zone that can be inhabited by people of different ethnic and racial origin. The environmental factor of nutrition has a great influence on the metabolism characteristics. What macro- and micronutrients are consumed with food becomes a prognostic sign of the development of alimentary-dependent deviations that directly affect functional parameters of the body systems. The diet of 17-21 year old male indigenous residents of Magadan region (n = 38) and Chukotka Autonomous District (n = 52) has been analyzed. All the examinees were full-time students having similar living conditions. The ASPON-Nutrition program (Russia) was used to evaluate the young subjects' nutritional profiles by analyzing their daily diets. The studied parameters were proteins, fats, carbohydrates, fiber, vitamins, and macro- and microelements. In addition, the energy value of the daily diet was assessed in kcal / day. Larger deviations from the current normative values of the body physiological needs in macro- and micronutrients have been found. The nutritional imbalance characterized by insufficient intake of proteins, fats, essential trace elements, and vitamins against the background of reduced energy value of daily calorie content has been shown. The revealed deficiency is much more typical at young men living in the city of Magadan. In general, the multilateral imbalance established in the diet of young indigenes indicates a violation of the basic principles of healthy eating (satisfying energy needs, balancing proteins, fats, carbohydrates) and can be associated with avoiding the traditional type of the diet by the indigenous population and turning to the classical Caucasian one which does not provide all the needs of the body of this ethnicity.

**Keywords:** young men, indigenes, diet, macro-, micronutrient diet profile.

**Введение.** Продукты питания в отличие от всех абиотических факторов, постоянно воздействующих на человека, трансформируются в организме во внутренний фактор, являющийся источником энергии и пластического материала для построения клеток [1]. Питание как экологический фактор оказывает определяющее влияние на характеристики обмена веществ [8]. То, какие макро- и микронутриенты попадают в организм с пищей, становится прогностическим признаком развития алиментарно-зависимых отклонений, непосредственно влияющих на функциональные показатели систем организма [15].

Известно, что для учащейся молодежи характерен особый паттерн пищевого поведения, который характеризуется нерациональным, однообразным питанием с доминированием углеводистой пищи [16], что может

приводить к недостаточности и несбалансированности пищевого статуса [18]. Данный рацион питания, разбалансированный по потреблению макро- и микронутриентов, представляет собой очень важную составляющую в этиологии сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, а также ожирения [19].

Очевидно, что даже в рамках одного экологического региона существуют индивидуальные особенности метаболизма, в том числе потому, что рассматриваемая ландшафтная зона может быть населена людьми различной этнической и расовой принадлежности [14]. В связи с этим целью наших исследований явилось выявление региональных особенностей макро- и микронутриентного состава рациона питания юношей – уроженцев Северо-Востока России из числа аборигенов.

**Материал и методы исследования.** Оценка рациона питания была проведена у юношей из числа аборигенного населения г. Магадана (n = 38) и представителей Чукотского автономного округа (ЧАО) (n = 52) в возрасте от 17 до 21 года, являющихся студентами очной формы обучения и имеющих сходные условия жизни. У юношей

проводили оценку пищевого профиля путем анализа суточных рационов с использованием программы «АСПОН-питание» (Россия). Анализировался макро- и микронутриентный профиль рациона питания – белки, жиры, углеводы, клетчатка, витамины, а также макро- и микроэлементы. Кроме того, проводилась оценка энергетической ценности суточного рациона питания, ккал/сут.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации (2008). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом медико-биологических исследований при СВНЦ ДВО РАН (№ 004/013 от 10.12.2013). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Полученные результаты подвергались статистической обработке с применением пакета прикладных программ «Statistica 7.0» Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро-Уилка. Результаты параметрических методов обработки представлены в виде среднего значения (M) и ошибки средней арифметической ( $\pm m$ ). Статистическая

значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Критический уровень значимости ( $p$ ) в работе принимался равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** В табл. 1 представлены показатели макронутриентного состава рациона питания у юношей из числа аборигенов, проживающих в г. Магадане и Чукотском автономном округе. Известно, что белки играют центральную роль в биологических системах, определяя пластическую функцию клеточных и внеклеточных структур [24]. Следует учесть, что для обеспечения нормальной жизнедеятельности на Севере в пище должно содержаться не менее 140 г белка в сутки [9]. Обнаруженное в наших исследованиях содержание белка в суточном рационе питания юношей составило не более 112,1±9,9 г. При этом у юношей г. Магадана наблюдалось значимо меньшее содержание белков в рационе, чем у юношей ЧАО ( $p<0.001$ ). Такая же картина была отмечена для липидов – доступность жиров животного и растительного происхождения была наименьшей у лиц из числа аборигенов – жителей г. Магадана. Обращает на себя внимание низкий уровень полиненасыщенных жирных кислот, представляющих собой важнейшие нутриенты, недостаток которых может приводить к существенным последствиям, в частности к сдвигу липидного спектра крови – повышению уровня общего холестерина, триглицеридов и атерогенных фракций липопротеидов [11]. Необходимо отметить, что статистически значимого отличия по углеводам, являющимся

основным поставщиком энергии в организм, обнаружено не было.

Белково-липидный тип питания аборигенного населения, который складывался по мере освоения человеком Арктики, являлся естественной основой для достаточно быстрого приспособления этноса к холодному климату [10, 12]. По мнению исследователей, тип питания аборигенов, ориентированный на высокое потребление белка и животных жиров, является единственно возможным для поддержания энергетического баланса организма в условиях Севера даже при низком содержании углеводов в пище [22].

Ранее проведенные исследования особенностей питания аборигенов Европейского и Крайнего Севера показали практически полное отсутствие традиционных национальных блюд в рационе питания молодого населения указанных регионов [4, 5]. Полученные нами данные также могут указывать на переход от традиционного белково-липидного к урбанизированному типу питания молодых представителей аборигенного населения Северо-Востока России, более выраженный у юношей – жителей Магаданской области, что в перспективе может приводить к существенным метаболическим нарушениям, значительно ухудшающим здоровье и снижающим качество жизни аборигенного населения Северо-Востока России [13].

Необходимо особо выделить практически полное отсутствие в рационе питания клетчатки (причем как у жителей г. Магадана, так и у юношей из ЧАО), недостаточный уровень потребления которой рассматривается

как фактор риска развития ряда инфекционных заболеваний [7]. Данный факт может указывать на низкое разнообразие потребляемых пищевых продуктов и может быть связан с высокой стоимостью ряда из них, особенно свежих овощей и фруктов.

Анализ макро- и микроэлементного состава рациона питания юношей представлен в табл. 2. Видно, что лишь по меди и никелю не было зафиксировано статистически значимых различий. Значения марганца и фтора были выше у юношей из г. Магадана. Показатели всех остальных 12 макро- и микроэлементов были значимо выше у жителей ЧАО, причем в ряде случаев данный межгрупповой рост имел кратные значения. Так, кальций, являющийся необходимым элементом поддержания оптимального уровня минерализации костей [6], в рационе магаданцев встречался почти в два раза реже, чем у жителей Чукотки (355,5 мг против 670,7 мг,  $p<0.001$ ). Уровень калия и натрия, представляющих собой наиболее важнейшие внутри- и межклеточные катионы и играющие ключевую роль в поддержании стабильного объема клеток [21], также был ниже в группе юношей-магаданцев ( $p<0.001$ ). Более выраженный избыток у юношей из ЧАО имел хлор, регулирующий (наряду с кальцием и натрием) водно-электролитный баланс в организме и имеющий ведущее значение в развитии нервно-импульсного торможения, его поступление с пищей превышало нормативные величины практически у всех обследованных и было в 4,5 раза выше, чем у магаданцев ( $p<0.001$ ).

Отдельно следует отметить значительный дефицит поступления в организм магаданцев йода. По всей вероятности, столь низкое поступление с пищей этого важного микроэлемента, связано с уменьшением доли морепродуктов в рационе питания, прежде всего рыбы. Обращает на себя внимание также выраженный дефицит селена, который является кофактором для йода, в связи с чем играет определенную роль в оптимальном функционировании щитовидной железы [17].

В табл. 3 представлены данные о витаминном профиле в рационе питания обследованных юношей. Витамины являются одними из важнейших микронутриентов, которые играют ключевую роль во многих биохимических реакциях, определяющих функциональное состояние клеток [23]. Можно констатировать существенные отличия практически по всем показателям. Следует отметить, что почти все мак-

Таблица 1

Показатели макронутриентного состава рациона питания у юношей-аборигенов Магаданской области и ЧАО

Изучаемый показатель	Изучаемая группа		Уровень значимости различий между группами
	аборигены г. Магадан (n=38)	аборигены Чукотки (n=52)	
Белки, г	74,2±1,9	112,1±9,9	$p<0,001$
Жиры, г	35,2±1,6	58,7±4,6	$p<0,001$
Арахидоновая кислота, г	0,3±0,0	0,5±0,0	$p<0,001$
Докозагексаеновая кислота, г	0,04±0,01	2,36±1,75	$p<0,001$
Линолевая кислота, г	8,9±0,5	8,5±1,3	$p=0,79$
Линоленовая кислота, г	0,22±0,01	0,31±0,04	$p<0,05$
Углеводы, г	327,2±8,2	351,0±14,6	$p=0,15$
Клетчатка, г	3,9±0,2	6,1±0,8	$p<0,01$
Энергетическая ценность, ккал	2310,5±44,3	2807,2±89,1	$p<0,001$

Примечание. В табл. 1-3 значимость различий между группами указана при  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ,

Таблица 2

## Показатели микроэлементного профиля рациона питания у юношей-аборигенов Магаданской области и ЧАО

Изучаемый показатель	Изучаемая группа		Уровень значимости различий между группами
	аборигены г. Магадан (n=38)	аборигены Чукотки (n=52)	
Железо, мг	14,9±0,5	24,1±4,5	p<0,05
Калий, мг	2013±82,2	3346,4±142,4	p<0,001
Кальций, мг	355,5±19,0	670,7±58,0	p<0,001
Магний, мг	278,9±13,4	340,8±27,0	p<0,05
Марганец, мг	4,1±0,2	3,3±0,2	p<0,05
Натрий, мг	1433,4±89,8	4274,7±240,8	p<0,001
Фосфор, мг	1043,8±29,9	1542,7±114,5	p<0,001
Фтор, мг	22,3±4,9	10,8±1,9	p<0,05
Хлор, мг	1342,3±84,1	6213,7±396,8	p<0,001
Цинк, мг	9,5±0,4	12,5±0,6	p<0,001
Йод, мкг	45,4±2,9	116,2±9,6	p<0,001
Кобальт, мкг	22,8±1,1	51,2±4,1	p<0,001
Медь, мкг	1900±70	5145±2640	p=0,22
Молибден, мкг	74,1±3	87,7±4,0	p<0,05
Никель, мкг	47,1±3,5	49,1±6,3	p=0,77
Селен, мкг	21,1±1,9	28,7±2,9	p<0,05
Хром, мкг	46,6±2,9	146,0±13	p<0,001

симальные значения были установлены для жителей ЧАО. Лишь уровень витамина С имел тенденцию к повышению у жителей г. Магадана (61,9 мг), но данное отклонение не имело статистически значимого различия. При этом у юношей-аборигенов г. Магадана были зафиксированы минимальные значения по всем водорастворимым и по трем жирорастворимым витаминам – А, D и К (p<0,01 – p<0,001). Известно, что практически все витамины из

группы водорастворимых, в отличие от жирорастворимых, не могут накапливаться в организме, поэтому их недостаточное ежедневное поступление с пищей ведет к дезорганизации окислительно-восстановительных процессов и нарушению в работе функциональных систем организма [3]. Дефицит витаминов является одной из причин нарушения обмена веществ, снижения физической и умственной активности, быстрой утомляемости [2]. При этом

Таблица 3

## Витаминный профиль рациона питания у юношей-аборигенов Магаданской области и ЧАО

Изучаемый показатель	Изучаемая группа		Уровень значимости различий между группами
	аборигены г. Магадан (n = 38)	аборигены Чукотки (n = 52)	
Биотин, мкг	29,3±2,1	42,5±6,5	p<0,05
Витамин В1, мг	0,82±0,03	8,59±4,27	p<0,05
Витамин В12, мкг	2,9±0,1	17,1±4,0	p<0,01
Витамин В6, мг	1,5±0,0	2,5±0,1	p<0,01
Витамин С, мг	61,9±9,5	55,8±14,5	p=0,72
Витамин D, мкг	5,5±0,8	21,5±2,8	p<0,001
Витамин Е, мг	15,7±0,7	17,2±1,4	p=0,35
Витамин РР, мг	12,4±0,4	17,9±1,0	p<0,001
Витамин А, мкг	359,8±28,0	870,25±80,2	p<0,01
Витамин В2, мг	0,76±0,04	1,38±0,13	p<0,001
Витамин К, мкг	13,3±2,2	49,1±5,7	p<0,001
Пантотеновая кислота, мг	3,1±0,1	5,5±0,5	p<0,001
Фолацин, мкг	102,2±3,4	174,8±17,9	p<0,001

даже идеально составленный рацион питания взрослого, рассчитанный на 2500 ккал в день, дефицитен по большинству витаминов, по крайней мере, на 20 % [20]. В наших исследованиях энергетическая ценность суточного рациона питания магаданцев не достигала данной величины (и была значимо ниже, чем у жителей г. Анадыря), что еще раз указывает на выраженную обедненность витаминного профиля, характерную для лиц, проживающих в г. Магадане (табл. 1).

**Закключение.** Проведенные исследования позволили установить, что рацион питания молодых жителей Северо-Востока России характеризуется выраженными отклонениями от действующих нормативных величин физиологических потребностей организма в макро- и микронутриентах. Фактическое питание молодых жителей из числа аборигенного населения Магаданской области и Чукотского автономного округа характеризуется низкой долей белков и жиров, явным недостатком полиненасыщенных жирных кислот, а также полным отсутствием потребления клетчатки на фоне относительно высокой доли углеводов. Следует отметить сниженную энергетическую ценность суточного калоража, необходимого юношам данной возрастной группы, ведущим активный образ жизни. Макро- и микроэлементный профиль питания также характеризовался очевидной дефицитной направленностью основных эссенциальных элементов в рационе питания, а также недостаточностью витаминного состава потребляемых пищевых продуктов. Указанные отклонения были в гораздо большей степени выражены и усугублялись у юношей-аборигенов, проживающих в Магаданской области.

В целом установленный многосторонний дисбаланс рациона питания юношей-аборигенов свидетельствует о нарушении основных принципов здорового питания (удовлетворение энергетических потребностей, сбалансированность по белкам, жирам, углеводам) и может быть связан с уходом аборигенного населения от традиционного типа питания к классическому европеоидному, не обеспечивающему в полной степени всех потребностей организма лиц данной этнической принадлежности.

## Литература

1. Боровик Т.Э. Сбалансированное питание детей – основа здорового образа жизни / Т.Э. Боровик, Н.Н. Семенова, Т.Н. Степанова

- ва // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 82-87. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15204028>
- Borovik T.Je. Balanced nutrition of children – the basis of a healthy lifestyle / T.Je. Borovik, N.N. Semenova, T.N. Stepanova // *Pediatric pharmacology*. – 2010. – Vol. 7, № 3. – P. 82-87.
2. Выбираем витамины / О.В. Иозефович, А.А. Рулева, С.М. Харит [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 172-176. <https://elibrary.ru/item.asp?id=13074519>
- Choosing Vitamins / O.V. Yozefovich, A.A. Ruleva, S.M. Kharit [i dr.] // *Current Pediatrics*. – 2010. – Vol. 9, № 1. – P. 172-176.
3. Громова О.А. Витаминдефициты у детей в осенний период / О.А. Громова, В.Г. Ребров // *Вопросы современной педиатрии*. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 111-114. <https://elibrary.ru/item.asp?id=12980207>
- Gromova O.A. Vitamins' Deficiency in Children During Autumn / O.A. Gromova, V.G. Rebrov // *Current Pediatrics*. – 2009. – Vol. 8, № 5. – P. 111-114.
4. Иванова Г.В. Экологические особенности питания коренного детского населения Крайнего Севера / Г.В. Иванова // *Экология человека*. – 2006. – № 8. – С. 9-11. <https://elibrary.ru/item.asp?id=9202471>
- Ivanova G.V. Ecological Features of Indigenous Children's Nutrition in Far North / G.V. Ivanova // *Human Ecology*. – 2006. – № 8. – P. 9-11.
5. Василькова Т.Н. Коренные малочисленные народы и промышленное развитие Арктики (этнологический мониторинг в Ямало-Ненецком автономном округе) / Т.Н. Василькова, А.В. Евай, Е.П. Мартынова [и др.]. – М.: Шадринск. Изд-во ОГУП «Шадринский Дом Печати», 2011. – 268 с.
- Vasil'kova T.N. Indigenous peoples and industrial development of the Arctic (ethnological monitoring in the Yamalo-Nenets Autonomous district) / T.N. Vasil'kova, A.V. Evaj, E.P. Martynova [et al.]. – Moscow-Shadrinsk: Shadrinskij Dom Pechati, 2011. – 268 p.
6. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432-08. – М., 2008. – 41 с.
- Norms of physiological requirements for energy and food substrates in different cohorts of population of the Russian Federation. Methodical Recommendations. МР 2.3.1.2432-08. – Moscow, 2008. – 41 p.
7. Обогащение продуктов пищевыми волокнами – основа сбалансированного питания / А.Е. Куцова, С.В. Куцов, С.В. Шахов [и др.] // *Международ. науч. вестн. (Вестник Объединения православных ученых)*. – 2015. – № 3 (7). – С. 49-52. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26560620>
- Enrichment of Food Products with Fibers – the Basis of a Balanced Diet / A.E. Kucova, S.V. Kucov, S.V. Shahov [et al.] // *International scientific Bulletin (Journal of the Association of Orthodox scientists)*. – 2015. – № 3 (7). – P. 49-52.
8. Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы при- полярной медицины (методологические аспекты адаптации) / Л.Е. Панин // *Бюл. СО РАМН*. – 2010. – № 30 (3). – С. 6-11. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15112226>
- Panin L.E. Homeostasis and Problems of Circumpolar Health (Methodological Aspects of Adaptation) // L.E. Panin // *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. – 2010. – № 30 (3). – P. 6-11.
9. Панин Л.Е. Уточнение физиологических норм в пищевых веществах и энергии для различных климатических зон Востока СССР. Медико-биологические аспекты продовольственной программы на Востоке СССР / Л.Е. Панин, П.Д. Березовиков, Т.И. Андроннова. – Новосибирск, 1983. – С. 3-53.
- Panin L.E. Specification of physiological norms in nutrition substrates and energy for different climatic areas of East USSR. Medical and Biological Aspects of Food Program in East USSR / L.E. Panin, P.D. Berezovikov, T.I. Andronova. – Novosibirsk, 1983. – P. 3-53.
10. Плахотская Ж.В. Параметры здоровья коренного населения Арктики в контексте изменения рациона питания / Ж.В. Плахотская, А.И. Андриянов, В.П. Андреев // *Вестн. Российской воен.-мед. акад.* – 2018. – № S1. – С. 147-150. <https://elibrary.ru/item.asp?id=39152725>
- Plahotskaja Zh.V. The health parameters of the indigenous people of the Arctic in the context of changing diets / Zh.V. Plahotskaja, A.I. Andriyanov, V.P. Andreev // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. – 2018. – Vol. S1. – P. 147-150.
11. Пристром М.С. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: механизмы действия, доказательства пользы и новые перспективы применения в клинической практике / М.С. Пристром, И.И. Семененко, Ю.А. Олихвер // *Международ. обзоры: клинич. практика и здоровье*. – 2017. – № 2. – С. 75-85. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29371911>
- Pristrom M.S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: mechanisms of action, evidence of benefits and new prospects for use in clinical practice / M.S. Pristrom, I.I. Semenenko, Yu.A. Olikhver // *International reviews: clinical practice and health*. – 2017. – Vol. 2. – P. 75-85.
12. Сафонова С.Л. Проблемы рационального питания и витаминной обеспеченности населения Севера / С.Л. Сафонова, Д.Г. Тихонов // *Вопросы рациональн. питания и витамин. обеспеченности в условиях Севера: сб. науч. тр. – Якутск, 1989. – С. 17-25.*
- Safonova S.L. Problems of rational nutrition and vitamin supply in the population of the North / S.L. Safonova, D.G. Tikhonov // *Questions of Rational Nutrition and Vitamin Supply in the North: Collection of Scientific Papers. – Yakutsk, 1989. – P. 17-25.*
13. Ткачев А.В. Особенности здоровья человека на Севере / А.В. Ткачев, Л.К. Добродеева, Ф.А. Бичкаева // *Север как объект комплексн. региональн. исслед. – Сыктывкар, 2005. – С. 151–176.*
- Tkachev A.V. Features of human health in the North / A.V. Tkachev, L.K. Dobrodeeva, F.A. Bichkaeva // *The North as an object of comprehensive regional research. – Syktyvkar, 2005. – P. 151-176.*
14. Чанчаева Е.А. Биомехические показатели крови коренных жителей низкогорья и среднегорья горного Алтая разных национальностей в связи с особенностями питания / Е.А. Чанчаева, Р.И. Айзман // *Бюл. Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2011. – Т. 31, № 6. – С. 146-153. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17303491>
- Chanchaeva E.A. Biochemical indicators of blood of indigenous people of different nationalities in the low and high mountains of the Altai in connection with the nutrition profiles / E.A. Chanchaeva, R.I. Ajzman // *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. – 2011. – Vol. 31, № 6. – P. 146-153.
15. Шарафетдинов Х.Х. Стратегия диетологической помощи / Х.Х. Шарафетдинов // *Практич. диетология*. – 2016. – № 1 (17). – С. 14-19.
- Sharafetdinov H.H. Dietetic care strategy / H.H. Sharafetdinov // *Practical dietetics*. – 2016. – № 1 (17). – P. 14-19.
16. Arnett J.J. Emerging adulthood. A theory of development from the late teens through the twenties / J.J. Arnett // *Am Psychol*. – 2000. – № 55 (5). – P. 469-480. DOI: 10.1037/0003-066X.55.5.469
17. Duntas L.H. Effects of six-month treatment selenium in patients with autoimmune thyroiditis / L.H. Duntas, E. Mantzou, D.A. Koutras // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148. – P. 389-393. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480389>
18. Racette S.B. Changes in weight and health behaviors from freshman through senior year of college / S.B. Racette, S.S. Deusinger, M.J. Strube [et al.] // *J Nutr Educ Behav*. – 2008. – Vol. 40, 1. – P. 39-42. <https://doi.org/10.1016/j.jneb.2007.01.001>
19. Kolarzyk E. The protein participation in daily diet and nutritional status of medical students in Kraków / E. Kolarzyk, A. Ostachowska-Gasior, A. Skop // *Annales Academiae Medicae Bialostocensis*. – 2005. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. 39-41.
20. Mareschi J.P. Caloric value of food and coverage of the recommended nutritional intake of vitamins in the adult human. Principle foods containing vitamins / J.P. Mareschi, F. Cousin, B. Villeon de la [et al.] // *Ann Nutr Metab*. – 1984. – Vol. 28, № 1. – P. 11-23. DOI: 10.1159/000176777
21. Michell A.R. Sodium: Physiology // *Encyclopedia of Human Nutrition*. / A.R. Michell. – 3th ed. – London, 2013. – P. 200-203. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375083-9.00251-8>
22. Nayha S. Cardiovascular risk factor patterns and their association with diet in Saami and Finnish reindeer herders / S. Nayha, K. Sikkila, J. Hassi // *Arctic med. Res.* – 1994. – № 53, Suppl. 2. – P. 301-304.
23. Shergill-Bonner R. Micronutrients / R. Shergill-Bonner // *Paediatrics and Child Health*. – 2017. – Vol. 27, 1. 8. – P. 357-362. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2017.04.002>
24. Tahergorabi R. Proteins, Peptides, and Amino Acids / R. Tahergorabi, S.V. Hosseini // *Nutraceutical and Functional Food Components*. Chapter 2. – Chania: Academic Press, 2017. – P. 15-38. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805257-0.00002-8>

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2020.72.26

УДК 616.853-079.4:577.214.5

М.Р. Сапронова, К.Д. Яковлева, А.А. Усольцева,  
Ю.С. Панина, С.Н. Зобова, Д.В. Дмитренко

## БИОМАРКЕРЫ ЭПИЛЕПСИИ: микроРНК

В обзоре литературы рассматривается использование микроРНК как возможного биомаркера эпилепсии.

Представленные исследования показали, что микроРНК могут быть вовлечены в процесс эпилептогенеза путем регулирования воспалительного ответа, апоптоза нейронов и факторов транскрипции, участвующих в дифференцировке клеток. Биологические жидкости (кровь и ликвор) пациентов с эпилепсией показали различия в количестве циркулирующих микроРНК, что, возможно, позволит в дальнейшем использовать микроРНК как диагностический биомаркер. Последние открытия обеспечивают богатый источник новых мишеней микроРНК, но остаются существенные проблемы изучения их роли в патогенезе и возможности применения их роли в клинической практике.

**Ключевые слова:** эпилепсия, эпилептические приступы, биомаркер, микроРНК, эпилептогенез.

This article considers the use of microRNAs as a possible biomarker of epilepsy.

The presented studies have shown that microRNAs can be involved in the process of epileptogenesis by regulating the inflammatory response, apoptosis of neurons, and transcription factors involved in cell differentiation. Biological fluids (blood and CSF) of patients with epilepsy showed differences in the number of circulating microRNAs, which may allow further use of microRNAs as a diagnostic biomarker. Recent discoveries provide the sufficient source of new microRNA targets, but there are still significant problems of studying their role in pathogenesis and the possibility of their application in clinical practice.

**Keywords:** epilepsy, epileptic seizures, biomarker, microRNA, epileptogenesis.

**Введение.** Эпилепсия – это хроническое неврологическое заболевание, которое характеризуется наличием повторяющихся приступов, являющихся следствием патологического синхронного возбуждения нейронов головного мозга [26]. Диагноз эпилепсия устанавливается на основании клинической картины заболевания, данных электроэнцефалограммы (ЭЭГ), а также данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В ряде случаев уточнение характера приступов и, как следствие, выбор актуальной терапии для пациента является непростой задачей.

В настоящее время недостаточно убедительных доказательств, показывающих, что противоэпилептические препараты влияют на процесс эпилептогенеза. Биомаркеры эпилептогенеза для предотвращения развития заболевания и оценки эффективности терапии, позволяющие прогнозировать ответ на противоэпилептические

препараты, отсутствуют. На сегодняшний день существует большая потребность в поиске новых биомаркеров эпилептического приступа, эпилептического статуса, а также маркеров эпилептогенеза [25]. В этом аспекте молекулярные биомаркеры особенно привлекательны, поскольку их определение возможно с использованием минимально инвазивных методов с исследованием биожидкостей, таких как кровь [9].

Использование профилирования экспрессии генов, начавшееся в начале 2000-х гг., дало исследователям более полное понимание масштаба изменений в головном мозге пациента с эпилепсией [1, 49]. На сегодняшний день изучен ряд молекул, включая белки и рибонуклеиновые кислоты (РНК), но большинство из них не обладают специфичностью и чувствительностью [47]. Около 10 лет назад были опубликованы результаты исследований, которые показали изменения уровня микроРНК в крови после эпилептического приступа у крыс [13].

**МикроРНК: дефиниция и механизм действия.** О существовании микроРНК впервые сообщили в 1993 г. Виктор Амброс и Гэри Рувкун [34, 58]. В настоящее время микроРНК признаны в качестве главных регуляторов стабильности трансляции матричной РНК (мРНК) [20].

МикроРНК – это класс коротких (или малых) некодирующих РНК, которые регулируют уровень экспрессии генов, влияя на стабильность мРНК. Этот процесс организуется путем связывания специфических микроРНК с комплементарными последовательностями некодирующей части мРНК (англ.

3'-untranslated region, 3'-UTR). Было показано, что синтез около 60% всех человеческих белков регулируется посредством молекул микроРНК [13].

Синтез микроРНК происходит в ядре путем транскрипции кодирующего её гена. Попадая в цитоплазму клетки и достигая своего функционального состояния, молекула микроРНК способна связываться с молекулой матричной (мРНК), ингибируя последующую трансляцию белка этой мРНК. Напомним, что мРНК, попадая в рибосому, является матрицей, на основе которой с помощью транспортных РНК синтезируется белок [4, 5, 19, 56].

**Роль микроРНК в развитии эпилепсии.** 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 взаимосвязь экспрессии микроРНК с эпилепсией [24, 39, 55]. Первое исследование микроРНК при эпилепсии человека было опубликовано в 2010 г. и сообщило об увеличении гиппокампальных уровней микроРНК-146а, связанной с контролем воспалительных реакций [29].

Недавно было предложено потенциальное использование микроРНК в клиническом применении с использованием агонистов или ингибиторных последовательностей микроРНК в качестве возможных терапевтических молекул при эпилепсии [2, 14, 21]. Измененные профили микроРНК в биологических жидкостях могут быть полезными биомаркерами эпилептогенеза [40].

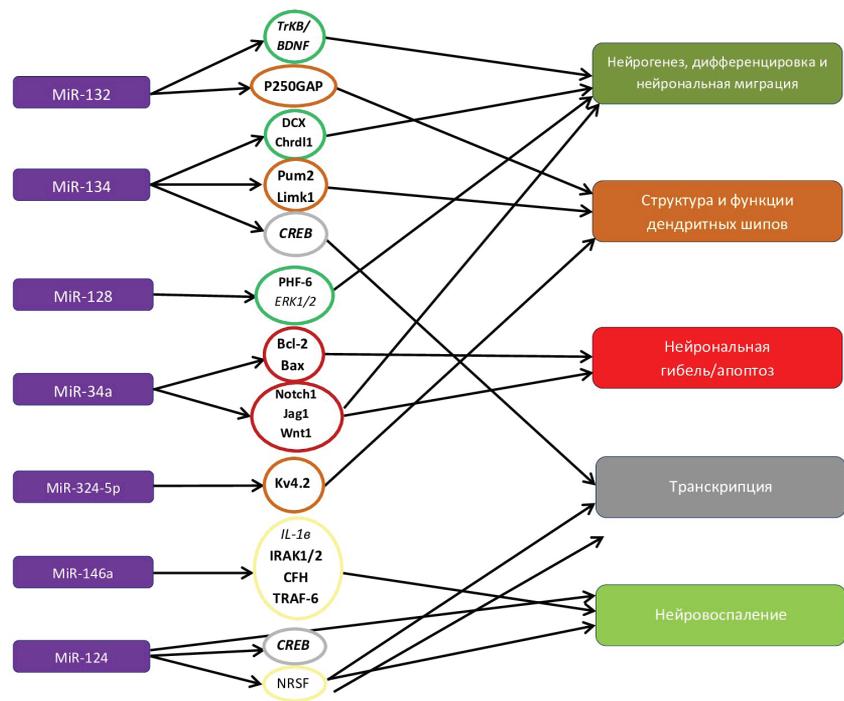
ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России: САПРОНОВА Маргарита Рафаильевна – к.м.н., доцент ИПО, sapronova.mr@yandex.ru, ЯКОВЛЕВА Кристина Дмитриевна – аспирант, kris\_995@mail.ru, УСОЛЬЦЕВА Анна Александровна – клинический ординатор, лаборант, a.usoltseva@list.ru, ПАНИНА Юлия Сергеевна – н.с., mrs.yulianina@mail.ru, ДМИТРЕНКО Диана Викторовна – д.м.н., зав. кафедрой, mart2802@yandex.ru; ЗОБОВА Светлана Николаевна – к.м.н., н.с. ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», snzobova80@gmail.com.

**Контроль экспрессии микроРНК при эпилепсии.** Как именно происходит нарушение экспрессии микроРНК у пациентов с эпилепсией, до сих пор изучено недостаточно. Обсуждается прямая и косвенная дисрегуляция микроРНК [18].

Важными регуляторами экспрессии микроРНК при эпилепсии могут быть эпигенетические механизмы. Эпигенетические процессы включают в себя метилирование ДНК и модификацию белков гистонов. Повышенное метилирование ДНК, как правило, способствует уплотнению хроматина и снижению транскрипции генов на этих участках. Так, у крыс после эпилептического приступа, индуцированного каиновой кислотой, снижается ацетилирование гистонов локуса гена микроРНК-124. Этот эпигенетический механизм подавления экспрессии может объяснять снижение уровня микроРНК-124 в гиппокампе [17]. Геномный анализ метилирования ДНК в ткани гиппокампа у пациентов с височной эпилепсией выявил различия в состоянии метилирования нескольких генов микроРНК. Обнаружены обратные корреляции между статусом метилирования и экспрессией микроРНК в образцах гиппокампа [37].

Мутации в генах микроРНК также могут влиять на риск развития эпилепсии. Сообщалось о ряде исследований ассоциации генов-кандидатов [7, 42]. Однонуклеотидные варианты генов, кодирующие микроРНК, могут влиять на функцию микроРНК одним из следующих способов: изменение первичной транскрипции микроРНК, процессинг первичной микроРНК (pri-miRNA) и предшественника микроРНК (pre-miRNA) и через их влияние на модуляцию взаимодействия микроРНК – мРНК [8, 10]. Показано изменение глобальных профилей экспрессии микроРНК на различных животных моделях эпилепсии [27]. Специфические микроРНК в ткани головного мозга были связаны с вызванной судорогами гибелью нейронов или нейропротекцией [28]. Но до сих пор не найдено убедительных доказательств того, что генетические формы эпилепсии вызваны мутациями или однонуклеотидными вариантами генов, кодирующих микроРНК (рис. 1).

На рис. 1 показаны потенциальные эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК, изменения гистонов, транскрипционный контроль на основе РНК и активность считывания бродомена, которые могут изменять профиль экспрессии клеточных генов



**Рис. 1.** Целевые подходы к открытию эпигенетических ингибиторов при эпилепсии

и, таким образом, способствовать ингибированию прогрессирования эпилептогенеза [35].

Консорциум EpiRNA изучает роль изменений в генах, кодирующих микроРНК, при эпилепсии. В проекте группа пациентов с эпилепсией сравнивается со здоровыми лицами из группы контроля. Стратегия секвенирования фокусируется на тех геномных областях, изменения в которых наиболее вероятно вызывают эпилепсию. Изменения, затрагивающие микроРНК, анализируются вместе со всем подмножеством их прогнозируемых мишеней в виде мРНК [59]. Эти микроРНК в большинстве случаев экспрессируются в гиппокампе мозга человека [33], что наиболее вероятно способствует развитию эпилепсии. Таким образом, проводится поиск и отбор возможных микроРНК-мишеней, роль которых была подтверждена в функциональных исследованиях [60]. Ожидается, что стратегия секвенирования EpiRNA выделит области генома, кодирующие микроРНК, вариации в которых способствуют развитию эпилепсии [15].

Вместе с тем, экспериментальная и человеческая эпилепсия связаны с общесетевыми изменениями уровней транскриптов, кодирующих белки, и aberrантной продукцией белков, что приводит к значительному подавлению транскрипции. Таким образом, вероятно, судороги будут повышать уровни микроРНК, что впоследствии приведет

к снижению количества мРНК генов, кодирующих белок. Показано, что эпилептические приступы увеличивают уровни 28 микроРНК в субполе CA3 гиппокампа мыши [45]. Для некоторых связанных с эпилепсией микроРНК, таких как микроРНК-134, известны транскрипционные механизмы. Белок Mef2 активируется нейронно с активностью и стимулирует экспрессию микроРНК-134 в нейронах [31].

Однако не все так просто, доказано, что одна молекула микроРНК может иметь десятки мишеней, регулирующих несколько генов одного патогенетического пути или отдельные гены, относящиеся к разным патогенетическим путям, что позволяет воздействовать на разных уровнях патологического процесса [60].

**МикроРНК и их мишени в эпилептогенезе.** Исследования показали, что микроРНК могут быть вовлечены в процесс эпилептогенеза путем регулирования воспалительного ответа, апоптоза нейронов и факторов транскрипции, участвующих в дифференцировке клеток [38, 46]. Роль различных микроРНК в эпилептогенезе представлена на рис. 2 и 3.

Ранние функциональные исследования связывали влияние микроРНК на развитие эпилептических приступов с нейровоспалением и изменениями в микроструктуре нейронов. Например, дисрегуляция микроРНК-134 изменяла количество и объем дендритных шипов на возбуждающих нейронах,



включая let-7i. По-видимому, лигандом для TLR4 является белок HMGB1, который, как считается, высвобождается из поврежденных нейронов при стимуляции судорог. Таким образом, РНК-чувствительные TLR экспрессируются в мозге как в глии, так и в нейронах. Экспрессируемая в мозге микроРНК let-7b может активировать TLR-7, чтобы способствовать гибели нейронов. Доказательства того, что это релевантный механизм *in vivo*, были представлены в интратекальной модели нейродегенерации [15].

Также показано, что интерлейкин 1 $\beta$  регулирует экспрессию микроРНК -146a в культурах астроцитов человека. Существует предположение, что иммунная система не только регулируется микроРНК, но и сама может регулировать микроРНК [23]. Выявлено, что в нормальном мозге микроРНК-146a экспрессируется нейронами, а не глией. После эпилептического статуса гиппокампальные уровни микроРНК-146a были повышены как у крыс разного возраста, так и в резецированном гиппокампе у взрослых и детей с фармакорезистентной височной эпилепсией. Повышенный уровень микроРНК-146a присутствовал в нейронах и астроцитах, но не микроглии, что указывает на специфичность типов клеток, продуцирующих данную микроРНК. Однако в данных исследованиях участвовали пациенты со склерозом гиппокампа, поэтому неясно, увеличивается ли микроРНК-146a при эпилепсии без данной патологии. Механизм увеличения уровня микроРНК может осуществляться через IL-1, тогда как TNF $\alpha$  не стимулирует экспрессию микроРНК-146a [56].

Вместе с тем, показано, что микроРНК-15b-5p специфически активируется в ликворе пациентов с болезнью Альцгеймера [11]. При эпилепсии было обнаружено, что данная микроРНК подавляется, что предполагает возможную потерю контроля над ферментом ASM и приводит к превращению сфингомиелина в провоспалительный и проапоптотический церамид [57]. Также в исследованиях показано, что микроРНК-106b при эпилепсии вовлечен в AD-ассоциированное воспаление [22], а микроРНК-451 участвует в поддержании воспалительного статуса при нескольких патологиях головного мозга. Кроме того, в некоторых работах описана активация микроРНК-451 при височной эпилепсии [32] и его связь с воспалением в головном мозге [44].

*Клеточный цикл.* Другой мишенью

микроРНК в эпилептогенезе является нейрогенез, контроль клеточного цикла и пролиферация клеток, называемые «клеточным циклом». Этот путь включает в себя все те гены, которые участвуют в пролиферации и дифференцировке нейрональных клеток, которые контролируются микроРНК-15a-5p, микроРНК-34a, микроРНК-106b-5p и микроРНК-146. Так, при эпилепсии наблюдаемое подавление микроРНК-15a-5p может привести к снижению его контрольной активности на мишенях, включая убиквитинлигазу FBXW7, которая дестабилизирует Cyclin E, приводя к блокированию клеточного цикла в S-фазе. Это может частично отражать ингибирование нейрогенеза, которое при параллельном увеличении апоптоза нейронов приводит к потере нейронов, наблюдаемой у пациентов с эпилепсией [57].

Недавно было продемонстрировано, что семейство микроРНК-34/449 является ключевым регулятором ориентации митотического веретена во время развития коры головного мозга. Кроме того, члены семейства микроРНК-34 являются основными активированными микроРНК в дифференцированных нейронах. Они играют роль в контроле клеточного цикла и блокировании апоптоза, что позволяет предположить, что наблюдаемое подавление микроРНК-34a при эпилепсии может привести к остановке клеточного цикла, активации апоптоза и потере нейронов. Также на крысиной модели эпилепсии, индуцированной электрической стимуляцией, показано, что микроРНК -106b-5p активируется на ранней стадии, что указывает на потенциальную роль этой микроРНК в индукции остановки нейронального клеточного цикла и апоптоза нейронов [44].

*Апоптоз* – этот путь включает ассоциированные с апоптозом гены и пути, участвующие в про- или антиапоптотической передаче сигналов, которые являются подтвержденными мишенями для микроРНК-15a-5p (пониженная регуляция), микроРНК-106b-5p, микроРНК -146 и микроРНК-451 [31].

Основная роль микроРНК-15a-5p в мозге была описана как модулятор ишемии. После ишемии головного мозга уровень кластера miR-15a/16 обычно повышается. Наблюдалось, что лечение антагомиром или генетическая потеря этого кластера микроРНК способна индуцировать активацию антиапоптотических белков (таких как Bcl2 и Bcl-w) и подавлять провоспалительные молекулы. Возможно, что наблю-

даемое подавление микроРНК-15a-5p при эпилепсии в основном обусловлено влиянием снижения микроРНК -15a-5p на модуляцию нейровоспалительных цитокинов [59].

МикроРНК-106b-5p регулирует каспазу 6 (CASP6) и MAPK-связывающий белок 1 (MAPKBP1) (воспаление и апоптоз нейронов). Эпилептический статус индуцирует экспрессию и активацию CASP6 в гиппокампе крыс, что приводит к апоптозу нейронов в различных моделях эпилепсии [50].

Повышенная регуляция микроРНК-146 была обнаружена в нескольких моделях эпилепсии и, вероятно, также играет роль в регуляции апоптоза нейронов [57]. Повышенная регуляция микроРНК-451 уменьшает пролиферацию и способствует апоптозу и при других патологиях. Так, в ликворе активация микроРНК-451a была ассоциирована с несколькими патологиями ЦНС. Что касается роли микроРНК-451, известно, что эта микроРНК способна контролировать путь AMPK-mTOR. Увеличение микроРНК-451, наблюдаемое у пациентов с эпилепсией, может модулировать аутофагию и потерю нейронов, что наблюдается в мозге после церебральной ишемии [58].

*Синаптические структуры и функции.* МикроРНК-134 конститутивно экспрессируется в мозге взрослого человека в нейронах и обнаруживается в теле нейрона, а также в дендритах [15]. Было обнаружено, что чрезмерная экспрессия miR-134 в нейронах *in vitro* уменьшает объем дендритного отростка нейрона, в то время как ингибирование miR-134 приводит к небольшому увеличению его объема [45]. Механизм этих изменений был определен посредством локальной направленной трансляции микроРНК-134 Limдомена, содержащего киназу 1 (Limk1) внутри дендритов. Limk1 фосфорилирует и ингибирует фактор деполимеризации актина (ADF / cofilin), тем самым способствуя образованию F-actin, который является критическим для увеличения объема отростка (и индукции долгосрочной депрессии). Ингибируя Limk1, микроРНК-134 способствует коллапсу отростка посредством увеличения G-actin в отростках нейрона. Примечательно, что дендритный фенотип сверхэкспрессии микроРНК-134 сходен с таковым у мышей Limk1. Учитывая связь между объемом дендритного отростка и возбуждающей синаптической силой, это имеет очевидные последствия для патологии повышенной возбудимости, такого как эпилеп-

сия. Сверхэкспрессия микроРНК -134 *in vivo* с использованием вирусных векторов приводила к небольшому, но значительному снижению сложности базальных дендритов в пирамидальных нейронах V слоя коры головного мозга. С тех пор были идентифицированы другие мишени для микроРНК-134, включая РНК-связывающий белок Pum2, CREB и DCX. Таким образом, miR-134 является потенциально важным регулятором развития мозга и синоптической пластичности [15].

В первоначальных исследованиях было показано, что деполяризация нейронов вызывает значительное увеличение уровней miR-134 в нейронах. Неизвестно, влияет ли повышенная активность нейронов *in vivo* на экспрессию miR-134. Исследования профилирования экспрессии выявили miR-134 среди активированных микроРНК на моделях эпилептического статуса у мышей и крыс. Более подробные исследования показали, что индукция miR-134 происходила в областях гиппокампа, которые были повреждены в результате судорог, а также в менее поврежденных популяциях нейронов. Увеличение miR-134 сопровождалось снижением уровня белка как в Limk1, так и в CREB, что позволяет предположить, что они могут быть мишенями *in vivo*. Приступы также увеличили уровни miR-134, что подразумевает функциональное поглощение. Уровни miR-134 были также повышены в гиппокампе эпилептических мышей и в полученном хирургическим путем височном неокортексе от пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией. Таким образом, активация miR-134, по-видимому, является общим ответом на патологическую активность мозга. Однако ингибирование miR-134 может воздействовать на другие мишени при использовании *in vivo*. Хотя функциональная значимость изменения дендрита неизвестна, временные сокращения дендритных шипов, как известно, развязывают NMDA-зависимую передачу сигналов и защищают от эксцитотоксического повреждения. В соответствии с этой гипотезой, мыши, у которых молчали miR-134, были сильно резистентны к судорогам на модели эпилептического статуса с использованием каиновой кислоты, испытывая менее 50% нормальных приступов и значительно уменьшая повреждение гиппокампа. Антагомиры miR-134 также предотвращали токсичность каиновой кислоты *in vitro*. Эти результаты впервые показали, что нацеливание на одну микроРНК (при условии,

что антагомиры влияют только на эту микроРНК) может снизить патологическую активность мозга *in vivo* [15].

**Заключение.** Проведенные исследования значительно расширили число микроРНК с потенциальной ролью в эпилептогенезе и улучшили наше понимание точек их приложения. Решающим тестом для клинического перевода будет доказательство того, может ли лечение повлиять или обратить вспять эпилепсию в эпилептогенной ткани. Результаты представленных исследований являются богатым источником новых мишеней для микроРНК, но остаются значительные трудности, прежде чем их роль в патогенезе, диагностике и лечении эпилепсии может быть использована в клинической практике. В настоящее время недостаточно доказательств того, что микроРНК имеют множественные цели у пациентов с эпилепсией. Кроме того, противоэпилептические препараты могут оказывать действие на уровни микроРНК в головном мозге, что требует проведения дополнительных исследований.

Несмотря на то, что данные являются многообещающими, детальная валидация микроРНК будет иметь важное значение для клинического использования данных биомаркеров.

*Конфликт интересов отсутствует.*

*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. Ассоциация носительства полиморфизмов rs1143634 и rs16944 гена IL-1B и rs6265 гена BDNF с височной эпилепсией / Ю.С. Панина, Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – №11(2). – С. 46-51. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-46-51
2. Биомаркеры эпилепсии / К.Д. Яковлева, М.Р. Сапронова, А.А. Усолтсева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 4(68). – С. 99-102
3. Биомаркеры эпилепсии / К.Д. Яковлева, М.Р. Сапронова, А.А. Усолтсева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 4(68). – С. 99-102. (In Russ.)
4. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, И.Г. Строцкая [и др.] // Неврология, ней-

ропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – №9 (1). – С. 89-96. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96.

Dmitrenko DV, Shnaider NA, Strotskaya IG et al. Mechanisms of valproate-induced teratogenesis. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2017; 9(1): 89-96. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96.

4. МикроРНК как регуляторы эффектов ультрафиолетового излучения в клетках кожи / Т. Г. Рукша, Е. Ю. Сергеева, Н. В. Палкина [и др.] // Цитология. – 2016. – №58(10). – С. 733-742.

Ruksha TG, Sergeeva EYu, Palkina NV et al. MicroRNAs as ultraviolet irradiation effects regulators in skin cells. *Cell and Tissue Biology*. 2016; 58(10): 733-742. (In Russ.).

5. Chandradoss SD, Schirle NT, Szczepaniak M et al. A dynamic search process underlies microRNA targeting. *Cell*. 2015; 162: 96-107. DOI: 10.1016/j.cell.2015.06.032.

6. Kaalund SS, Veno MT, Bak M et al. Aberrant expression of miR-218 and miR-204 in human mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis-convergence on axonal guidance. *Epilepsia*. 2014; 55: 2017-2745. DOI: 10.1111/eip.12839

7. Cui L, Tao H, Wang Y et al. A functional polymorphism of the microRNA-146a gene is associated with susceptibility to drug-resistant epilepsy and seizures frequency. *Seizure*. 2015; 27: 60-65. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.02.032

8. Panjwani N, Wilson MD, Addis L et al. A microRNA-328 binding site in PAX6 is associated with centrotemporal spikes of rolandic epilepsy. *Ann Clin Trans Neurol*. 2016; 3: 512-522. DOI: 10.1002/acn3.320

9. Pitkanen A, Loscher W, Vezzani A et al. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol*. 2016; 15:843-856. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00112-5

10. Manna I, Labate A, Borzi G et al. An SNP site in pri-miR-124, a brain expressed miRNA gene, no contribution to mesial temporal lobe epilepsy in an Italian sample. *Neuro Sci* 2016; 37: 1335-1339. DOI: 10.1007/s10072-016-2597-7

11. Balosso S, Maroso M, Sanchez-Alavez M et al. A Novel Non-Transcriptional Pathway Mediates the Proconvulsive Effects of interleukin-1beta. *Brain*. 2008; 131(12):3256-3265. DOI: 10.1093/brain/awn271

12. Liu DZ, Tian Y, Ander BP et al. Brain and blood microRNA expression profiling of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and kainate seizures. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010; 30: 92-101. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.186

13. Bartel DP. Metazoan MicroRNAs. *Cell*. 2018; 173:20-51. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.006

14. Brennan GP, Henshall DC. MicroRNAs in the pathophysiology of epilepsy. *Neurosci Lett*. 2018; 667: 47-52. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.01.017

15. Cava C, Manna I, Gambardella A. Potential Role of miRNAs as Theranostic Biomarkers of Epilepsy. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018; 13: 275-290. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.09.008

16. Covanis A, Guekht A, Li S. From Global Campaign to Global Commitment: The World Health Assembly's Resolution on Epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56(11):1651-1657. DOI: 10.1111/eip.13192

17. Miller-Delaney SF, Bryan K, Das S et al. Differential DNA methylation profiles of coding and non-coding genes in hippocampal sclerosis in human temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2015; 138: 616-631. DOI: 10.1093/brain/awu373

18. Brennan GP, Dey D, Chen Y et al. Dual and opposing roles of microRNA-124 in epilepsy are mediated through inflammatory and NRSF-de-

- pendent gene networks. *Cell Rep.* 2016; 14: 2402–2412. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.042
19. Ebert MS, Sharp PA. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes. *Cell.* 2012; 149: 515–524. DOI: 10.1016/j.cell.2012.04.005
20. Li C, Li S, Zhang F et al. Endothelial micro-particles-mediated transfer of microRNA-19b promotes atherosclerosis via activating perivascular adipose tissue inflammation in apoE<sup>-/-</sup> Mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018; 495:1922–1929. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.195
21. Aronica E, Fluiter K, Iyer A et al. Expression pattern of miR-146a, an inflammation-associated microRNA, in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci.* 2010; 31: 1100–1107. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07122.x
22. McKiernan CR, Jimenez-Mateos ME, Sano T et al. Expression Profiling the microRNA Response to Epileptic Preconditioning Identifies miR-184 as a Modulator of Seizure-Induced Neuronal Death. *Exp Neurol.* 2012; 237(2):346-354. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.06.029
23. Kan AA, van Erp S, Derijck AA et al. Genome-wide microRNA profiling of human temporal lobe epilepsy identifies modulators of the immune response. *Cell Mol Life Sci.* 2012; 69: 3127–3145. DOI: 10.1007/s00018-012-0992-7
24. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15: 509–524. DOI: 10.1038/nrm3838
25. Hegde M, Lowenstein DH. The search for circulating epilepsy biomarkers. *BiomarkMed.* 2014; 8: 413–427. DOI: 10.2217/bmm.13.142
26. Henshall DC. MicroRNA and epilepsy: Profiling, functions and potential clinical applications. *Curr Opin Neurol.* 2014; 2: 199-205. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000079
27. Henshall DC. MicroRNAs in the pathophysiology and treatment of status epilepticus. *Front Mol Neurosci.* 2013; 6: 1-11. DOI: 10.3389/fnmol.2013.00037
28. Huang W, Li Z, Zhao L et al. Simvastatin Ameliorate Memory Deficits and Inflammation in Clinical and Mouse Model of Alzheimer's Disease via Modulating the Expression of miR-106b. *Biomed Pharmacother.* 2017; 92:46-57. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.060
29. Sun J, Cheng W, Liu L et al. Identification of serum miRNAs differentially expressed in human epilepsy at seizure onset and post-seizure. *Mol. Med. Rep.* 2016; 14: 5318–5324. DOI:10.3892/mmr.2016.5906
30. Jessberger S, Parent MJ. Epilepsy and Adult Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 9: 7(12): 1-10. DOI: 10.1101/cshperspect.a020677
31. Jimenez-Mateos EM, Henshall DC. Epilepsy and microRNA. *Neuroscience.* 2013; 238: 218-222. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.02.027
32. Kapur J. Role of Neuronal Loss in the Pathogenesis of Recurrent Spontaneous Seizures. *Epilepsy Curr.* 2003; 3(5): 166-167. DOI: 10.1046/j.1535-7597.2003.03506.x
33. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucl Acid Res.* 2014; 42: 68–73. DOI: 10.1093/nar/gkt1181
34. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993; 75: 843–854. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y
35. Li T, Kuang Y, Li B. The genetic variants in 3 $\alpha$  untranslated region of voltage-gated sodium channel alpha 1 subunit gene affect the mRNA-microRNA interactions and associate with epilepsy. *BMC Genet.* 2016; 17: 1-12. DOI: 10.1186/s12863-016-0417-y
36. Loscher W, Klitgaard H, Twyman RE et al. New avenues for antiepileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2013; 12: 757–776. DOI: 10.1038/nrd4126
37. Ma Y. The Challenge of microRNA as a Biomarker of Epilepsy. *Curr. Neuropharmacol.* 2018; 16: 37–42. DOI: 10.2174/1570159X15666170703102410
38. Hu K, Xie Y, Zhanget C et al. MicroRNA expression profile of the hippocampus in a rat model of temporal lobe epilepsy and miR-34a-targeted neuroprotection against hippocampal neuron cell apoptosis post-status epilepticus. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 1-11. DOI: 10.1186/1471-2202-13-115
39. Avansini SH, de Sousa Lima BP, Secolin R et al. MicroRNA hsa-miR-134 is a circulating biomarker for mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One.* 2017; 12: 1-10. DOI: 10.1371/journal.pone.0173060
40. Henshall DC, Hamer HM, Pasterkamp RJ et al. MicroRNAs in epilepsy: pathophysiology and clinical utility. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 1368–1376. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30246-0
41. Roncon P, Soukupova M, Binaschi A et al. MicroRNA profiles in hippocampal granule cells and plasma of rats with pilocarpine-induced epilepsy—comparison with human epileptic samples. *Sci Rep.* 2015; 5: 141-143. DOI: 10.1038/srep14143
42. Tan CL, Plotkin JL, Veno MT et al. MicroRNA-128 governs neuronal excitability and motor behavior in mice. *Science.* 2013; 342: 1254–1258. DOI: 10.1126/science.1244193
43. Iyer A, Zurolo E, Prabowo A et al. MicroRNA-146a: a key regulator of astrocyte-mediated inflammatory response. *PLoS One.* 2012; 13: 1-13 DOI: 10.1371/journal.pone.0044789
44. Yang X, Tang X, Sun P et al. MicroRNA-15a/16-1 Antagonist Ameliorates Ischemic Brain Injury in Experimental. *Stroke.* 2017; 48(7):1941-1947. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017284
45. Chou CH, Chang N, Shrestha S et al. miR-TarBase 2016: updates to the experimentally validated miRNA-target interactions database. *Nucl Acid Res.* 2016; 44: 239–247. DOI: 10.1093/nar/gkv1258
46. Xiao W, Wu Y, Wang J et al. Network and Pathway-Based Analysis of Single-Nucleotide Polymorphism of miRNA in Temporal Lobe Epilepsy. *Mol Neurobiol.* 2019; 56(10): 7022-7031. DOI: 10.1007/s12035-019-1584-4
47. Zamay TN, Zamay GS, Shnayder NA et al. Nucleic acid aptamers for molecular therapy of epilepsy and blood-brain barrier damages. *Molecular Therapy - Nucleic Acids.* 2019; 19(6): 1-22. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.10.042
48. Pitkänen A, Ekolle Ndode-Ekane X, Lapinlampi N et al. Epilepsy biomarkers - Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol Dis.* 2019; 123: 42-58. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.05.007
49. Pitkanen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol.* 2011; 10:173–186. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70310-0
50. Reschke CR, Henshall DC. microRNA and Epilepsy. In Santulli G. ed. *microRNA: Medical Evidence. From Molecular Biology to Clinical Practice.* Springer, Cham, 2015. DOI 10.1007/978-3-319-22671-2
51. Ruberti F, Barbato C, Cogoni C. Targeting microRNAs in Neurons: Tools and Perspectives. *Exp Neurol.* 2012; 235(2): 419-426. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.10.031
52. Jimenez-Mateos EM, Engel T, Merino-Serrais P et al. Silencing microRNA-134 produces neuroprotective and prolonged seizure-suppressive effects. *Nat Med.* 2012; 18: 1087–1094. DOI: 10.1038/nm.2834
53. Sørensen SS, Nygaard AB, Christensen T. miRNA expression profiles in cerebrospinal fluid and blood of patients with Alzheimer's disease and other types of dementia - an exploratory study. *Transl Neurodegener.* 2016; 15: 1-12. DOI: 10.1186/s40035-016-0053-5
54. Johnson MR, Behmoaras J, Bottolo L et al. Systems genetics identifies Sestrin 3 as a regulator of a proconvulsant gene network in human epileptic hippocampus. *Nat Commun.* 2015; 6: 1-11. DOI: 10.1038/ncomms7031
55. Baulac M, De Boer H, Elger C et al. The Written Declaration on Epilepsy: an important achievement for Europe and beyond. *Seizure.* 2012; 21: 75-76. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.11.001
56. Tiwari D, Peariso K, Gross C. MicroRNA-induced silencing in epilepsy: Opportunities and challenges for clinical application. *Dev Dyn.* 2018; 247(1):94-110. DOI: 10.1002/dvdy.24582
57. Wang J, Tai JY, Tan L. Genome-wide Circulating microRNA Expression Profiling Indicates Biomarkers for Epilepsy. *Sci Rep.* 2015; 5: 1-9. DOI: 10.1038/srep09522
58. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell.* 1993; 75:855–862. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90530-4
59. Younus I, Reddy DS. Epigenetic Interventions for Epileptogenesis: A New Frontier for Curing Epilepsy. *Pharmacol Ther.* 2017; 177:108-122. DOI: 10.1016/j.pharmthera.03.002
60. Ziats MN, Rennert OM. Identification of differentially expressed microRNAs across the developing human brain. *Mol Psychiatry.* 2014; 19: 848–852. DOI: 10.1038/mp.2013.93

Н.А. Соловьева, О.Н. Колосова

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА УСТОЙЧИВОСТЬ К СТРЕССУ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.27

УДК 612.017; 575.162

В статье представлены результаты анализа литературных данных, посвященных молекулярно-генетическим механизмам контроля и регуляции циркадных ритмов, определяющих хронотип человека.

Установлено, что нарушение циркадных ритмов может приводить к снижению устойчивости организма к воздействию стрессорных факторов с последующим развитием процессов дезадаптации, что в свою очередь может быть пусковым механизмом начала развития заболеваний.

Известно, что молекулярно-генетический контроль циркадных ритмов состоит из взаимодействующих положительных и отрицательных обратных связей регулирующих петель «часовых» генов, таких как *Bmal1*, *Clock*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *TIM*, *Npas2*, *Cry1* и *Cry2*, *Csnk1d*, *Csnk1e*, *Rev-erba*, *Rora*, *Bhlhe40*, *Bhlhe41*, а также генов *FBXL3*, *FTO*, *MADD*, *CYP2A6*, *ARNTL*, *Mel1a*, *Mel1b* и *GPR50* и др. Несмотря на то, что основные составляющие молекулярно-генетических механизмов циркадных ритмов уже установлены, вопрос регуляции их работы и взаимодействия между собой остается актуальным.

Таким образом, понимание молекулярных механизмов и определение генетических маркеров, вызывающих нарушение циркадных ритмов, является важным этапом для разработки методов, направленных на профилактику и коррекцию патологических состояний, обусловленных процессами дезадаптации.

**Ключевые слова:** адаптация, стрессорные факторы, циркадный ритм, «часовые» гены.

The article presents the results of the analysis of the literature data on the molecular genetic mechanisms of control and regulation of circadian rhythms that determine the chronotype of a person.

It has been established that disturbance of circadian rhythms arising as a result of psychoemotional and physical stress expressed in degree and / or duration, can lead to a decrease in the body's resistance to stress factors with the subsequent development of maladjustment processes, which in turn can be a trigger mechanism for the onset of the development of such pathological conditions as diseases of the cardiovascular system, gastrointestinal tract, autoimmune, mental, neurodegenerative, oncological and other diseases.

According to the results of numerous studies, the molecular genetic control of circadian rhythms consists of interacting positive and negative feedbacks of regulatory loops of clock genes, such as genes *Bmal1*, *Clock*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *TIM*, *Npas2*, *Cry1* and *Cry2*, *Csnk1d*, *Csnk1e*, *Rev-erba*, *Rora*, *Bhlhe40*, *Bhlhe41*, as well as genes *FBXL3*, *FTO*, *MADD*, *CYP2A6*, *ARNTL*, *Mel1a*, *Mel1b* and *GPR50*. The transcription factors encoded by these genes, enzymes, transporters, prohormones, signaling and other proteins are involved in regulation of daily frequency.

Despite the fact that the main components of the molecular genetic mechanisms of circadian rhythms are already known, the issue of regulating their work remains relevant today. The results of studies carried out on different populations with respect to individual polymorphic variants of genes are not always unambiguous and require a more detailed study, since it is the result of the interaction of genes that can determine their phenotypic effect.

Thus, understanding the molecular mechanisms and identifying genetic markers that cause disturbances in circadian rhythms is an important step in the development of methods aimed at preventing and correcting pathological conditions caused by maladjustment processes.

**Keywords:** adaptation, stress factors, circadian rhythm, clock genes.

Реформы социально-экономической системы, активно происходящие в мире в последние десятилетия, приводят к обновлению условий и принципов организации жизнедеятельности человека. Жизнь в условиях огромного потока информации и жесткой конкуренции стала нормой, современный человек живет и работает в режиме «круглосуточной готовности», что требует от внутренних систем организма напряженной и отлаженной работы, сбой которой способен вызвать нарушение процессов адаптации и как следствие развитие стресса. В связи с этим проблема устойчивости к стрессу считается в настоящее время одной из серьезных и приобретающих все боль-

шее значение для здравоохранения.

По определению Г. Селье, «стресс или общий адаптационный синдром - это совокупность неспецифических адаптационных нейрогуморальных реакций, возникающих в ответ на воздействие значительных по силе и продолжительности неблагоприятных факторов (стрессоров), а системы организма, противодействующие чрезвычайным раздражителям, вызывающим стресс, направлены на сохранение постоянства внутренней среды организма – гомеостаза» [16]. Сегодня уже известно, что биологический смысл этих процессов на ранних стадиях развития стрессовой реакции направлен на поддержание функций жизненно важных органов и систем путем повышения доступности энергоресурсов, регуляции регионального кровотока, активации ферментов клеточного метаболизма и других факторов биологической адаптации. Другими словами, возникающий в ответ на действие стрессоров

каскад нейрогуморальных и метаболических событий призван обеспечить срочную, а затем и долговременную адаптацию к новым требованиям среды. Вместе с тем те же самые приспособительные реакции, достигая определенной интенсивности, могут приобретать повреждающий характер и включаться практически в любой патологический процесс. Согласно результатам многочисленных исследований показано, что стресс, обусловленный чрезмерным воздействием раздражающих факторов, может являться пусковым механизмом в развитии таких патологических состояний, как заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, аутоиммунные, психические, нейродегенеративные, онкологические и другие заболевания [9, 11, 18]. Именно поэтому современная медико-биологическая наука уделяет все большее внимание патогенетическим механизмам развития болезней, а именно изучению

возможностей адаптационного потенциала. Проводимые исследования показали, что решающее значение в проявлении реакции организма на тот или иной раздражитель имеют неспецифические характеристики воздействий: относительная сила или интенсивность воздействующего раздражителя; относительные амплитудно-временные динамические характеристики раздражителя (длительность воздействия, скорость нарастания, выход на «плато», скорость снижения, суммарная доза); преимущественная локализация приложения воздействия (центральная нервная система, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожа и другие). В зависимости от данных характеристик воздействий формируется системный ответ организма, на который накладываются свои отпечатки его индивидуальные особенности, обусловленные генетическими факторами [3]. Согласно концепции системной (нейроэндокринной) регуляции генетических процессов и реализации генетической информации, именно нервная система запускает и сопрягает компоненты стресс-реакции на всех уровнях, вплоть до генома нервных клеток и клеток периферических органов и тканей «по принципу обратной связи в соответствии с требованиями среды, текущими потребностями организма и его индивидуальным опытом» [2]. Генетическая составляющая изменчивой стресс-реакции включает в себя как регуляторные изменения в пределах нормы реакции генотипа клеток-мишеней, так и структурные изменения за ее пределами. Изучение стресс-реакции у человека и животных показало, что кроме изменений, возникающих в организме при остром стрессорном воздействии, существуют отсроченные эффекты стресса, обусловленные длительными изменениями в работе нейро-эндокринно-иммунной системы, предполагающими долгосрочную модификацию активности генов. Непрерывающееся экстремальное действие стрессора способно приводить к истощению резервов отвечающих клеток и индуцировать перестройку генетического материала вплоть до его частичной или полной дезинтеграции в случае невозможности адаптации к внешним условиям, именно этот механизм лежит в основе формирования стресс-зависимой патологии [15]. Таким образом, принимая во внимание ритм работы современного человека в условиях высокого психоэмоционального и физического напряжения, обусловленного частой

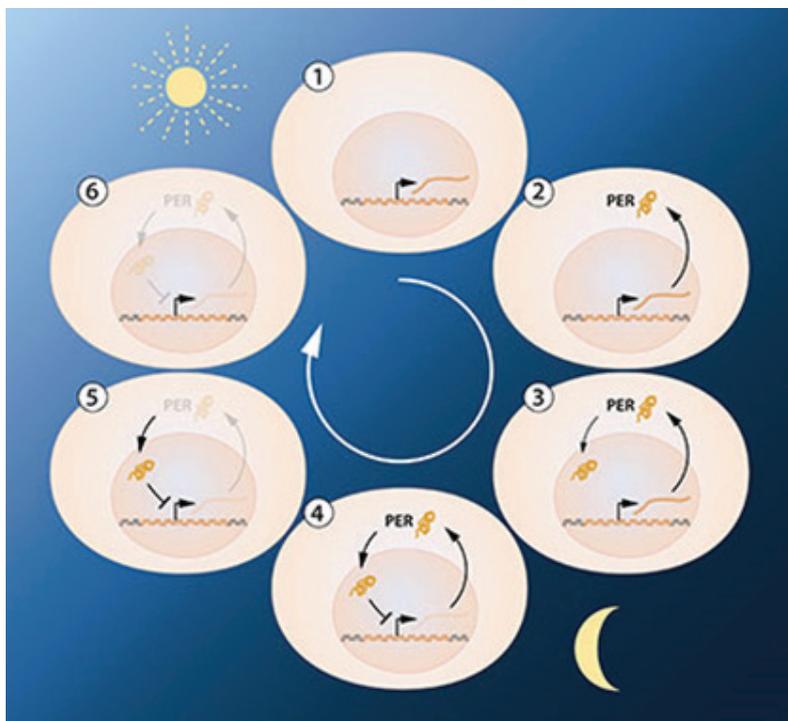
сменой часовых поясов при перелетах на самолетах, нивелированием временных рамок, связанным с необходимостью и возможностью работы посредством интернета в любое время суток, проблема нарушения циркадных ритмов как фактор риска развития патологических состояний сегодня наиболее актуальна.

По определению британского нейробиолога, специалиста по циркадным ритмам Рассела Фостера, «циркадные ритмы» - это внутренние биологические ритмы организма с периодом около 24 ч. Они настраивают все физиологические процессы организма в соответствии с суточным вращением Земли и присутствуют практически у всех живых организмов на планете, включая бактерии. У человека главный циркадный ритм – это цикл сна и бодрствования, но вместе с тем влияние циркадных ритмов на организм не ограничивается только сном и пробуждением, они влияют на работу гормонов, сердца, пищеварения, иммунитета, даже на температуру тела, и многое другое. Регуляция циркадных ритмов осуществляется посредством «биологических часов», состоящих из большого числа (порядка 20 тыс.) нервных клеток, расположенных в гипоталамусной части головного мозга, называемой супрахиазматическим ядром. От клеток сетчатки глаза супрахиазматическое ядро получает информацию о свете, настраивает находящиеся в нём нейроны, которые посылают сигналы, согласовывающие работу всех остальных процессов в организме. Другими словами, работа циркадных ритмов должна совпадать с работой биологических часов, а они в свою очередь с сигналами окружающей среды. Однако не у всех людей эта система работает четко, многие сталкиваются с таким явлением, как «джетлаг», которое возникает в результате несовпадения ритма человека с дневным ритмом, обусловленного ночной работой или быстрой сменой часовых поясов. Во многом индивидуальная варибельность адаптационных возможностей связана с генетическими особенностями, формируемыми хронотип человека [5, 14, 19].

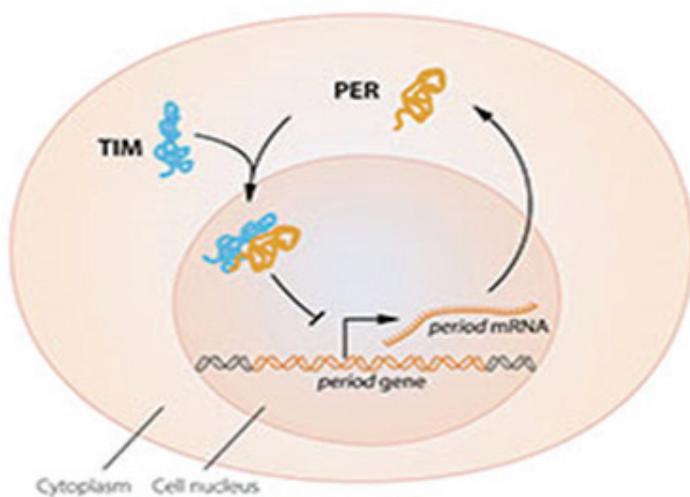
Первое предположение о существовании генов биологических часов озвучил английский биоритмолог Колин Питтендрай. Руководствуясь результатами исследований, проведенных в 1960-х гг., он сформулировал основные положения биоритмологии, согласно которым циркадные ритмы являются самостоятельными

колебаниями эндогенного происхождения и обладают автономностью [12]. Спустя несколько лет, в 1971 г., в экспериментах Рона Конопки и Сеймура Бензера с участием плодовой мушки *Drosophila melanogaster* были получены убедительные доказательства генетической природы циркадных ритмов. Исследователи обнаружили 3 разные мутации в участке X хромосомы, ассоциированные с отклонениями в периодичности циркадных ритмов, и обозначили ответственный за это ген как *Per* (от англ. period), кодирующий белок *Per* [8]. Позднее в 1990 г. был открыт ген суточного ритма *Clork* (*circadian locomotor output cycles kaput* – циркадный выключатель циклов двигательной активности), мутации которого нарушали устойчивость циркадного ритма у мышей. Чуть позже Джеффри Холл и Майкл Росбаш предположили, что кодируемый геном *PER* одноименный белок блокирует работу собственного гена, и такая петля обратной связи позволяет белку предотвращать собственный синтез и циклически непрерывно регулировать свой уровень в клетках, но для этого белку нужно попасть в ядро клетки, где хранится генетический материал (рис.1). В своих экспериментах они показали, что белок *PER* накапливается в ядре за ночь, но каким образом он туда попадает оставалось загадкой, пока в 1994 г. Майкл Янг не обнаружил еще один «часовой ген» циркадного ритма *Timeless*, кодирующий белок *TIM*, необходимый для нормального циркадного ритма. Майкл Янг показал, что когда белок *TIM* связан с белком *PER*, оба белка могут проникать в ядро клетки, где они блокируют активность гена *Per*, таким образом замыкая ингибирующую петлю обратной связи (рис.2). Спустя некоторое время он идентифицировал ещё один ген и назвал его *Doubletime*, его одноименный белок *DBT*, оказался, способен задерживать накопление белка *PER*.

Впоследствии эти результаты были подтверждены и другими учеными. Установлено, что молекулярный часовой механизм состоит не из одной, а как минимум из девяти взаимодействующих положительных и отрицательных обратных связей регулирующих петель циркадных «часовых» генов. К ним относятся гены *Bmal1* и *Clock*, образующие гетеродимеры и запускающие транскрипцию; гены транскрипционных факторов *period* (*Per1*, *Per2*, *Per3*); ген *Timeless* (*TIM*); ген *Npas2*; гены белков криптохромов 1 и 2 (*Cry1* и *Cry2*), участвующих в про-



**Рис. 1.** Работа гена *PER* по принципу «обратной связи», демонстрирующая последовательность событий за 24 ч: 1- ген *PER* активен, производится его м-РНК; 2, 3 - м-РНК гена *PER* выходит из ядра клетки в цитоплазму, становясь матрицей для производства белка *PER*; 4 - белок *PER* накапливается в ядре клетки; 5 - активность гена *PER* снижается; 6 - работа гена *PER* блокируется, происходит замыкание петли обратной связи



**Рис.2.** Молекулярный механизм работы циркадных ритмов посредством связи белков *PER* и *TIM*

цессе улавливания света; гены казеинкиназ (*Csnk1d*, *Csnk1e*), а также гены *Rev-erba*, *Rora*, *Bhlhe40* и *Bhlhe41*. Также с периодом суточной активности показана связь для генов *FBXL3*, *FTO*, *MADD*, *CYP2A6*, *ARNTL*. Кодлируемые этими генами факторы транскрипции, ферменты, транспортеры, прогормоны, сигнальные и другие белки вовлечены в регуляцию суточной периодичности [7, 10]. Ключевая же роль регу-

лятора циркадного механизма сегодня отводится генам, ассоциированным с обменом мелатонина. Два из них кодируют ферменты арилалкиламин-N-ацетилтрансферазу (*AANAT*) и гидроксиндол-о-метилтрансферазу (*ASMT*), ответственные за образование мелатонина из серотонина. Гены *Mel 1a*, *Mel 1b* и *GPR50* обеспечивают синтез белков-рецепторов мелатонина, расположенных на поверхности

клеточных мембран супрахиазматического ядра гипоталамуса, гиппокампе, коре больших полушарий и мозжечке. Взаимодействие мелатонина с этими рецепторами активирует сигнальные системы клетки и синтез вторичных посредников циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), изменение концентрации ионов кальция [19]. Экспрессия генов *Mel 1* обнаруживается в коронарных артериях, *Mel 2* – в аорте, левом желудочке, коронарных артериях здоровых людей и больных ИБС [6]. Предполагают, что эти рецепторы обеспечивают вазодилатирующий эффект мелатонина и циркадный ритм гемодинамики, осуществляя связь мелатонинергической системы и супрахиазматического ядра гипоталамуса. Также мелатонин способен связываться с белками-рецепторами на поверхности ядра и действовать на уровне хроматина, непосредственно влияя на синтез белков. Гены *Ror α*, *Ror β*, *Ror γ*, обнаруженные в разных органах и тканях, включая супрахиазматическое ядро гипоталамуса, сетчатку глаза и эпифиз, кодируют белки ядерных рецепторов (так называемых орфановых ядерных ретиноидных рецепторов *Ror/Rzr*), по отношению к которым мелатонин выступает в роли лиганда [13]. Кроме того отмечено влияние мелатонина на экспрессию некоторых митохондриальных генов, а также генов, контролирующих клеточный цикл, адгезию и транспорт, клеточную пролиферацию и апоптоз, а также выявлена прямая связь мелатонина с генами, относящимися к онкогенезу [1].

Учитывая циклический характер экспрессии генов, обусловленный синхронизацией центрального регулятора циркадного ритма супрахиазматического ядра со световой информацией, нельзя недооценивать отрицательное влияние искусственного освещения, такого как лампы, экраны телевизоров, компьютерных мониторов и телефонов, которые по сути являются световыми «загрязнителями», существенно увеличивая долю людей, испытывающих хронический недостаток сна. В экспериментах на крысах было установлено, что постоянное освещение увеличивает порог чувствительности гипоталамуса к угнетающему действию эстрогенов, а это ключевой механизм в старении репродуктивной системы у самок крыс. Похожие результаты получены и для женщин, доказано, что влияние света ночью приводит к развитию состояния дисменореи [4, 17].

В связи с этим сегодня уже ни у кого не вызывает сомнения, что регуляция

циркадных ритмов осуществляется на хорошо систематизированном и упорядоченном молекулярно-генетическом уровне, а ее нарушение влечет за собой негативные последствия. Недостаточный уровень бодрствования, сонливость и сопровождающие их дефицит внимания, быстрая утомляемость и хроническая усталость являются важными факторами риска развития нарушений адаптации организма, что в свою очередь может стать пусковым механизмом заболевания.

Таким образом, понимание молекулярных механизмов и определение генетических маркеров, ассоциированных с хронотипом индивидов, является важным этапом для разработки методов, направленных на профилактику и коррекцию патологических состояний, обусловленных процессами дезадаптации.

*Анализ литературных данных проведен в рамках проекта VI.62.1.8. «Разработка биопрепаратов из тканей растений и животных Якутии на основе изучения особенностей их биохимического состава и механизмов адаптации к условиям Севера» (№ 0376-2019-0005 регистрационный номер АААА-А17-117020110055-3) Института биологических проблем криолитозоны ФИЦ ЯНЦ СО РАН.*

## Литература

1. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма / В.Н.Анисимов // Успехи физиол. наук. - 2010. - Т. 39 (4). - С. 40–65.
2. Lopatina N.G. Hypothesis of nervous regulation of the process of realization of hereditary information / Н.Г. Лопатина, Г.П. Смирнова, В.В. Пономаренко // Проблемы высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. Под ред. Н.Ф. Суворова. - Л., 1975. - С. 107–121.
3. Lopatina N.G. Hypothesis of nervous regulation of the process of realization of hereditary information / N.G. Lopatina, G.P. Smirnova, V.V. Ponomarenko // Problems of higher nervous activity and neurophysiology. Ed. N.F. Suvorov. - L., 1975. - P. 107-121.
4. Ushakov I.B. Human adaptive potential / I.B. Ushakov // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. - 2004. - No. 3. - S. 8-13.
5. Bedrosian T. Endocrine effects of circadian disruption / T. Bedrosian, L. Fonken, R. Annu Nelson // Rev. Physiol. - 2017. - Vol. 78. - P.109-131. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105102
6. Breakpoints of time in bed, midpoint of sleep, and social jetlag from infancy to early adulthood / C. Randler, C. Vollmer, N. Kalb et al. // Sleep Med. - 2019. - Vol. 57(80). - P. 86. DOI:10.1016/j.sleep.2019.01.023
7. Ekmekcioglu C. The melatonin receptor subtype MT2 is present in the human cardiovascular system / C. Ekmekcioglu, T. Thalhammer, S. Humpeler // J. Pineal. Res. - 2003. - Vol. 35 (1) :40-4.
8. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms / E. Samuel, M. Jacqueline, Andrew R Wood et al. // Nature Communications. - 2019. - Vol. 10. - P. 343. DOI: 10.1038/s41467-018-08259-7.
9. Konopka R. Clock mutants in *Drosophila melanogaster* // R.Konopka, S. Benzer // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 1971. - Vol. 68. - P.2112-2116.
10. Longitude position in a time zone and cancer risk in the United States / F.Gu, S. Xu, S. Devesa et al. // Cancer Epidemiol Prev Biomark. - 2017. - Vol. 26. - P.1306–1311. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-1029.
11. Martha H. Genetics of Circadian Rhythms // H. Martha, S. Kazuhiro, J.Peng // Neurol Clin. - 2019. - Vol. 37(3). - P.487-504. DOI: 10.1016/j.ncl.2019.05.002.
12. Musiek E. Circadian clock disruption in neurodegenerative diseases: cause and effect? / E. Musiek // Front. Pharmacol. - 2015. - Vol. 6 (29). - P. 40–44.
13. Pittendrigh C. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher / C. Pittendrigh // Ann. Rev. Physiol. - 1993. - Vol. 55(1). - P.17-54.
14. Rijo-Ferreira F. Genomics of circadian rhythms in health and disease / F. Rijo-Ferreira, J. Takahashi // Genome Med. - 2019. - №11(1). - Vol.82. DOI: 10.1186/s13073-019-0704-0.
15. Rönnlund M. Time perspective biases are associated with poor sleep quality, daytime sleepiness, and lower levels of subjective well-being among older adults / M. Rönnlund, M. Carelli // Front Psychol. - 2018. - Vol. 9. DOI:10.3389/fpsyg.2018.01356.
16. Savvateeva-Popova E. Stress and genome lability: *Drosophyla* and Rat genetic models. In: Proceedings of the International Norway-Russian Startup PHAsE / E. Savvateeva-Popova, N. Dyuzhikova // Seminar "Physiological mechanisms of humans and animals in the processes of adaptation to environmental changes". Saint Petersburg. - 2017. - P. 18-19.
17. Selye H. Conditioning by corticoids for the production of cardiac lesions with noradrenaline / H. Selye, E. Bajusz // Acta Endocrinol. - 1959. - Vol. 30. - P. 183–194.
18. Social jetlag and menstrual symptoms among female university students / Y. Komada, M. Ikeda Sato et al. // Chronobiol Int. - 2019. - Vol.36(2). - P.258–264. DOI:10.1080/07420528.2018.1533561.
19. The association between social jetlag, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus in the general population: the new hoorn study / A. Koopman, S. Rauw, E. Van't Riet et al. // J. Biol. Rhythms. - 2017. - Vol. 32(4). - P.359–368. DOI: 10.1177/0748730417713572.
20. The genetics of circadian rhythms, sleep and health / A. Jagannath, L. Taylor, Z. Wakaf et al. // *Human Molecular Genetics*. - 2017. - Vol. 26. - P.128–138. DOI: 10.1093/hmg/ddx240



## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

З.А. Зайкова

АНАЛИЗ ОЖИДАЕМОЙ  
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ  
НАСЕЛЕНИЯ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.28

УДК 614.1:314.4(571.53)

В статье представлен сравнительный анализ ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) населения Иркутской области с данными по РФ. По результатам корреляционно-регрессионного анализа определены связи ОПЖ на муниципальном уровне с отдельными демографическими показателями и показателями здравоохранения. Несмотря на рост ОПЖ, Иркутская область относится к субъектам РФ с самыми низкими показателями. Для увеличения этого интегрального показателя здоровья требуется осуществление действенных мер социально-экономических программ региона, дифференцированно разработанных для отдельных территорий.

**Ключевые слова:** ожидаемая продолжительность жизни, регион, муниципальный уровень, социально-экономические показатели, корреляционно-регрессионный анализ.

The article presents a comparative analysis of life expectancy (LE) of the population of the Irkutsk region with data on the Russian Federation. According to the results of the correlation and regression analysis, the associations of LE at the municipal level with individual demographic indicators and health indicators were determined. Despite the growth of LE, the Irkutsk region belongs to the subjects of the Russian Federation with the lowest rates. To increase this integral indicator of health, the implementation of effective measures of the socio-economic programs of the region, differentially developed for individual territories, is required.

**Keywords:** life expectancy, region, municipal level, socio-economic indicators, correlation and regression analysis.

**Введение.** Ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) населения является интегральным показателем состояния здоровья, качества жизни населения, оценкой уровня социально-экономического благополучия государства, используется для расчёта индекса человеческого развития [1, 5, 6]. Несмотря на постепенный рост, ОПЖ в РФ остаётся довольно низкой, по-прежнему регистрируются отставание от развитых стран, в т.ч. по гендерному разрыву, межрегиональный разброс, разница для городского и сельского населения [1-3, 5, 6, 11]. Требуется усилия всех уровней власти для повышения ОПЖ при существенных географических различиях [8, 9]. Вследствие особой значимости показателя важно отслеживать тенденции, выяснять причины снижения и стагнации [10, 13].

**Цель исследования:** анализ ОПЖ населения Иркутской области и выявление факторов, влияющих на показатель на муниципальном уровне.

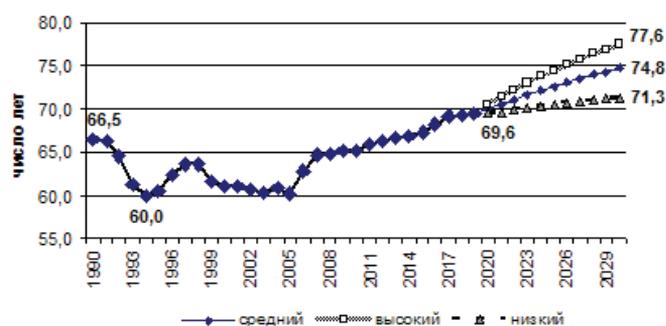
**Материалы и методы исследования.** В работе использовались данные Росстата по ОПЖ населения Иркутской области и РФ за 1990-2019 гг.; показатели заболеваемости, смертности, социально-экономические показатели по 42 муниципальным образованиям (МО) за 2018 г. Показатели ОПЖ по МО за 2018 г. рассчитывались на основе половозрастного состава постоян-

ного населения Иркутской области на 1.01.2019 и числа умерших из таблиц С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти». Ранжирование субъектов РФ для определения рейтинга проводилось по убыванию показателя.

Статистический анализ данных был проведен с использованием программы Microsoft Excel 10 и калькулятора Shapiro-Wilk Test (<https://www.statskingdom.com/320ShapiroWilk.html>). Проверка соответствия распределения переменных закону нормального распределения проведена с использованием критерия Шапиро-Уилка (W). Были рассчитаны описательные статистики, проведены анализ вариативности переменных по коэффициентам вариации (Cv), корреляционный анализ по Пирсону, множественный регрессионный анализ с использованием метода последовательного исключения переменных. Перед построением моделей регрессии была выполнена проверка применимости метода множественной регрессии. Статистическую значимость построенной модели оценивали с помощью F-критерия Фишера. Качество подбора линейной функции оценивалось по коэффициенту множественной детерминации (R<sup>2</sup>). Критическое значение уровня значимости при проверке

статистических гипотез принималось равным 5%.

**Результаты и обсуждение.** В Иркутской области ОПЖ населения снизилась с 66,5 года в 1990 г. до 60,0 в 1994 г., далее показатель увеличивался и достиг максимального значения в 2019 г. – 69,6 года. В течение 1990-2019 гг. показатели ОПЖ населения области были ниже общероссийских показателей в среднем на 3,8 года. Согласно трём вариантам прогноза Росстата, в 2030 г. ОПЖ населения Иркутской области составит: 77,6 года (высокий вариант), 74,8 (средний) или 71,3 года (низкий вариант) (рисунк).



Динамика ОПЖ населения Иркутской области за 1990-2019 гг. и прогноз на 2020-2030 гг. по трём вариантам (число лет)

За исследуемый период минимальные значения ОПЖ были зарегистрированы у мужчин Иркутской области в 2005 г. (53,3 года), женщин – в 1994 г. (68,1 года). В 2018 г. ОПЖ населения Иркутской области была равна 69,3 года, мужчин и женщин – 63,3 и 75,2 года соответственно. Согласно среднему варианту прогноза, ОПЖ женщин Иркутской области к 2030 г. достигнет

Таблица 1

**Ожидаемая продолжительность жизни населения Иркутской области за 1990-2018 гг. и прогноз на 2030 г. (число лет)**

Показатель и вариант прогноза	Оба пола	Мужчины	Женщины
За 1990-2018 гг.			
Минимум	60,0	53,3	68,6
Максимум	69,3	63,3	75,2
М (SD)	64,1 (2,9)	57,7 (3,2)	71,0 (2,1)
Прогноз на 2030 г.			
Низкий	71,3	66,1	76,6
Средний	74,8	69,8	79,6
Высокий	77,6	73,2	81,7

79,6 года, мужчин – 69,8 года (табл.1).

В 2018 г. по ОПЖ населения Иркутская область занимала 80-е место среди 85 субъектов РФ (в 2019 г. 80-е), 83-е – по ОПЖ мужчин, 79-е – по ОПЖ женщин. Иркутская область была отнесена к «догоняющей» группе регионов с продолжительностью жизни ниже средней по России и относительно низким уровнем жизни [7].

Разница ОПЖ населения Иркутской области с общероссийскими значениями в течение 1990-2018 гг. колебалась: у мужчин – от 2,8 года до 5,6 года (в среднем на 4,2 года), у женщин – от 2,1 до 4,2 (на 2,9 года); в 2018 г. разница составила 3,6 года, у мужчин и женщин – 4,4 и 2,6 года соответственно. В 2030 г. разница ОПЖ населения Иркутской области и РФ, по всем вариантам прогноза, составит 2,2-3,5 года, у мужчин и женщин – 2,9-4,2 и 1,4-2,6 года соответственно (при низком варианте – 3,5; 4,2 и 2,6 года).

Зайцева Н.В. с соавт. [4] отмечают, что «для РФ особенно актуален региональный аспект демографического вопроса, отражающий существенные различия как в социально-экономических показателях, так и в показателе ожидаемой продолжительности жизни».

В 2018 г. были зарегистрированы следующие характеристики ОПЖ по МО Иркутской области: 1) максимум в Иркутском районе (75,8 года), минимум – в Катангском (58,3); 2) 18 МО с ОПЖ мужчин ниже 60 лет; 3) ампли-

туда значений ОПЖ мужчин составляла 20,3 года, у женщин – 14,1 года (табл.2); 4) максимальная гендерная разница в Бодайбинском районе (18,1 года), минимальная – в Баяндаевском (6,6).

Современными исследованиями установлено, что на ОПЖ влияют разнообразные факторы: наследственность; природно-экологические; уровень развития и услуг системы здравоохранения; макроэкономические, социально-экономические; образ жизни; социально-психологические, расовые / этнические, поведенческие, метаболические и другие факторы риска [1, 2, 5-9].

Трудности при отборе показателей для проведения корреляционного-регрессионного анализа связаны с отсутствием информации на муниципальном уровне и высокой вариабельностью имеющихся данных. По результатам описательной статистики половина социально-экономических показателей МО Иркутской области была исключена для дальнейшего анализа из-за высоких коэффициентов вариации: инвестиции в основной капитал на душу населения – 477 %, введение жилой площади на 1 чел. – 213, объём выбросов, кг/чел. – 175, миграционный прирост/убыль – 150, уровень безработицы – 60, показатели благоустройства жилья – от 54 до 60, расходы на образование – 49 % и т.д. Несмотря на значимость такого фактора, как расходы на здравоохранение

[2, 5, 9, 12], последний не был включен в анализ из-за высокого коэффициента вариации (41%), правой асимметрии и наличия трёх выскакивающих величин. Были отбракованы 17 анализируемых показателей, которые не имели нормального распределения по критериям W теста Шапиро-Уилка. Всё вышеизложенное позволяет сделать вывод о крайне неравномерном развитии МО области.

По результатам корреляционного анализа установлена совокупная линейная зависимость средней силы между **ОПЖ населения** и двумя изучаемыми факторами с коэффициентом корреляции, равным 0,67. В результате применения отбора факторов была построена линейная модель множественной регрессии:

$$y_1 = 83,833 - 1,537 x_2 - 0,007 x_{21},$$

где  $y_1$  – ОПЖ (оп), число лет;  $x_2$  – общий коэффициент смертности на 1000 чел.;  $x_{21}$  – показатель смертности от болезней системы кровообращения на 100 тыс. Все факторы статистически значимы с вероятностью 0,95. Коэффициент множественной корреляции подтверждает целесообразность включения вышеперечисленных факторов в данную модель ( $R = 0,82$ ). Коэффициент детерминации  $R^2 = 0,67$ . Средняя ошибка аппроксимации равна 2,56 %. Значение F-stat, равное 39,74, говорит о статистической значимости модели в целом. Аналогичная линейная модель множественной регрессии получена для **ОПЖ мужчин**:

$$y_2 = 78,822 - 1,665 x_2 - 0,009 x_{21}.$$

В модель множественной регрессии о влиянии факторов на **ОПЖ женщин** входят два фактора:

$$y_3 = 93,098 - 0,383 x_1 - 1,036 x_2,$$

где  $y_3$  – ожидаемая продолжительность женщин, число лет;  $x_1$  – общий коэффициент рождаемости на 1000 чел.;  $x_2$  – общий коэффициент смертности на 1000 чел. Коэффициент множественной корреляции равен 0,81; коэффициент детерминации – 0,66; F- статистика – 38,53; средняя ошибка аппроксимации – 2,05 %, факторы значимы с вероятностью 95%. Таким образом, получен ожидаемый результат связи ОПЖ и общего показателя смертности [7], а также ОПЖ мужчин и всего населения и смертности от болезней системы кровообращения. Часто к причинам снижения ОПЖ относятся внешние причины смерти: убийства, самоубийства, передозировка наркотиками и др. [4, 10, 13].

Установлено, что среди факторов, описывающих доступность медицинской помощи, на **ОПЖ населения** влия-

Таблица 2

**Ожидаемая продолжительность населения муниципальных образований Иркутской области в 2018 г. (число лет)**

Показатель	Оба пола	Мужчины	Женщины
Минимум	58,3	51,9	66,1
Максимум	75,8	72,2	80,2
М (SD)	66,6 (3,6)	60,4 (3,9)	72,9 (3,2)

яет только обеспеченность койками ( $R=0,65$ ); коэффициент детерминации  $R^2$  равен 0,42. Получена модель множественной регрессии:

$$y_1 = 74,752 - 0,119 x_{12},$$

где ОПЖ (оп), число лет;  $x_{12}$  – обеспеченность населения койками на 10 тыс. населения. Показатель «обеспеченность койками»  $x_{12}$ , включенный в регрессионную модель, и сама модель статистически значимы. Следовательно, существует связь между ОПЖ всего населения Иркутской области и обеспеченностью населения койками. Аналогичная линейная модель множественной регрессии получена для **ОПЖ мужчин**:  $y_2 = 69,446 - 0,133 x_{12}$ .

Линейная модель множественной регрессии **ОПЖ женщин** представлена следующим уравнением:

$$y_3 = 79,141 - 0,132 x_{11} - 0,053 x_{12},$$

где  $y_3$  – ожидаемая продолжительность жизни женщин, число лет;  $x_{11}$  – обеспеченность средним медицинским персоналом на 10 тыс.;  $x_{12}$  – обеспеченность койками на 10 тыс. Все факторы статистически значимы с вероятностью 0,95. Коэффициент множественной корреляции подтверждает целесообразность включения вышеперечисленных факторов в данную модель ( $R = 0,48$ ). Коэффициент детерминации  $R^2 = 0,23$ . Средняя ошибка аппроксимации равна 3,31 %. Значение F-stat, равное 4,97, говорит о статистической значимости модели в целом.

**Заключение.** В настоящее время ОПЖ населения Иркутской области одна из самых низких по РФ – 69,6 года (80-е место). Несмотря на то, что около 70 % основных направлений реализации мероприятий увеличения ОПЖ были включены в государственные программы развития региона, наличие нерешенных проблем социально-экономического развития препятствует успешности предпринимаемых мер [7]. Иркутская область в 2030 г. не достигнет целевого показателя 2024 г. (78 лет) даже по высокому варианту прогноза. По результатам корреляционно-регрессионного анализа установлены связи ОПЖ населения МО Иркутской области с общими показателями рождаемости и смертности, смертности от болезней системы кровообращения, обеспеченностью койками и средним медицинским персоналом.

Для достижения целевого показателя ОПЖ 80 лет к 2030 г. [2, 3, 5] требуются научно обоснованная государственная и региональная социально-демографическая политика, инвестиции, время, дифференцированные

решения для отдельных территорий [1, 6]; значительное увеличение государственных расходов на содержание и развитие системы здравоохранения, включая муниципальный уровень, эффективное использование финансовых средств для обеспечения доступности оказания медицинской помощи населению. Поэтому социально-экономическое благополучие населения рассматривается как важный фактор, влияющий на здоровье и долголетие, и как основная мера воздействия в системе управленческих решений [8, 12].

В последние годы большое внимание уделяется таким важным социально-экономическим мерам повышения ОПЖ, как снижение уровня бедности, преступности, улучшение жилищных условий и благоустройства жилья, организация безопасных условий труда, отдыха, достижение санитарно-эпидемиологического благополучия, санитарное просвещение населения, развитие специализированной медицинской помощи и др. [7]. Но резервы увеличения продолжительности жизни остаются, поэтому использование и активизация всех резервов – важное условие дальнейшего роста ОПЖ жизни населения [3].

## Литература

1. Вангородская С.А. Динамика ожидаемой продолжительности жизни населения России в 2000-2016 годах / С.А. Вангородская // Общие вопросы мировой науки: Collection of scientific papers on materials III International Scientific Conference. International Research Federation «Science Public». – 2017. – С. 14-18.
2. Vangorodskaya S.A. Dynamics of life expectancy of the population of Russia in 2000-2016 / S.A. Vangorodskaya // General questions of world science: Collection of scientific papers on materials III International Scientific Conference. International Research Federation «Science Public». – 2017. – S. 14-18.
3. Колосницина М.Г. Факторы роста ожидаемой продолжительности жизни: кластерный анализ по странам мира / М.Г. Колосницина, Т.В. Коссова, М.А. Шелунцова // Демографическое обозрение. – 2019. – Т.6, № 1. – С. 124-150.
4. Kolosnitsyna M.G. Life expectancy growth factors: cluster analysis for countries of the world / M.G. Kolosnitsyna, T.V. Kossova, M.A. Sheluntsova // Demographic Review. – 2019. – T.6, No. 1. – S. 124-150.
5. Попова Л.А. Региональные резервы роста ожидаемой продолжительности жизни населения в условиях конвергенции ее уровня. / Л.А. Попова, Е.Н. Зорина // Экономический и социальный перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2019. – Т.12, № 6. – С. 228-242.
6. Popova L.A. Regional reserves for the growth of life expectancy of the population in the conditions of convergence of its level. / L.A. Popova, E.N. Zorina // Economic and social changes: facts, trends, forecast. – 2019. – T.12. – No. 6. – P. 228-242.
7. Социально-экономические детерминан-

ты и потенциал роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации с учетом региональной дифференциации. / Н.В. Зайцева, Г.Г. Онищенко, А.Ю. Попова [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 4. – С. 14-29.

Socio-economic determinants and growth potential of life expectancy of the population of the Russian Federation, taking into account regional differentiation. / N.V. Zaitseva, G.G. Onishchenko, A.Yu. Popova [et al.] // Health risk analysis. – 2019. – No. 4. – P. 14-29.

5. Спиридонова С.А. Корреляционно-регрессионный анализ ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации / С.А. Спиридонова // Россия и мировое сообщество: проблемы демографии, экологии и здоровья населения: II междунар. науч.-практич. конф. – 2019. – С. 181-183.

Spiridonova S.A. Correlation-regression analysis of life expectancy of the population of the Russian Federation / S.A. Spiridonova // Russia and the world community: problems of demography, ecology and population health: II Intern. scientific and practical conference. – 2019. – S. 181-183.

6. Чекменева Л.Ю. Ожидаемая продолжительность жизни населения в России и в мире. / Л.Ю. Чекменева, Т.А. Балина // Вестн. Тверского гос. ун-та. Серия: География и геоэкология. – 2019. – № 3(27). – С. 5-13.

Chekmeneva L.Yu. Life expectancy of the population in Russia and in the world. / L.Yu. Chekmeneva, T.A. Balina // Bulletin of the Tver State University. Series: Geography and Geology. – 2019. – No. 3 (27). – S. 5-13.

7. Шибалков И.П. Приоритетные направления реализации мероприятий по повышению ожидаемой продолжительности жизни населения в регионах России / И.П. Шибалков, О.П. Недопасова // Вестн. Академии знаний. – 2019. – № 3(32). – С. 298-307.

Shibalkov I.P. Priority directions for the implementation of measures to increase the life expectancy of the population in the regions of Russia / I.P. Shibalkov, O. P. Nedopasova // Bulletin of the Academy of Knowledge. – 2019. – No. 3 (32). – S. 298-307.

8. Arora A. Population Well-Being Measures Help Explain Geographic Disparities In Life Expectancy At The County Level / A. Arora, E. Spatz, J. Herrin and etc. // Health Aff (Millwood). – 2016. – № 35(11). – P. 2075-2082. DOI: 10.1377/hlthaff.2016.0715

9. Chetty R. The Association Between Income and Life Expectancy in the United States, 2001-2014 / R. Chetty, M. Stepner, S. Abraham and etc. // JAMA. – 2016. – № 315(16). – P. 1750-66. DOI: 10.1001/jama.2016.4226

10. Ho J.Y. Recent trends in life expectancy across high income countries: retrospective observational study. / J.Y. Ho, A.S. Hendi // BMJ. – 2018. – № 362. – k2562. DOI: 10.1136/bmj.k2562

11. Kolip P. Gender equality and the gender gap in life expectancy in Germany. / P. Kolip, C. Lange, E. Finne // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. – 2019. – № 62(8). – P. 943-951. DOI:10.1007/s00103-019-02974-2

12. Reynolds M.M. Social Policy Expenditures and Life Expectancy in High-Income Countries / M.M. Reynolds, M. Avendano // Am J Prev Med. – 2018. – № 54(1). – P. 72-79. DOI: 10.1016/j.amepre.2017.09.001

13. Woolf S.H. Life Expectancy and Mortality Rates in the United States, 1959-2017 / S.H. Woolf, H. Schoemaker // JAMA/ - 2019. – № 322(20). – P. 1996-2016. DOI: 10.1001/jama.2019.16932

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.Е. Адамова, А.А. Таппахов, Т.К. Давыдова, Т.Е. Попова,  
Ю.И. Хабарова

## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МУЛЬТИСИСТЕМНОЙ АТРОФИИ НА РАННИХ СТАДИЯХ (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.29

УДК 616-009.1

Исследованы литературные данные по мультисистемной атрофии (МСА), рассмотрены ее клинические особенности и приведены современные диагностические критерии данного заболевания. Представлены собственные наблюдения за пациентами с различными формами МСА, прошедшими стационарное лечение в Центре нейродегенеративных заболеваний Якутского научного центра комплексных медицинских проблем в 2019-2020 гг.

**Ключевые слова:** мультисистемная атрофия, вегетативная недостаточность, паркинсонизм, атаксия, двигательные расстройства, пирамидная недостаточность.

In the article the literature data on MSA, the clinical features are studied and modern diagnostic criteria for this disease are provided.

We introduce our own observations of the patients with various forms of MSA who underwent inpatient treatment at the Center for Neurodegenerative Diseases of the Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems in 2019-2020.

These clinical cases have been studied with the aim to draw attention of general practitioners and neurologists to the disease onset among elderly patients and to the syndrome of autonomic insufficiency, which may be the initial manifestation of MSA, since this rare disease has a rapidly progressive course and leads to mortality. In turn, the early diagnosis of the disease contributes to timely correction of autonomic and motor disorders and ultimately increases quality and lifetime.

**Keywords:** multisystem atrophy, autonomic insufficiency, Parkinson disease, ataxia, motor disorders, pyramidal insufficiency.

**Введение.** Мультисистемная атрофия (МСА) – это редкое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей вегетативной недостаточностью (ВН), паркинсонизмом, мозжечковым и пирамидным синдромами в различных комбинациях с фатальным исходом. Заболеваемость составляет в среднем 0,6–0,7 случая на 100 тыс. населения в год, однако увеличивается с возрастом и достигает 3 случаев на 100 тыс. в год среди населения старше 50 лет [7, 10, 11]. МСА с одинаковой частотой поражает лиц обоего пола, чаще всего дебютирует в 50-60 лет и характеризуется быстрым прогрессированием с летальным исходом в течение 5-7 лет [9, 12, 14].

При МСА в 20–75% случаев моторным проявлениям заболевания предшествует продромальная стадия, которая может характеризоваться развитием ортостатической гипотензии, нейрогенных нарушений мочеис-

пускания, инспираторного стридора, эректильной дисфункции, а также нарушением поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (нарушение REM-фазы сна) [10]. Заболевание характеризуется быстрым и неуклонным прогрессированием и через 5 лет после первых проявлений заболевания 60% пациентов оказываются в инвалидном кресле, а спустя 6–8 лет большинство из них stanовятся прикованы к постели [10]. К факторам неблагоприятного прогноза относят поздний возраст на момент дебюта и раннее развитие выраженной вегетативной недостаточности [8, 9, 14, 15, 16]. Наиболее частыми причинами летального исхода больных с МСА является внезапная смерть во сне, аспирационная пневмония вследствие нарушений глотания, ортостатическая гипотензия и другие причины [13].

Пациенты с МСА имеют широкий спектр нарушений вегетативной нервной системы, но наиболее характерным является поражение мочеиспускательной и сердечнососудистой систем [11]. Пациенты при развитии данных симптомов не всегда обращаются за медицинской помощью, сводя свои жалобы на возрастные изменения организма, что усложняет своевременную диагностику данного редкого нейродегенеративного заболевания. Однако именно нарушения вегетативной системы являются наиболее значимыми для пациентов с продромальной стадией МСА.

Клиническая картина МСА складывается из вегетативной недостаточности, мозжечковой атаксии и паркинсонизма. Наиболее частым и в то же время тяжелым кардиоваскулярным вегетативным нарушением является ортостатическая гипотензия, которая развивается вследствие нарушения активации симпатических вазоконстрикторных нейронов [10]. Симптоматика может быть скрытой и выражаться общей слабостью, дрожью в теле, головной болью, тошнотой, а также дискомфортом в области шеи и плеч при смене положения из горизонтального в вертикальное. При более выраженном снижении артериального давления возможны синкопальные состояния и падения. Кроме ортостатической гипотензии кардиоваскулярные нарушения в рамках вегетативной недостаточности могут проявляться артериальной гипертензией в положении лежа (особенно в ночное время), фиксированным пульсом, постпрандиальной гипотензией (гипотензией после приема пищи) [1]. При МСА могут развиваться и иные вегетативные нарушения: ослабление моторики желудочно-кишечного тракта, нарушение зрачковых реакций, терморегуляторные нарушения, ангидроз или гипергидроз, акрогипотермия [10].

Вегетативные нарушения характерны и для болезни Паркинсона, что требует проведения дифференциальной диагностики, особенно при отсутствии мозжечковых и пирамидных знаков. В

ФГБНУ ЯНЦ КМП Центр нейродегенеративных заболеваний: **АДАМОВА Алина Евгеньевна** – м.н.с., врач невролог, adalina666@yandex.ru, **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., с.н.с.; доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, врач невролог УНЛ нейропсихологический отдел. Клиники СВФУ, dralex89@mail.ru, **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с.-руковод. Центра НДЗ, **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора ЯНЦ КМП, **ХАБАРОВА Юлия Ильинична** – м.н.с., зав. отделением Центра НДЗ.

то же время при МСА вегетативные нарушения развиваются на ранней стадии, могут предшествовать развитию симптомов паркинсонизма и вносят большой вклад в снижение качества жизни пациентов, чем двигательный дефицит [2].

Среди немоторных проявлений МСА значимую роль играют также расстройства дыхания. Так, почти в половине случаев немоторных проявлений на развернутой стадии МСА отмечается инспираторный стридор, возникающий вследствие дистонии голосовых связок или денервации мышц гортани, немного реже (у 40% пациентов) наблюдаются синдромы апноэ во сне как obstructивного, так и центрального генеза [1].

Для МСА характерны когнитивные и аффективные нарушения. Несмотря на то, что деменция считается исключительным признаком при МСА, следует помнить о том, что у 1/3 пациентов наблюдается умеренно выраженное снижение когнитивных функций, как правило, лобного типа. На поздних стадиях у 4,5% пациентов возможно развитие деменции [9]. Среди эмоциональных нарушений при МСА встречаются депрессия, тревожность и панические атаки [1].

Лечение МСА остается симптоматическим. Терапия ортостатической гипотензии часто достаточно сложная, вместе с тем она улучшает качество жизни больных МСА. Немедикаментозные методы включают наложение компрессионных бинтов на нижние конечности, повышение содержания соли в рационе, приподнимание головного конца кровати. Медикаментозная терапия ортостатической гипотензии включает назначение  $\alpha$ -адреномиметиков (мидодрин), минералокортикоидов (флудрокортизон) и ингибиторов ацетилхолинэстеразы (пиридостигмин) [4]. Холинолитики периферического действия эффективны при недержании мочи, однако часто индуцируют ее задержку; десмопрессин, принятый на ночь, обеспечивает регресс никтурии. При неполном опорожнении мочевого пузыря необходима периодическая катетеризация [6]. При мозжечковых нарушениях МСА эффективного лечения в настоящее время не существует. Для снижения симптомов паркинсонизма применяются препараты леводопы в дозе до 1000 мг/сут при условии хорошей переносимости [6].

#### **Описание клинических случаев МСА.**

*Клинический случай №1.* Пациент И., 71 год, в возрасте 61 года начал

отмечать выраженные колебания артериального давления с 60/40 мм рт. ст. до 230/120 мм рт. ст. Гипотензивные препараты принимал нерегулярно, наблюдался с диагнозом «гипертоническая болезнь» у участкового терапевта. В 65 лет появилось недержание мочи, однако особого внимания на мочевые расстройства не обращал. Заметное ухудшение на 7-й год болезни в возрасте 68 лет: из-за недержания мочи начал носить памперсы, присоединились замедленность в движениях, шаткость при ходьбе с периодическими падениями. Пациента также беспокоила выраженная общая слабость и несистемное головокружение, которые регрессировали в положении лежа. Семейный анамнез по двигательным нарушениям не отягощен.

На специализированный прием к неврологу-паркинсологу в Центр экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии Клиники Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова обратился на 8-й год своего заболевания. При осмотре выявлен симметричный акинетико-ригидный синдром, признаки мозжечковой атаксии. Проба на ортостатическую гипотензию выявила снижение АД с 130/80 мм рт. ст. (в положении лежа) до 90/60 мм рт. ст. (через 3 мин в вертикальном положении).

Тесты на когнитивные функции в пределах нормы, за исключением легкого снижения фонетической речевой активности. HADS – 5/5 (в норме).

Пациент для дальнейшего обследования госпитализирован в Центр нейродегенеративных заболеваний Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП).

Суточное мониторирование артериального давления выявило эпизоды снижения АД в утренние и дневные часы с минимальным значением до 75/53 мм рт. ст. и ночную гипертензию до 210/103 мм рт. ст.

МРТ головного мозга выявила диффузную атрофию коры головного мозга и мозжечка.

Учитывая вегетативную недостаточность, акинетико-ригидный синдром, мозжечковые знаки и характерные изменения, выявленные на МРТ-исследовании головного мозга, пациенту выставлен диагноз мультисистемная атрофия, синдром Шая-Драйжера.

При выписке рекомендован прием  $\alpha$ -адреномиметика (мидодрина) под контролем невролога по месту жительства, а также симптоматическая терапия.

*Клинический случай №2.* Пациент

П., 61 год, госпитализирован в Центр нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП с жалобами на замедленность и скованность в движениях, выраженную тревогу, невозможность спать лежа ввиду выраженной тревоги, частые мочеиспускания и запоры.

Из анамнеза заболевания известно, что с 58 лет начал отмечать шаткость при ходьбе, частое мочеиспускание, запоры, несистемное головокружение и быструю утомляемость. В течение последующих двух лет наблюдался у терапевта с хроническими запорами и у невролога с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия. Симптоматика медленно нарастала. Семейный анамнез не отягощен. В возрасте 61 года присоединилась замедленность и скованность в движениях, ввиду чего выставлен диагноз сосудистый паркинсонизм, назначен прамипексол в суточной дозе 0,75 мг без эффекта. Нейропсихологические тесты: MoCA – 24 балла (признаки умеренного когнитивного расстройства), HADS – тревога – 6, депрессия – 18 баллов (выраженные клинические данные депрессии).

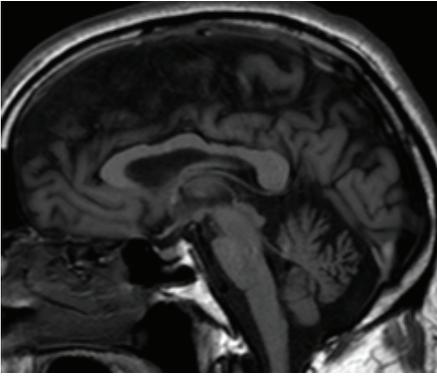
В неврологическом статусе выявлен двусторонний симметричный акинетико-ригидный синдром, пирамидная недостаточность (в виде гиперрефлексии и патологических экстензорных знаков), легкие мозжечковые симптомы (интенция при выполнении пальце-носовой и колена-пяточной проб) и тазовые нарушения в виде частого мочеиспускания с эпизодами недержания мочи. Ортостатическая проба клинически значимого снижения АД не зафиксировала.

На МРТ головного мозга выявлены характерные для МСА изменения (рисунк).

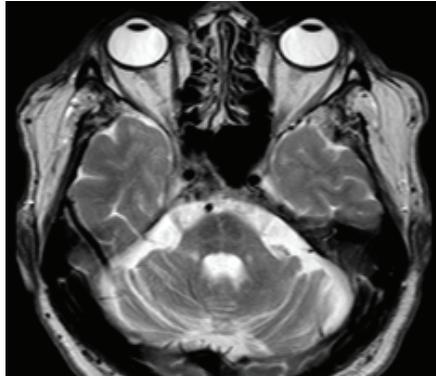
Пациенту назначен препарат леводопа / карбидопа с титрованием до 750 мг + 75 мг / сут, на фоне чего значительно снизились проявления акинетико-ригидного синдрома. Кроме того, назначен бупирон в дозе 10 мг/сут для купирования тревоги.

Таким образом, учитывая превалирование в клинической картине симметричного акинетико-ригидного синдрома, наличие пирамидной недостаточности, раннее развитие симптомов вегетативной недостаточности, положительный ответ на леводопатерапию, пациенту выставлен диагноз мультисистемная атрофия, нигростриарный вариант.

*Клинический случай №3.* Пациент Н., 59 лет, госпитализирован в Центр нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП с жалобами на изменение



А



Б

МРТ головного мозга пациента П. Определяется атрофия червя мозжечка и моста на сагиттальных срезах (А), атрофия полушарий мозжечка с расширением борозд, полости четвертого желудочка и атрофия моста с формированием симптома «креста» (Б)

речи, шаткость и неустойчивость при ходьбе, поперхивание при приеме жидкой пищи, частое мочеиспускание с эпизодами недержания мочи, прерывистый сон ввиду частых мочеиспусканий.

Началось заболевание в 57 лет с изменения речи, голоса, поперхиваний при приеме пищи и неустойчивости походки. В 58 лет развилась шаткость при ходьбе с падениями, присоединились частые мочеиспускания, эпизоды недержания мочи. Ввиду наличия мозжечковой атаксии пациенту был исключен диагноз спиноцереbellлярной атаксии 1-го типа.

В неврологическом статусе выявлены: признаки стато-локомоторной атаксии, дисфония, дисфагия, дизартрия, тазовые нарушения по типу не-

держания. Ортостатическая проба клинически значимого снижения АД не зафиксировала.

Проведены нейропсихологические тесты: MoCA – 22 балла (признаки умеренного когнитивного расстройства), HADS – 6/4 (в норме).

При МРТ головного мозга выявлены признаки атрофии мозжечка и моста с формированием симптома «креста».

Учитывая превалирование мозжечковой симптоматики, наличие вегетативных нарушений, характерные МРТ-признаки, пациенту выставлен диагноз мультисистемная атрофия, оливопонтocerebellлярный тип.

Описанные нами клинические случаи демонстрируют необходимость тщательного наблюдения и обследования пациентов с вегетативными нару-

шениями. Во всех трех случаях кардиоваскулярные и тазовые расстройства предшествовали установке диагноза МСА. В то же время следует помнить, что для диагноза МСА необходимо наличие не только вегетативной недостаточности, но и мозжечковой атаксии и/или паркинсонизма (таблица) [10].

**Заключение.** Таким образом, быстро прогрессирующие и трудно поддающиеся лечению симптомы вегетативной недостаточности могут быть начальными проявлениями МСА. К сожалению, лечение данного заболевания остается симптоматическим, однако своевременное начало терапии может несколько улучшить качество жизни пациентов.

### Литература

Валикова Т.А. Мультисистемная атрофия: клинические проявления, вопросы этиопатогенеза / Т.А. Валикова, Н.В. Пугаченко, Е.С. Королёва // Научный и учебный процесс: методич. семинар – 2010. – №4. – С. 100-106.

Valikova T.A. Multisystem atrophy: clinical manifestations, pathogenesis questions / T.A. Valikova, N.V. Pugachenko, Ye.S. Korolyeva // Scientific and educational process: methodological seminar. – 2010. – Vol. 4. – P. 100-106 (in Russ).

2. Дифференциальная диагностика мультисистемной атрофии и эссенциального тремора с болезнью Паркинсона (клинические наблюдения) / А.А. Таппахов, Т.Я. Николаева, А.Д. Алексеева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2016. – №2 (14). – С. 90-93.

Differential diagnosis of multisystem atrophy and essential tremor with Parkinson's disease (clinical cases) / A.A. Tappakhov, T.Ya. Nikolaeva, A.D. Alekseeva [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2016. – Vol. 2 (14). – P. 90-93 (in Russ).

3. Костин А.А. Мультисистемная атрофия. Урологические особенности / А.А. Костин, Е.С. Коршунова // Мат-лы 2-й науч.-практич. конф. урологов Северо-Западного федерального округа РФ. – 2016. – №6. – С. 61-62.

Kostin A.A. Multisystem atrophy. Urological features / A.A. Kostin, E.S. Korshunova // Materials of the 2nd scientific-practical conference of urologists of the North-West Federal District of the Russian Federation - 2016 – Vol. 6. – P. 61-62 (in Russ).

4. Левин О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова. – М.: МЕДпресс-информ. – 2012. – С. 213-234

O.S. Levin. Parkinson's disease / Levin O.S., Fedorova N.V. – M.: MEDpress-inform. – 2012. – P. 213-234 (in Russ).

5. Мартемьянова Е.О. Методы диагностики МСА на ранних стадиях / Е.О. Мартемьянова // Психиатрия и нейронауки. – 2018.

Martemyanova E.O. Methods for diagnosing MSA in early stages / E.O. Martemyanova // Psychiatry and Neurosciences. – 2018. (in Russ).

6. Мультисистемная атрофия мозга как наиболее вероятный диагноз у больного шестидесяти лет с паркинсоническим синдромом десятилетней давности / Р.В. Симанов, С.К. Ефтушенко, В.А. Симонян [и др.] // Международный неврологич. журнал - 2012 - №5(51). – С. 86-90.

### Диагностические критерии мультисистемной атрофии (по Fanciulli A., Wenning G., 2015)

Категория	Признак
Достоверная МСА	Посмертное обнаружение: 1) многочисленного $\alpha$ - синуклеина; 2) нейродегенеративных изменений в стрионигральной и оливопонтocerebellлярной областях
Вероятная МСА	Спорадическое прогрессирующее заболевание (начало после 30 лет), которое характеризуется вегетативной недостаточностью, включая недержание мочи (с эректильной дисфункцией у мужчин) или ортостатическим $\downarrow$ снижением артериального давления не менее чем на 30 мм рт.ст. систолического или 15 мм рт.ст. диастолического через 3 минуты стояния плюс одно из следующего: 1) паркинсонизм с плохой реакцией на леводопу (тип MSA-P – паркинсонический), 2) мозжечковый синдром (тип MSA-C – оливопонтocerebellлярный)
Поддерживающие критерии	Дистония мышц области головы и шеи; непропорциональный антеколлис; согнутый позвоночник (вперед, в стороны или оба); контрактуры рук или ног; дыхательные вздохи; тяжелая дисфония; тяжелая дизартрия; новый или усиленный храп; похолодание рук и ног; недержание мочи при эмоциональных реакциях (смехе или плаче); постуральный или кинетический тремор
Нехарактерные признаки	Тремор покоя по типу «катания пилы»; клинически значимая нейропатия; галлюцинации, не вызванные лекарствами; начало после 75 лет; положительный семейный анамнез; деменция (в соответствии с критериями DSM-IV); изменения белого вещества головного мозга, характерные признаки рассеянного склероза

Multiple system atrophy of brain as most probable diagnosis in 60-year old patients with Parkinson syndrome of 10-year period / R.V. Simonov, S.K. Yevtushenko, V.A. Simonyan [et al.] // International Neurological Journal – 2012 – Vol.5 (51). – P. 86-90 (in Russ).

7. Современные представления о мультисистемной атрофии / М.В. Ершова, Д.Р. Ахмадуллина, Е.Ю. Федотова [и др.] // Nervous diseases – 2018 - №4. – С. 3-13.

Contemporary Concept of Multiple System Atrophy // M.V. Ershova, D.R. Akhmadullina, E.Yu. Fedotova [et al.] // Nervous diseases. – 2018 – Vol. 4. – P. 3-13 (in Russ).

8. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. The analysis of 100 cases / G. Wenning, Y. Ben Shlomo, M. Magalhaes [et al.] // Brain. – 1994. – Vol. 117(Pt 4). – P. 835-845.

9. European Multiple System Atrophy Study

Group. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study / G.K. Wenning, F. Geser, F. Krismer [et al.] // The Lancet. Neurology. – 2013. – Vol. 12(3). – P. 264-274.

10. Fanciulli A. Multiple system atrophy / A. Fanciulli, G. Wenning. // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372(3). – P. 249-263.

11. Krismer F. Multisystem atrophy: insights into a rare and debilitating motor disorder / F. Krismer, G. Wenning // Nature Reviews. Neurology. – 2017. – Vol. 13(4). – P. 232-243.

12. MSA-SG. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry / M. Köllensperger, F. Geser, J. Ndayisaba [et al.] // Movement Disorders. – 2010. – Vol. 25(15). – P. 2604-2612.

13. Multiple system atrophy / G. Wenning, C. Colosimo, F. Geser [et al.] // The Lancet. Neurology. – 2004. – Vol. 3(2). – P. 93-103.

14. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study / P. Low, S. Reich, J. Jankovic [et al.] // The Lancet. Neurology. – 2015. – Vol. 14(7). – P. 710-719.

15. Progression and prognosis in multiple system atrophy. An analysis of 230 Japanese patients / H. Watanabe, Y. Saito, S. Terao [et al.] // Brain. – 2002. – Vol. 125(Pt 5). – P. 1070-1083.

16. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis / Y. Ben-Shlomo, G. Wenning, F. Tison [et al.] // Neurology. – 1997. – Vol. 48(2). – P. 384-393.

17. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients / S. Koga, N. Aoki, R. Uitti [et al.] // Neurology. – 2015. – Vol. 85(5). – P. 404-412.

А.С. Асекритова, Э.А. Емельянова, А.П. Далбараева

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИТОМ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.30

УДК 616.13-002.77-07-08

В статье представлен клинический случай эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Чарджа-Стросса), диагностированного впервые у 27-летнего мужчины с бронхиальной астмой, периферической гиперэозинофилией и вовлечением желудочно-кишечного тракта. Ретроспективный анализ течения болезни наглядно демонстрирует трудности диагностики этого клинического состояния. В данном клиническом случае диагноз был выставлен спустя 1,5-2 года с момента появления первых проявлений заболевания, во втором периоде развития болезни, на основании классификационных критериев болезни, выявленных у пациента: бронхиальная астма, риносинусопатия, легочные инфильтраты, гастроэнтероколит и гиперэозинофилия, несмотря на отсутствие биологических маркеров васкулита. Этот синдром редко встречается в клинической практике, однако врачи различных специальностей должны помнить о возможности его выявления у своих пациентов.

**Ключевые слова:** синдром Чарджа-Стросса, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, EGPA, ANCA-ассоциированные васкулиты, бронхиальная астма.

The article presents a clinical case of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome), which was diagnosed for the first time in a 27-year-old man with bronchial asthma, eosinophilia, and gastrointestinal tract involvement. A retrospective analysis of the disease demonstrates the difficulties in diagnosing this disease. In this clinical case, the diagnosis was made 1.5-2 years after the onset of the first manifestations of the disease, in the second period of the development of the disease, based on the symptoms of the disease that were identified in the patient: bronchial asthma, rhinosinusopathy, pulmonary infiltrates, hypereosinophilia, despite the absence of biological markers of vasculitis. This syndrome is infrequently in clinical practice; however, doctors of various specialties should be aware of identifying this syndrome in their patients.

**Keywords:** Churg-Strauss syndrome, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA, Anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis, bronchial asthma.

**Введение.** Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (EGPA) (ранее синдром Чарджа-Стросса) впервые был описан в 1951 г. J. Churg и L. Strauss. Они представили триаду гистопатологических признаков: некротизирующий васкулит, эозинофильную инфильтрацию тканей и внесосудистые гранулемы, на аутопсии 13 пациентов со сходной клинической симптоматикой: тяже-

лая бронхиальная астма, лихорадка, эозинофилия, сердечная и почечная недостаточность, периферическая нейропатия [1,2,6].

В настоящее время заболевание признано одной из форм васкулита, ассоциированного с антителами против нейтрофильной цитоплазмы (ANCA), характеризующегося эозинофильным гранулематозным воспалением и сосудистым васкулитом малого и среднего размера, связанного с астмой и эозинофилией [3-5].

В зависимости от географических регионов и применяемых критериев ежегодная заболеваемость и распространенность EGPA составляет 0,9-2,4 и 10,7-17,8% на миллион населения соответственно. Мужчины и женщи-

ны болеют одинаково часто. Средний возраст начала заболевания 38-49 лет [1,2,4,6].

Патогенез EGPA до сих пор до конца неизвестен, и нет стандартной терапии, основанной на результатах клинических исследований [3-7]. Пациенты с EGPA изначально, как правило, обращаются к терапевтам и врачам общей практики с клинической симптоматикой поражения одного или нескольких внутренних органов. Полиорганные поражения многих органов и систем в течение длительного времени могут протекать под маской других нозологий, представляя значительные трудности в диагностике истинного заболевания [1,2,6].

Редкая встречаемость этой патоло-

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **АСЕКРИТОВА Александра Степановна** – к.м.н., доцент, aleksaykt@mail.ru, **ЕМЕЛЬЯНОВА Эльвира Андреевна** – к.м.н., доцент, elviraemelyanova03@mail.ru, **ДАЛБАРАЕВА Алёна Петровна** – ординатор, alyona\_petrovna@mail.ru

гии, разнообразность симптоматики с вовлечением многих органов и систем подчеркивает актуальность исследований, представляющих не только научный, но и, прежде всего, практический интерес.

**Материал и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента (мужчина, 27 лет), находившегося на стационарном лечении в Якутской республиканской клинической больнице в 2019 г., где проведено полное углубленное обследование по всем стандартам и клиническим рекомендациям.

**Описание случая и обсуждение.** *Анамнез заболевания.* Осенью 2017 г. по поводу малопродуктивного кашля находился на амбулаторном лечении по месту жительства. Состояние было расценено как обострение хронического бронхита. Несмотря на лечение, заболевание прогрессировало, стали впервые беспокоить эпизоды затрудненного дыхания, приступы удушья, кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой. В дальнейшем назначен Симбикорт 80 мкг/4,5мкг/доза по 1 вдоху 2 раза в сутки, отмечалось некоторое улучшение состояния, проявляющееся урежением частоты приступов удушья и уменьшением кашлевого синдрома.

С весны 2018 г. появились боли в эпигастрии, возникающие независимо от приема пищи, вздутие живота. В связи с усилением интенсивности абдоминальных болей, появлением жидкого стула до 3-4 раз в сут, нарастанием общей слабости и снижением массы тела пациент был направлен в июле 2018 г. на обследование в Республиканскую больницу №2-ЦЭМП. По результатам лабораторно-инструментальных методов исследований пациенту был выставлен диагноз: язвенный колит с поражением ректосигмоидного отдела, бронхиальная астма аллергического генеза, частично-контролируемая. Рекомендовано лечение по месту жительства: Месакол 400мг/сут, Симбикорт 80 мкг/4,5мкг/доза по 2 вдоха 2 раза в сут. Выписан с улучшением.

Несмотря на постоянный прием лекарств, состояние пациента заметно ухудшилось с начала 2019 г. На фоне постоянной абдоминальной боли участился стул до 8-10 раз в сут, впервые появились боли в области левой верхнечелюстной пазухи, гнойные выделения из левого носового хода, эпизоды головокружения, головных болей, боли в коленных суставах и ежедневные приступы малопродуктивного кашля.

*Анамнез жизни.* Рос и развивался соответственно возрасту. Не работает. Курит (1 пачка сигарет в день), стаж курения более 5 лет, алкоголь употребляет умеренно. Наследственность не отягощена.

Пациент госпитализирован по направлению районной больницы в гастроэнтерологическое отделение Якутской республиканской клинической больницы в конце февраля 2019 г. Жалобы при поступлении: на постоянные, ноющие боли в эпигастрии и по ходу толстого кишечника; жидкий стул без патологических примесей; периодическую тошноту и рвоту; эпизоды головокружения; частые головные боли; боли в области левой верхнечелюстной пазухи и выделения гнойного характера со зловонным запахом, преимущественно из левого носового хода; ноющие боли в поясничных областях, в коленных суставах; общую слабость; снижение массы тела на 8 кг за последние полгода.

Состояние пациента при поступлении тяжелое. Сознание ясное. ИМТ 18,4 кг/м<sup>2</sup> (дефицит массы тела). Кожные покровы бледные, чистые. Частота дыхания 17 в мин. Границы легких в пределах нормы. В легких: притупление перкуторного звука ниже 10 ребра от задней подмышечной до паравerteбральной линии с обеих сторон; там же дыхание ослабленное везикулярное, над остальной поверхностью легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритм правильный, ЧСС 70 в мин. АД 70/50 мм рт. ст. Язык влажный, обложен серовато-белым налетом. Живот мягкий, умеренно вздут, болезненный в подвздошных областях, по ходу толстого кишечника. Размеры печени и селезенки в пределах нормы. Симптом поколачивания положительный слева. Стул жидкий до 10-15 раз в сутки, без патологических примесей. Мочепускание свободное, безболезненное.

Выявлены следующие отклонения в анализах от 28.02.19: эозинофилия - 28,6%, повышенная СОЭ - 62,0 мм/ч, низкий гемоглобин - 112 г/л, высокий уровень фибриногена - 10,626 г/л. Анализ кала на скрытую кровь отрицательный.

На ректоскопии от 28.02.19 – поверхностный эрозивный проктит.

Начата терапия сульфасалазином, ципрофлоксацином и метронидазолом, парентеральное введение электролитов, глюкозы.

Учитывая жалобы пациента, данные анамнеза (бронхиальная астма, поражение толстого кишечника), ги-

перэозинофилию, повышенную СОЭ и изменения в коагулограмме, в отделении продолжен диагностический поиск.

В биохимическом анализе крови от 03.03.19 обращает внимание повышение С-реактивного белка (9,54 мг/л) и иммуноглобулинов (IgM – 4,1 мг/мл; IgE – 741,7 МЕ/мл).

Эзофагогастродуоденоскопия от 04.03.19 – поверхностный гастрит, дуодено-гастральный рефлюкс.

Эхокардиография от 04.03.19 – полости сердца не расширены, фракция выброса – 48%. Глобальная сократимость левого желудочка незначительно снижена. Диффузная гипокинезия левого желудочка. Эффект спонтанного контрастирования левого желудочка. Регургитация на митральном клапане 0-1 ст., на легочном стволе – 1 ст., на трикуспидальном клапане – 1 ст.

Рентгенография придаточных пазух носа от 05.03.19 – признаки двустороннего верхнечелюстного синусита.

Компьютерная томограмма (КТ) органов грудной клетки с контрастированием от 06.03.19: тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) в обоих легких. Множественные очаги с двух сторон. Увеличение лимфатических узлов в средостении и корнях обоих легких. Двусторонний плевральный выпот.

КТ органов брюшной полости с контрастированием от 06.03.19: признаки дефекта наполнения контрастного препарата в просвете почечных вен обеих почек – тромбоз эмболия. Гиподенсивная зона в левой почке – следует дифференцировать между инфарктом и нефритом.

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей от 06.03.19 – формирующийся неокклюзивный тромбоз поверхностной вены бедра справа.

Принимая во внимание клиническую картину заболевания (бронхиальная астма, синусит, легочные инфильтраты, гастроэнтерит, тромбоз легочной артерии, почечных вен, формирующийся неокклюзивный тромбоз поверхностной вены бедра, гиперэозинофилия, высокий уровень СРБ, IgM и IgE, повышенная СОЭ, изменения коагулограммы) 06.03.19 был создан консилиум с целью уточнения диагноза и решения дальнейшей тактики лечения и ведения пациента. Поставлен диагноз: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа-Стросса), осложнения: ТЭЛА в обоих легких, неокклюзивный тромбоз поверхностной вены бедра справа, реактивный плеврит, вторичная энтеропатия, эрозивный проктит и

рекомендован перевод в ревматологическое отделение 07.03.19. В отделении была назначена базисная терапия преднизолоном из расчета 1 мг/кг/сутки и продолжалась симптоматическая терапия, направленная на коррекцию проявлений активности системного сосудистого иммунного воспалительного процесса.

Для верификации диагноза и оценки эффективности базисной терапии продолжалось обследование пациента.

В анализах от 11.03.19 выявлено нарушение гемостаза (Д-димер 8618,9 нг/мл; фибриноген 7,804 г/л; тромбиновое время 20,7 с). При иммуноблоттинге антинуклеарные, антимитохондриальные, антинейтрофильные цитоплазматические антитела и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду не обнаружены; антитела класса G к двухцепочной ДНК, антитела IgG к миелопероксидазе и антитела к нуклеосомам в пределах нормы.

КТ придаточных пазух носа от 14.03.19: признаки патологического содержимого в правой верхнечелюстной пазухе, утолщения слизистой оболочки лобной пазухи, пазухи основной кости и ячеек решетчатой кости, подтвержденные на МРТ головного мозга. Наряду с этими изменениями на МРТ головного мозга впервые выявлены патологические очаги в костях черепа справа. На рентгеновской КТ костей черепа 23.03.19 выявлены признаки правостороннего синусита и множественные дефекты округлой формы с четкими неровными контурами, размерами от 9,3x15 мм до 10x13 мм в костях черепа справа.

Учитывая выраженные изменения в костях черепа, проведена трепанобиопсия с гребешка подвздошной кости: в пунктате признаки плазмноклеточной миеломы не выявлены. Гистологическая картина и иммунофенотип гипоклеточного костного мозга с рассеянной инфильтрацией плазматических клеток без признаков моноклональности гематологом расценены как реактивные изменения.

В лабораторных данных, проведенных через 1 месяц после базисной терапии, обращали на себя внимание в общем анализе крови: нормализация уровня лейкоцитов  $9,03 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобина 130 г/л, эозинофилов 0,6%, при сохранении повышенной СОЭ 23 мм/ч; в биохимическом анализе крови: тенденция к повышению уровня общего белка и альбумина, нормализация СРБ до 3,7 мг/л при высоких показателях ревматоидного фактора

16,3 МЕ/мл, общего холестерина 10,7 ммоль/л, активности АЛТ 90,8 ед/л. В коагулограмме отмечена нормализация показателей за исключением уровня фибриногена (5,180 г/л) и D-димера (4555,6 нг/мл).

Пациент выписался из ревматологического отделения в апреле 2019 г. с положительной динамикой в виде нормализации уровня эозинофилов, регресса воспалительного процесса, улучшения КТ-картины органов грудной клетки (частичная регрессия инфильтрации в легких), значительного улучшения клинической симптоматики и общего самочувствия. Пациенту рекомендовано продолжить лечение по месту жительства. В дальнейшем запланирована консультация пациента в клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева.

В данном клиническом случае наглядно продемонстрированы трудность диагностики и характерная стадийность синдрома Чарджа-Стросса.

По литературным данным, в развитии заболевания условно выделяют три стадии: на начальной стадии болезнь дебютирует бронхиальной астмой, аллергическим ринитом. Постепенно нарастает тяжесть течения бронхиальной астмы, часто появляется резистентность к терапии [1,4]. Во второй стадии отмечается гиперэозинофильный синдром с различными клиническими проявлениями (синдром Леффлера, эозинофильная пневмония, эозинофильный гастроэнтерит и т.д.) и на этой стадии допускаются максимальное количество диагностических ошибок. На третьей стадии манифестируют клинические признаки системного васкулита (лихорадка, синдром системной воспалительной реакции, нефрит, кожные проявления и т.д.). Тяжесть течения бронхиальной астмы может регрессировать [1,4,6].

В клинической практике установление диагноза системного васкулита всегда затруднено и длительно, пациент в течение нескольких месяцев (иногда лет) может наблюдаться у многих специалистов, как и демонстрирует представляемый клинический случай.

В данном случае диагноз был выставлен на II стадии развития болезни, через 1,5-2 года с момента появления первых клинических проявлений, на основании классификационных критериев заболевания, выявленных у пациента: бронхиальная астма, риносинусопатия, легочные инфильтраты и гиперэозинофилия, несмотря на отсутствие биологических маркеров васкулита.

В диагностике EGPA, как и других васкулитов, большое значение имеет повышение уровня антинейтрофильных цитоплазматических антител, действие которых направлено против различных цитоплазматических антигенов – миелопероксидазы, эластазы, протеазы [1,3-7]. У ANCA-положительных пациентов (от 70 до 75%) определяются антитела к миелопероксидазе с перинуклеарным окрашиванием (pANCA) и чаще отмечаются поражение почек (особенно некротизирующий гломерулонефрит), поражение центральной нервной системы, периферическая полинейропатия, пурпура и другие кожные проявления [3,7].

При ANCA-негативном варианте процесс начинается с поражения легких (легочные инфильтраты, плеврит) и сердца (миокардит, перикардит, кардиомиопатия, нарушение сердечного ритма и др.). Отсутствие ANCA, согласно литературным данным, не исключает диагноз, так как при однократном исследовании аутоантитела обнаруживаются у 50-70% случаев [3,6,7].

Начало болезни с поражения легких (бронхиальная астма, синусит, легочные инфильтраты, плеврит) и желудочно-кишечного тракта (гастроэнтероколит), гиперэозинофилия, отсутствие ANCA позволяют считать, что у данного пациента ANCA-негативный тип EGPA, с преобладанием клиники эозинофильной инфильтрации в органы и ткани.

Разнообразие клинико-иммунологических форм болезни обуславливает необходимость проведения дифференциально-диагностического поиска для исключения широкого спектра заболеваний и патологических состояний. Бронхообструктивный синдром, в первую очередь, требует проведения дифференциальной диагностики между бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, а также аллергическим бронхолегочным аспергиллезом и хронической эозинофильной пневмонией. В отличие от этих состояний, бронхиальная астма при EGPA с момента появления становится сложной для терапии, характеризуется развитием легочных инфильтратов с вовлечением других органов и систем.

Выявленные эрозивно-язвенные изъявления в слизистой ректосигмоидного отдела толстой кишки изначально были расценены как проявления язвенного колита. Вместе с тем, своевременно проведенная биопсия слизистой оболочки кишечника име-

ет значение в установлении истинной причины деструктивных изменений в стенке кишечника, выявляя в биоптате гранулематозное воспаление сосудов и эозинофильную инфильтрацию тканей.

Тактика лечения зависит от клинического течения болезни. В данном случае, пациенту в качестве базисной терапии назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг/сутки. Такая тактика показана пациентам с хорошим прогнозом, без системных проявлений болезни, в течение 1 месяца или до редукции признаков активности процесса (до 1 года) [1,4].

Вместе с тем, выявленные у нашего пациента высокие показатели D-димера и фибриногена в плазме крови, сопровождаемые системными тромбозами (ТЭЛА, тромбоз почечных вен, формирующий неокклюзивный тромбоз поверхностной вены бедра), локальные нарушения сократимости левого желудочка, снижение фракции выброса до 48%, являются плохими прогностическими факторами EGPA, когда наиболее эффективна пульс-терапия метилпреднизолоном (1 гр. внутривенно в течение 3 дней) с последующим приемом 40-60 мг преднизолона, длительное время [1,3,4].

**Заключение.** Решающее значение в диагностике EGPA (синдрома Чарджа-Стросса) принадлежит деталь-

ному обследованию пациента с целенаправленным поиском патогномичных симптомов поражения органов и систем. С момента дебюта заболевания пациент наблюдался у разных специалистов (пульмонологи, гастроэнтерологи, терапевты), длительное время лечился по поводу бронхиальной астмы и язвенного колита без положительной динамики. Учитывая наличие нескольких конкурирующих диагнозов, проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, что позволило поставить диагноз.

Наличие этого редкого заболевания следует заподозрить у пациентов с бронхиальной астмой при появлении инфильтратов в легких, на фоне высокой эозинофилии и повышенного уровня СОЭ в периферической крови, так как своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют предотвратить необратимые повреждения органов и значительно улучшить прогноз течения болезни.

### Литература

1. Клинический случай синдрома Чарджа-Стросса: трудности диагностики, терапевтическая тактика / Т.В. Адашева, О.И. Нестеренко, В.С. Задионченко [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2016. - № 5. – С. 63-69.
2. Clinical case Churg-Strauss syndrome: difficulties in the diagnosis, therapeutic tactics / Adasheva TV, Nesterenko OI, Zadiionchenko VS. // The Russian Archives of

Internal Medicine. 2016;6(5):63-69. (In Russ.). DOI:10.20514/2226-6704-2016-6-5-63-69

2. Похазникова М.А. Случай выявления синдрома Чарджа-Стросса в практике семейного врача / М.А. Похазникова, М.О. Мохика Эстепа // Российский семейный врач. – 2012. – Т.6, №2. – С. 42-44.

Pokhaznikova MA, Mohika Estepa MO. The case of diagnosis of Churg-Strauss syndrome in general practice. Russian Family Doctor. 2012;2(16):42-45. (In Russ.). DOI:10.17816/RFD2012242-45

3. Сложности в диагностике эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (Синдром Чарджа-Стросса) / Н.В. Багешева, Д.И. Трухан, И.В. Викторова [и др.] // Consilium medicum. – 2018. – Т. 20, №11. – С. 55-60.

Difficulties in the diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). Bagisheva NV, Truhan DI, Viktorova IV. Consilium medicum. 2018; 20(11):55-60. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180092

4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов / Ассоциация ревматологов России.

Federal guidelines for the diagnosis and treatment of systemic vasculitis. Association of Rheumatology Russia (In Russ.). <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>

5. Classification criteria for the ANCA-associated vasculitides / Robson J, Grayson P, Ponte C [et al.] // Rheumatology. 2019; 2(58). Issue Supplement. DOI: 10.1093/rheumatology/kez058.050

6. Furuta S., Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis // *Allergol Int*. 2019; 68(4):430-436. DOI:10.1016/j.alit.2019.06.004

7. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists // *Am J Med*. 2003 Sep;115(4):284-90. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00359-0. PMID: 12967693.

М.А. Варламова, Т.К. Давыдова, П.С. Назарова,  
В.А. Захарова, О.Г. Сидорова

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИИ 17-ГО ТИПА В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.30

УДК 616.8(571.56)

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., врач невролог Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники ЯНЦ КМП, [varlamova.m@yandex.ru](mailto:varlamova.m@yandex.ru), **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с.-руковод. ЦНДЗ, **НАЗАРОВА Пелагея Святославовна** – м.н.с., врач невролог Клиники ЯНЦ КМП, **СИДОРОВА Оксана Гаврильевна** – н.с., врач генетик Клиники ЯНЦ КМП; **ЗАХАРОВА Валентина Аркадьевна** – зав. клинич. лаб., врач лаборант-генетик ГБУ РС (Я) «Станция переливания крови».

Проведен литературный обзор заболевания спиноцеребеллярная атаксия 17-го типа (СЦА 17). Приведено собственное клиническое наблюдение СЦА 17 с отсутствием характерных признаков спиноцеребеллярных атаксий - обратной корреляции между степенью экспансии и возрастом манифестации симптомов болезни, а также прямой взаимосвязи между степенью экспансии повторов и тяжестью клинических проявлений, подтверждающее существование отличий в клинической картине разных типов СЦА.

**Ключевые слова:** аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные дегенерации, экспансия тринуклеотидных повторов, спиноцеребеллярная атаксия 17-го типа.

A literature review of the disease spinocerebellar ataxia type 17 (SCA 17) was carried out. The clinical observation of SCA 17 was presented considering the absence of inverse correlation between a degree of expansion and age of manifestation of SCA 17 symptoms, as well as direct relationship between the degree of expansion of repeats and the severity of clinical manifestations. We also revealed differences in the clinical picture of SCA 17 in this case and SCA 1, which is widespread in Yakutia.

**Keywords:** autosomal dominant spinocerebellar degenerations, expansion of trinucleotide repeats, spinocerebellar ataxia type 17.

**Введение.** На сегодняшний день в медицинской литературе описано 47 подтипов спиноцереbellарных атаксий (СЦА). СЦА считаются редкой группой мозжечковых атаксий, со средней распространенностью 2,7 случая на 100 000 населения. Наиболее частыми их формами являются полиглутаминовые болезни расширения (АТХN1 /СЦА1, АТХN2 /СЦА2, АТХN3 /СЦА3, САСNА1А /СЦА6, АТХN7 /СЦА7, ТВР /СЦА17 и АТN1 /DRPLA) [2]. Якутия является очагом накопления СЦА1 не только в России, но и в мире. Распространенность составляет 46 случаев на 100 000 населения [12]. Спиноцереbellарная атаксия 17-го типа (СЦА17, МIM 607136) – редкий вариант атаксии, тяжелое нейродегенеративное заболевание, обусловленное экспансией тринуклеотидных СAG-повторов в гене *TBP* (TATA-binding protein) на хромосоме 6q27. Белковый продукт гена относится к факторам транскрипции и специфически связывается с регуляторным ТАТА-участком транскрибируемых сегментов [6]. Первый случай СЦА 17 был описан в 1999 г. R.Koide и соавт., у 14-летней японской пациентки, у которой с 6-летнего возраста отмечались нарушения координации движений и интеллекта, а затем присоединились атаксия туловища, спастичность, мышечная слабость, дисфагия и дизартрия, атипичные абсансы. У больной была обнаружена экспансия tandemных тринуклеотидных СAG-повторов в гене *TBP* (63 копии повторов при норме 25-42) [4]. В дальнейшем подобная мутация была обнаружена в других семьях японского и европейского происхождения [7, 9, 10, 14, 19]. Возраст появления симптомов составляет обычно 19-48 лет, однако есть описание экстремально тяжелого фенотипа СЦА17 с началом болезни в 3-летнем возрасте и с максимумом известным на сегодня числом СAG-повторов – 66 копий [14]. Известны и поздние варианты СЦА17, с манифестацией симптомов на 7-м десятке жизни. В обследованных семьях с СЦА17 наблюдалась отчетливая антиципация, а также обратная корреляция между возрастом начала заболевания и числом тринуклеотидных повторов [25].

В 2016 г. Ключниковым С.А. и соавт. был описан первый случай СЦА 17 в российской популяции [2]. У пациента – мужчины 27 лет, страдающего данным заболеванием в течение 7 лет, выявлено гетерозиготное носительство мутантного аллеля в гене *TBP* с числом СAG/СAA повторов 45. Клини-

ческая картина у пациента – мозжечковая атаксия с эпилептиками без сопутствующих гиперкинезов, дистонии и когнитивного дефицита – соответствует форме заболевания, вызванной мутацией с неполной пенетрантностью (число СAG/СAA повторов менее 49). В роду пациента подобное заболевание не встречалось, однако при проведении ДНК-диагностики родителей, у здоровой матери больного был найден идентичный мутантный аллель, что ярко демонстрирует явление неполной пенетрантности мутации при данной молекулярной форме АД-СЦА. В дальнейшем наличие СЦА 17 было установлено еще в 2 семьях [2].

*Клиническая картина спиноцереbellарной атаксии 17-го типа.* Спиноцереbellарная атаксия 17-го типа – нейродегенеративное заболевание, с аутомно-доминантным типом наследования, с обширной фенотипической изменчивостью и возрастом начала в несколько десятилетий. Основными клиническими проявлениями, как и для других типов атаксий, являются нарушение координации движений вследствие поражения структур мозжечка, а также его афферентных и эфферентных связей, и деменция [25].

В настоящем обзоре литературы у пациентов со СЦА17 (таблица) возраст в начале болезни варьировал от 3 до 60 лет, и примерно у половины пациентов развилась атаксия как начальный симптом. Возраст начала заболевания слабо коррелировал с возрастом количества повторов [25]. Во время течения болезни у большинства пациентов (>90%) атаксия проявлялась нестабильностью походки и нарушением речи. Также наблюдались когнитивные дисфункции и нарушение памяти как начальный симптом [20]. Деменция – второй по частоте симптом (73%), развивающийся в течение болезни. В детском возрасте наблюдается слабоумие. Такие симптомы, как агрессия [16], паранойя [8], эйфория [24] и депрессия [17, 22], наблюдаются часто и могут диагностироваться как поведенческие психические расстройства. Непроизвольное движение – одна из характерных черт СЦА17 [13, 18]. Поскольку хорей является хорошо известным симптомом СЦА17, клинический фенотип иногда перекрывает Huntington's disease (HD) и характеризуется триадой: двигательное расстройство, психические проявления и когнитивные нарушения [27]. Во многих случаях в клинически подозреваемой HD отсутствует повторная экспансия СAG, которая вызывает это

заболевание. Считается, что такие люди страдают фенокопийными синдромами HD или HD-подобными расстройствами [25, 26].

*Взаимосвязь между числом повторов и клиническими симптомами СЦА17.* Взаимосвязь между числом повторов и клиническими симптомами была исследована японскими учеными, которыми было обнаружено, что у более 75% пациентов с размером повтора СAG/СAA 43–50 имелось интеллектуальное ухудшение. А у некоторых людей интеллектуальные проблемы и непроизвольные движения были единственными признаками. Психиатрические проблемы или деменция, паркинсонизм и хорей, клиническая комбинация, напоминающая болезнь Гентингтона, чаще наблюдаются у людей с повторами СAG/СAA в этом диапазоне, чем у людей с большим количеством повторов. У всех пациентов с размером повтора СAG/СAA 50-60 имеется атаксия, а у 75% – снижение интеллектуальной функции. Пирамидные признаки (например, повышенные глубокие сухожильные рефлекссы) и дистония чаще встречаются у этих людей, чем у людей с меньшими повторами [23] (таблица). Также сообщалось о двух детях с более чем 60 повторами. В одном семейном случае при расширении СAG/СAA на 66 повторов нарушение походки развилось с 3 лет, за которым последовали спастичность, деменция и психиатрические симптомы [16]. В другом случае, с экспансией de novo СAG/СAA – 63 повтора, атаксия, интеллектуальное ухудшение развились в возрасте 6 лет, за которыми последовала спастичность [4].

Менее распространенными симптомами являются эпилепсия [3, 4, 8, 9, 14, 19, 22] (20%), вегетативные симптомы [9, 10, 11, 24] (9%), апраксия [9] (7%) и симптомы поражения периферических нервов [3, 17, 22] (3%). Lin et al. [24] сообщили о пациенте, у которого развилась офтальмоплегия с паркинсонизмом, а Rolfs et al. [9] – о пациенте с симптомом гипогонадизма.

На КТ и МРТ у больных СЦА17 обнаруживается грубая атрофия полушарий мозжечка и менее выраженная атрофия большого мозга [4]. На секции выявляется общее уменьшение объема и массы мозга, микроскопически – гибель нейронов и глиоз в области хвостатого ядра, скорлупы, таламуса, нижних оливок, лобной и височной коры. В мозжечке имеют место дегенерация и гибель клеток Пуркиньи, разрастание глии Бергманна. Иммуногистохимический анализ выявляет типичные для

полиглутаминовых болезней внутриядерные нейрональные включения, поддерживающие убиквитин и полиглутаминовые эпитопы [7, 9, 19].

Таким образом, есть несколько характерных отличий СЦА17 от других полиглутаминовых заболеваний.

Во-первых, СЦА17 демонстрирует сложный и изменчивый клинический фенотип, в некоторых случаях перекрывающий фенотип болезни Гентингтона.

Во-вторых, по сравнению с другими подтипами СЦА, вызванными увеличенными тринуклеотидными повторами, выявление в родственных связях СЦА17 редко из-за характерной структуры гена *TBP*.

В-третьих, пациенты с СЦА17 часто имеют диагностические проблемы, которые могут возникнуть из-за непенетрантности. Поскольку разрыв между нормальным и ненормальным числом повторов очень мал, трудно определить пороговое значение для количества патологических повторов СЦА в СЦА17. В подтверждение приводим собственное клиническое наблюдение.

Женщина якутской национальности, 49 лет, пенсионер службы МВД, была госпитализирована в неврологическое отделение Клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем в конце 2019 г. с жалобами на нарушение координации, шаткую походку, нарушение речи, общую слабость, быструю утомляемость, снижение зрения, постоянное головокружение не системного характера, понижение АД до 90/60 мм рт. ст., боли в правом коленном суставе, затруднение при сгибании ног в обеих коленных суставах, апатию, депрессию, раздражительность, нарушение сна.

*Из анамнеза заболевания:* первые проявления заболевания появились в 2014 г. в 44 - летнем возрасте. При повороте головы появилось головокружение, замедление походки, не могла бегать. В течение года постепенно появились нарушение речи и шаткость походки, которую заметили коллеги на работе. Обследовалась и лечилась в неврологическом отделении МСЧ МВД, в неврологическом отделении РБ№2-ЦЭМП с диагнозом мозжечковый синдром. В 2015г. прошла ДНК-диагностику на носительство мутации в гене *ATXN1* (26/27) в Медико-генетическом центре РБ№1-Национальном центре медицины. СЦА 1-го типа была исключена. В 2016 г. там же ДНК пациентки проверили на носительство мутации в генах *ATXN2* (20/27 повторов),

*ATXN3* (22/29 повторов) и в гене *TATA* – *связывающего белка (TBP)*. В результате определения размеров аллелей на автоматическом ДНК-анализаторе ABIPrism 3500 («Applied Biosystems», USA) выявлено 35/65 повторов локуса 6q27 в гене *TBP* (N= 29-42 повтора). Заболевание постепенно прогрессирует: выросла атаксия, стала передвигаться с тростью с 2018г., появилась депрессия: на фоне сниженного настроения могла целыми днями лежать, отказывалась от еды. Нарушения сна появились весной 2019 г., стала обидчивой, плаксивой. Инвалид II гр. с 2018 г. С 2019 г. стала передвигаться на улице и в общественных местах с помощью сопровождающего. Родословную со стороны отца не знает, т.к. после развода родителей связь с отцом была утрачена. Мать умерла от трех перенесенных ишемических инсультов в 2010 г. в возрасте 65 лет, атаксией не страдала. Больная родилась первым ребенком из двоих детей. Младший брат клинически здоров. Росла и развивалась по возрасту. Имеет два среднеспециальных образования, фельдшер и юрист. Работала в полиции инспектором по административному законодательству. Разведена, имеет взрослого сына, он ДНК диагностику не проходил. Проживает одна в частично благоустроенном доме с центральным отоплением. Бытовые проблемы решает с помощью социального работника, т.к. переезжать к сыну отказывается. Перенесенные заболевания: гепатит А во время беременности. В 2015 г. под общим наркозом было проведено удаление полипов матки.

*Неврологический статус:* сознание ясное. Ориентирована во времени, пространстве и собственной личности правильно. Поведение адекватное. Фон настроения снижен. ЧМН: запахи различает, зрение снижено за счет пресбиопии. Глазные щели равные. Зрачки округлой формы, равные, фотореакция зрачков снижена. Движение глазных яблок слегка ограничено в крайних отведениях. Горизонтальный и выраженный вертикальный нистагм. Диплопии нет. Точки выхода тройничного нерва безболезненные. Чувствительность на лице не нарушена. Носогубные складки симметричные. Слух сохранен. Глоточный рефлекс вызывается. Дисфагии нет. Язык по средней линии, волнительный с фасцикуляциями по краям. Дизартрия легкая, без скандирования. РОА Маринеску-Радовичи ++. Вялый тетрапарез. Кистевая динамометрия справа 18 кг, слева 13 кг. Тонус диффузно снижен. СПР с рук

и ног живые, равные. В позе Ромберга стоит поставив ноги вместе, но с выраженной атаксией. Тандемную пробу выполнить не может. Пальценосовую пробу выполняет с легкой интенцией с обеих сторон. Коленно-пяточную пробу выполняет с умеренной атаксией с обеих сторон. Менингеальных симптомов нет. Чувствительных нарушений нет. Походка атактическая, в помещении передвигается с тростью. Тазовых нарушений нет.

*Исследование по шкале падений Морзе* - 60 баллов (высокий).

*Шкала атаксии SARA-15* баллов (N до 40 баллов).

*Шкала оценки международного сотрудничества атаксии ICARS* – 25 баллов (N до 100 баллов).

*Госпитальная шкала Тревоги и Депрессии HADS:* тревога –3 балла, депрессия –7 (N 0-7 баллов).

*Монреальская шкала оценки когнитивных функций MoCA*– 23 балла (N= 30 балла). Тест на внимание: пациентка не справилась с серийным вычитанием и с одним из списков цифр. Также отмечалось снижение памяти в отстроченном произведении.

*Шкала Вейна для оценки вегетативных изменений* – 39 баллов (N до 15). Патологическое увеличение баллов указывает на преобладание симпатотонического варианта вегетативного тонуса.

*Данные инструментальных исследований:* ЭКГ от 10.12.19г. Закл.: Ритм синусовый с ЧСС 81 уд. в мин. Метаболические изменения миокарда нижнебоковых отделов.

*Спирография* от 10.12.19. Закл.: ЖЕЛ в пределах нормы. Показатели проходимости дыхательных путей на нижней границе нормы.

*Электронейромиография* от 16.12.19: СПИ по моторным волокнам срединного, локтевого, большеберцового нервов справа и слева – без патологии, малоберцового нервов справа и слева - выявляет аксональные нарушения умеренной степени на дистальном уровне в виде снижения амплитуды М-ответа на 55,5-62% (более выраженное слева).

СПИ по сенсорным волокнам срединного, локтевого и малоберцового нервов справа и слева – без патологии.

F-волна по моторным волокнам локтевого нерва справа выявляет признаки реиннервации в виде повторных волн до 15,4%.

F-волна по моторным волокнам локтевого нерва слева, срединных, большеберцового нервов справа и слева –

## Краткие клинические признаки пациентов с СЦА17

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Пол	Возраст начала забол-я	Первые симптомы	Атаксия	Деменция	Двигательные нарушения	Пирамидные знаки	Патол. знаки	Психиатр. нарушения	SAG	Ссылка
Ж	60	Хорея	-	н/д	Хорея	-	н/д	Депрессия	41	[5]
Ж	35	Нар-е координации рук	н/д	н/д	Хорея и нар-я координации	+	+	Депрессия	41	[20]
М	59	Невнятная речь	+	н/д	Миоклонии	-	-	-	41	[11]
М	42	Пониженная скорость работы	+	++	-	+	+	н/д	43	[21]
Ж	29	Нар-е походки изменение поведения	++	+	Хорея	+	-	-	44	[13]
М	48	Нар-е походки	+	+++	Дискинезии	н/д	н/д	н/д	44	[22]
ж	40	Нар-е походки	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	44	
ж	38	Нар-е походки	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	44	
М	41	Изм-я поведения	+	+	Дискинезии	+	н/д	н/д	45	
Ж	38	Депрессия	н/д	+++	Нет данных	+++	н/д	Депрессия	45	
ж	40	Нар-е походки	+	+	дискинезии	н/д	н/д	н/д	45	
м	34	Нар-е походки	+	-	Дискинезии, тремор	+	н/д	н/д	45	
м	55	Хорея	+	Нет данных	Хорея, дискинезия	н/д	н/д	н/д	45	
ж	52	Нар-е походки	+	+	дискинезии	н/д	н/д	н/д	45	
м	55	Нар-е походки	+	+	н/д	н/д	н/д	н/д	45	
м	Нет	Атаксия, нар-е мочеис	+++	+	-	+	++	Эйфория	45	[24]
Ж	30	Нар-е речи, депрессия	+	н/д	н/д	н/д	++	Депрессия	45	[9]
М	43	Атаксия	+	н/д	н/д	н/д	н/д	Депрессия	45	
Ж	30	Депрессия	+	+	Дистония, хорея	+	н/д	Депрессия, агрессия, паранойя	45	
М	23	Нар-е речи, атаксия	+	н/д	н/д	+	н/д	-	45	
М	19	Поведенческие нар-я	+	+	Дискинезии	н/д	н/д	н/д	46	[22]
М	37	Паранойя психоз	+	+	хореоатетоз	+	-	Паранойя психоз	46	[8]
Ж	55	Атаксия, деменция	+	+	-	+	+	н/д	46	[19]
н/д	40	н/д	+	+	хорея	+	+	н/д	47	
н/д	28	н/д	-	+	-	+	+	н/д	47	
н/д	39	н/д	+	+	дистония	+	+	н/д	48	
н/д	48	н/д	+	+	хорея	+	+	н/д	48	
ж	38	депрессия	-	н/д	н/д	н/д	н/д	Галлюц, суицид попытки	49	[9]
ж	16	Когнитивные нар-я, атаксия	+	+++	н/д	н/д	н/д	н/д	49	[22]
ж	48	хорея	+	н/д	хорея	н/д	+	паранойя	50	
м	55	Поведенческие нар-я	+	+	Дистонии, дискинезии	н/д	н/д	н/д	50	
м	13	УО	+	+	-	+	+	н/д	51	
ж	35	депрессия	+	+	дискинезии	н/д	н/д	депрессия	52	II
ж	25	паранойя	н/д	+++	н/д	+++	н/д	паранойя	53	
ж	35	атаксия	+	+++	дистония	н/д	н/д	++	53	[14]
м	34	атаксия	+	++	дистония	н/д	н/д	++	53	
м	23	атаксия	+	++	дистония	+	+	++	53	
ж	34	Личностные нар-я	+	+	н/д	+	+	эйфория	53	[8]

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
М	35	Атаксия, психиатр симптомы	+	+++	Дистония, хорья	+	н/д	Агрессия. Паранойя	54	[9]
М	18	Атаксия, деменция	+++	++	н/д	+	н/д	н/д	54	
ж	23	Галлюцинации	++	+	Дистония, хорья	+	н/д	Мания	54	
ж	18	Нар речи	+	н/д	н/д	н/д	н/д	-	54	
М	18	Атаксия	+	н/д	Дистония	н/д	н/д	-	54	
ж	20	Дистония	+	-	Дистония тортикокол-лис	-	-	н/д	55	[10]
н/д	19	н/д	+	+	дистония	+	+	н/д	55	[19]
н/д	25	н/д	+	+	дистония	+	+	н/д	55	
ж	6	УО, атаксия	+	++	-	+	-	н/д	63	[4]
ж	3	атаксия	+	+++	дистония	+	+	++	65	[14]

Примечание. -, не затронуты. +, мягкий. ++, умеренный. +++, тяжелый. н/д = нет данных.

без клинически значимых нарушений.

В клиническом аспекте - имеются признаки моторной аксональной симметричной невропатии на дистальных отрезках малоберцовых нервов умеренно выраженной степени.

**Электроэнцефалография** от 23.09.19 г. в покое: ФОН, регистрируется низкоамплитудная ЭЭГ. Наблюдается значительно дезорганизованная альфа-активность в виде отдельных волн средней амплитуды, низкого индекса, нерегулярная, наиболее выраженная в лобной области. Модуляции по амплитуде отсутствуют. Доминирует бета-активность в виде ритма высокого индекса, средней амплитуды, низкой частоты, с областью выраженности в переднелобной области (Fr1 Fr2).

**MPT головного мозга** от 24.09.2019 г.: небольшая врожденная ретроцеребеллярная киста и расширение борозд мозжечка, вероятно, как проявление атрофических изменений.

Психиатр от 11.12.19 г.: Тревожно-субдепрессивный синдром.

Клинический психолог от 13.12.19. Закл.: Сниженный эмоциональный фон, переживания в связи с заболеванием, усугубляемое чувством одиночества.

Генетик от 18.12.19: СЦА 17, поздняя форма, неуточненный тип наследования, прогрессирующее течение. Мозжечковый синдром. Вялый тетрапарез. Риск для потомства по поздней мозжечковой атаксии высокий.

Проведенное лечение: аминоплаз-маль 250,0 в/в кап медленно, через 2 дня №5, мексидол 5,0 в/в кап №10, аторис 20 мг вечером, фенибут 250мг 1 т на ночь, грандаксин 50 мг 1\*2р в

день, вит В12 в/м, ЛФК, массаж нижних конечностей.

На фоне лечения пациентка выписалась с улучшением общего состояния, относительной положительной динамикой в неврологическом статусе в виде уменьшения интенции при выполнении координаторных проб, улучшением четкости речи и настроения.

Из описанного случая видно, что клиническая картина у нашей пациентки имела некоторые отличия от случаев, описанных в мировой практике и имеющих такую же экспансию тандемных тринуклеотидных САG-повторов в гене *TBP* (65 копий). Это касается возраста дебюта заболевания и его клинических проявлений. В нашем наблюдении заболевание дебютировало в 44-летнем возрасте в отличие от приведенных примеров с таким же количеством тринуклеотидных повторов, где возраст дебюта соответствовал 3- и 6-летнему возрасту. Первыми симптомами были головокружение несистемного характера и атаксия при ходьбе. Неатактические симптомы, такие как дизартрия, когнитивные нарушения в виде снижения памяти, психические нарушения в виде тревожно-субдепрессивного синдрома, вегетативные нарушения, присоединились постепенно. В развернутой стадии заболевания у больной появились симптомы поражения периферического мотонейрона (краевые фасцикуляции языка, низкий мышечный тонус, вялый тетрапарез). Такие симптомы, как хорья, дистония, эпилептические приступы, довольно часто встречающиеся в литературе при СЦА17, не были диагностированы.

Стоит отметить, что клиническая

картина у пациентки с экспансией САG-повторов в гене *TBP* отличалась от клинической картины пациентов с СЦА1-го типа, распространенной в Якутии. Кроме этого, для СЦА 1 характерно развитие мозжечково-пирамидного синдрома, который проявляется скандированной речью, атаксией, спастикой и гиперрефлексией. Также у многих больных развивается бульбарный синдром с нарушением глотания и поперхиванием. В данном случае у пациентки имеется дизартрия, но без элементов скандирования. Кроме этого, мы наблюдаем вялый тетрапарез. Учитывая ядерное поражение XII пары черепно-мозгового нерва в наблюдаемом случае, не исключается развитие бульбарного синдрома при прогрессировании нейродегенеративного процесса в стволе головного мозга. Кроме этого, для больных с СЦА1 характерна эйфория, в то время как у нашей пациентки мы видим апатию и депрессию.

**Заключение.** Таким образом, СЦА17 демонстрирует сложный и изменчивый клинический фенотип, в некоторых случаях перекрывающий фенотип болезни Гентингтона. По сравнению с другими подтипами СЦА, вызванными увеличенными тринуклеотидными повторами, выявление в родственных связях СЦА17 редко из-за характерной структуры гена *TBP*. Пациенты с СЦА17 часто имеют диагностические проблемы, которые могут возникнуть из-за непенетрантности. Поскольку разрыв между нормальным и ненормальным числом повторов очень мал, трудно определить пороговое значение для количества патологических повторов САG в СЦА17.

Описанный нами клинический слу-

чай подтверждает, что СЦА 17 является клинически и генетически гетерогенным заболеванием. В данном случае мы не наблюдаем обратной корреляции между степенью экспансии и возрастом манифестации симптомов болезни, а также прямой взаимосвязи между степенью экспансии повторов и тяжестью клинических проявлений. Также мы наблюдаем отличия в клинической картине данного случая СЦА 17 и распространенной в Якутии СЦА 1, что также важно для проведения дифференциальной диагностики между этими двумя наследственными атаксиями для определения прогноза заболевания и степени риска передачи генной мутации потомству.

## Литература

1. Клинико-генеалогические и молекулярно-генетические особенности у пациентов со спинocerebellарной атаксией 1 типа и дентаторубропаллидолюисовой атрофией в Якутии / М.А. Варламова, П.С. Назарова, Е.А. Ильинова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 6. - С. 7-10.
2. Spinocerebellar ataxia type 17: first observations in the Russian population / S.A. Klyushnikov, D.A. Prikhodko, N.Yu. Abramycheva [et al.] // Degenerative and Vascular Diseases of the Nervous System: All-Russian Scientific and Practical Conference, dedicated to the 180th anniversary of teaching neurology at the Military Medical Academy. CM. Kirov; ed. By I.V. Litvinenko. - SPb, 2016. - P. 37-39.
3. A case of nocturnal frontal lobe epilepsy in a patient with spinocerebellar ataxia type 17 / M. Belluzzo, S. Musho-Ilbeh, F. Monti F. [et al.] // Seizure. - 2012. - 21:805-806. doi: 10.1212/01.wnl.0000094123.09098.A0.
4. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? / R. Koide, S. Kobayashi, T. Shimohata [et al.] // Hum. Mol. Genet. - 1999. - Vol. 8. - P. 2047-2053. DOI: 10.1093/hmg/8.11.2047.
5. A patient with 41 CAG repeats in SCA17 presenting with parkinsonism and chorea / H. Park, B.S. Jeon, J.H. Shin [et al.] // Parkinsonism Relat Disord. - 2016. - Vol. 22. - P. 106-107. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.11.011.
6. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis / L. Schols, P. Bauer, T. Schmidt [et al.] // Lancet Neurol. - 2004. - Vol. 3. - P. 291-304. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00737-9
7. Behavioral disorder, dementia, ataxia, and rigidity in a large family with TATA box-binding protein mutation / A.C. Bruni, J. Takahashi-Fujigasaki, F. Maltecca [et al.] // Arch. Neurol. - 2004. - Vol. - P. 1314-1320. DOI: 10.1001/archneur.61.8.1314
8. CAG repeat expansion in the TATA box-binding protein gene causes autosomal dominant cerebellar ataxia / H. Fujigasaki, J.J. Martin, P.P. De Deyn [et al.] // Brain. - 2001. - Vol. 124. - P. 1939-1947. DOI: 10.1093/brain/124.10.1939
9. Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA17) / A. Rolfs, A.H. Koeppe, I. Bauer [et al.] // Ann Neurol. - 2003. - Vol. 54. - P. 367-375. DOI: 10.1002/Ana.10676
10. Different types of repeat expansion in the TATA-binding protein gene are associated with a new form of inherited ataxia / C. Zuhlke, Y. Hellenbroich, A. Dalski [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. - 2001. - Vol. - P. 160-164. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200617.
11. Doherty K.M. Late onset ataxia: MSA-C or SCA 17? A gene penetrance dilemma / K.M. Doherty, T.T. Warner, A.J. Lees // Mov. Disord. - 2014. - Vol. 29. - P. 36-38. doi: 10.1002/mds.25770.
12. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1 / F.A. Platonov, K. Tyryshkin, D.G. Tikhonov [et al.] // Neurogenetics. - 2016. - V.17(3). - P.179-185. doi: 10.1007/s10048-016-0481-5.
13. Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the TBP and JPH3 genes / G. Stearin, H. Fujigasaki, A.S. Leber [et al.] // Brain. - 2003. - Vol. 126. - P. 1599-1603. DOI: 10.1093/brain/awg155
14. Intergenerational instability and marked anticipation in SCA-17 / F. Maltecca, A. Filla, I. Castaldo [et al.] // Neurology. - 2003. - Vol. 61. - P. 1441-1443. DOI: 10.1212/01.wnl.0000094123.09098.A0
15. Intergenerational instability and marked anticipation in SCA-17 / F. Maltecca, A. Filla, I. Castaldo [et al.] // Neurology. - 2003. - Vol. 61. - P. 1441-1443. doi: 10.1212/01.wnl.0000094123.09098.A0.
16. Phenotypic homogeneity of the Huntington disease-like presentation in a SCA17 family / SA van de Schneider, BP. Warrenburg, TD. Hughes [et al.] // Neurology. - 2006. - Vol. 67. P. 1701-1703. DOI: 10.1212/01.wnl.0000242740.01273.00
17. SCA 17 phenotype with intermediate triplet repeat number / H. Herrema, T. Mikkelsen, A. Robin [et al.] // J. Neurol. Sci. - 2014. - Vol. 345. - P. 269-270. DOI: 10.1016/j.jns.2014.07.041
18. SCA17 homozygote showing Huntington's disease-like phenotype / Y. Toyoshima, M. Yamada, O. Onodera [et al.] // Ann. Neurol. - 2004. - Vol. 55. - P. 281-286. doi: 10.1002/ana.10824.
19. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein / K. Nakamura, S.Y. Jeong, T. Uchiyama [et al.] // Hum. Mol. Genet. - 2001. - Vol. 10. - P. 1441-1448. DOI: 10.1093/hmg/10.14.1441.
20. SCA 17 phenotype with intermediate triplet repeat number / H. Herrema, T. Mikkelsen, A. Robin [et al.] // J. Neurol. Sci. - 2014. - Vol. 345. - P. 269-270. DOI: 10.1016/j.jns.2014.07.041.
21. Severe and rapidly progressing cognitive phenotype in a SCA17-family with only marginally expanded CAG/CAA repeats in the TATA-box binding protein gene: a case report / T.T. Nielsen, S. Mardosiene, A. Lokkegaard [et al.] // BMC Neurol. - 2012. - Vol. 12. - P. 73. DOI: 10.1186/1471-2377-12-73
22. Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17): oculomotor phenotype and clinical characterization of 15 Italian patients / C. Mariotti, D. Alpini, R. Fancellu [et al.] // J. Neurol. - 2007. - Vol. 254. - P. 1538-1546. DOI: 10.1007/s00415-007-0579-7
23. Spinocerebellar Ataxia Type 17 / Y. Toyoshima, O. Onodera, M. Yamada [et al.] // In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean L.J.H., Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2005 Mar 29 [updated 2019 Sep 12]. - 1993-2020. PMID: 20301611.
24. The SCA17 phenotype can include features of MSA-C, PSP and cognitive impairment / I.S. Lin, R.M. Wu, G.J. Lee-Chen [et al.] // Parkinsonism Relat Disord. - 2007. - Vol. 13. - P. 246-249. DOI: 10.1016/j.parkreldis.
25. Toyoshima Y, Takahashi H. Spinocerebellar Ataxia Type 17 (SCA17). Adv Exp Med Biol. - 2018. - Vol. 1049. P. 219-231. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1\_10. PMID: 29427105.
26. Trinucleotide repeat expansion in SCA17/TBP in white patients with Huntington's disease-like phenotype / P. Bauer, F. Laccone, A. [et al.] // J. Med. Genet. - 2004. - Vol. 41. - P. 230-232. doi: 10.1136/jmg.2003.015602
27. Wild E.J. Huntington's disease phenocopy syndromes / E.J. Wild, S.J. Tabrizi // Curr Opin Neurol. - 2007. - Vol. 20. - P. 681-687. DOI: 10.1097/BTO.0b013e3282f12074



## НАШИ ЮБИЛЯРЫ

И.Д. Ушницкий, М.Ю. Пупелене, О.И. Ширко, Л.А. Степанова,  
Д.А. Алексеев

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.32

УДК 616-009.1

## СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) – 100 ЛЕТ

В этом году исполняется 100 лет стоматологической службе Якутии - значимое историческое событие для здравоохранения региона, берущее свое начало в первой половине XX в. Зубной врач Метелова Ольга 1 мая 1920 г. обратилась в Якутский Губернский отдел здравоохранения с просьбой оказать содействие в организации первого зубоучастка кабинета в г. Якутске и выезде в г. Иркутск для приобретения необходимых для организации кабинета материалов и инструментария. Вот такой факт архивного материала стал историческим в развитии стоматологической службы Республики Саха (Якутия) [3].

Активное развитие стоматологической службы в Якутской АССР наблюдалось во второй половине XX в. Так, на основании приказа Министерства здравоохранения ЯАССР №04 от 6 января 1959 г. в г. Якутске была открыта городская стоматологическая поликлиника II категории на 29 врачебных должностей - 25 врачей стоматологов и 4 зубных врача. В архиве учреждения установлено, что городская стоматологическая поликлиника была основана на базе стоматологического отделения поликлиники №1 г. Якутска. Возглавил поликлинику Игорь Вячеславович Глухов. В старом деревянном одноэтажном здании разместились зубоучасток на 4 лечебных и 1 хирургическое кресло – заведующая Стрельцова Анна Федоровна, и зубопротезный кабинет на 4 рабочих места - заведующая Очередина Валентина Георгиевна. С 1961г. поликлинику возглавила Очередина В.Г. Её стараниями в 1963 г. открывается детское отделение под руководством Фроловой (Диденко) Валентины Александровны. Поликлиника пополнилась молодыми специалистами, окончившими медицинские вузы страны по целевым направлениям – это Старостина М.Г., Колдезников Е.С., Пешко (Герасимова) С.И., Ларионова (Непомнящих) Г.Н.,

Скрябина С.И. Кабинеты взрослого приема преобразованы в терапевтическое и ортопедическое отделения заведующие Сосна Ольга Моисеевна и Прошутинская Тина Михайловна. Поликлиника хотя и являлась городской, оказывала стоматологическую помощь как городскому, так и сельскому населению, выполняя тем самым функции республиканской стоматологической поликлиники. Производственная мощность поликлиники в 1968 г. выросла до 300-400 посещений в день, ежегодная обращаемость в 1963 г. составила 53104 посещения, а в 1968 г. – 81236.

К 1974 г. здание, в котором размещалась поликлиника, после неоднократных подтоплений пришло в негодность. Вновь разместились в непригодном деревянном здании на первом этаже жилого дома на улице Пионерской. Коллективу поликлиники пришлось своими силами вести работы по переоборудованию и отделке помещений под руководством заведующего ортопедическим отделением Трикопенко Б.Т. В этот период в поликлинике вводится ставка заместителя главного врача по лечебной работе. На эту должность назначен хирург-стоматолог Михеев К.К., проработавший в поликлинике до 1984г., а позже перешедший работать врачом хирургом в открытое по его непосредственной инициативе отделение челюстно-лицевой хирургии Республиканской клинической больницы. Константин Константинович стал первым кандидатом медицинских наук в республике по специальности «стоматология». В тот же период городская стоматологическая поликлиника начала подготовку врачей-интернов для дальнейшей их работы на своей базе и во всех районах республики. Первыми интернами были Большухина Л.М., Гаранин И.И., Гаранина О.В., Бочурова (Трубина) У.П., Рыбаковская (Исаева) Т.Э., Мишарин А.В.

В начале 1980-х гг. поликлинике был предоставлен первый этаж в но-

вом жилом четырехэтажном доме на улице Ф. Попова. В 1982 г. поликлиника справила новоселье. Стоматология развивалась, увеличилось штатное расписание, количество кабинетов и рабочих мест. С 1985 г. организовано два лечебных отделения, их возглавили Козьмина Т.М. и Пахомова С.Н. Заместителем главного врача по лечебной работе в этот период работала Филипенко Вера Андреевна. К началу 1988 г. было принято решение о выделении детского отделения в самостоятельное учреждение. Детская стоматологическая поликлиника разместилась на первом этаже жилого дома по ул. Ярославского б/з. Первым руководителем назначена Дубровская С.Г., внесшая большой вклад в её открытие. С 1989 г. на этом посту ее сменила Т.В. Ширко. Татьяна Владимировна являлась бессменным лидером детской стоматологии, главным внештатным специалистом по детской стоматологии Управления здравоохранения г. Якутска, возглавляла своё учреждение до момента реорганизации в 2018 г.

Стоматологическая поликлиника г. Якутска первой из учреждений системы здравоохранения Республики Саха (Якутия) к концу 2013г. перешла на новую форму организации и стала Государственным автономным учреждением. С 2015г. в учреждении введена в действие программа МИС (медицинская информационная система). 25.09.2017г. вышло Распоряжение Главы Республики Саха (Якутия) №813-РГ о реорганизации ГАУ РСЯ «Стоматологическая поликлиника г. Якутска» в форме присоединения к нему ГБУ РС(Я) «Детская стоматологическая поликлиника». Работа по реорганизации была завершена к февралю 2018г., после слияния учреждение стало именоваться ГАУ РС(Я) «Якутский специализированный стоматологический центр». Заместителем руководителя по медицинской части назначена Тимофеева В.А., по организационно-методической работе - Чоросова С.Н.

**УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», incadim@mail.ru; **ПУПЕЛЕНЕ Марина Юрьевна** – гл. врач ГАУ РС(Я) «Якутский стоматологический специализированный центр»; **ШИРКО Олег Игоревич** – к.м.н., доцент, зав. отделением ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №2 - Центр экстренной медицинской помощи»; **СТЕПАНОВА Любовь Афанасьевна** – зав. отделением ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины»; **АЛЕКСЕЕВ Дмитрий Афанасьевич** – к.м.н., доцент, директор ГБПОУ РС(Я) «Якутский медицинский колледж».

В начале 2019 г. по инициативе Министерства здравоохранения республики вышло распоряжение Министерства имущественных и земельных отношений Республики Саха (Якутия) № Р-110 о передаче Стоматологическому центру отдельно стоящего 5-этажного здания по ул. Свердлова 3/2, общей площадью 2541,8 кв.м. В настоящее время ведутся работы по проведению капитального ремонта переданных площадей, где впоследствии разместятся все стоматологические отделения центра. Планируется открыть койки дневного стационара в хирургических кабинетах детского и взрослого приема, оснастить центр современным стоматологическим и диагностическим оборудованием. Для этого у Якутского специализированного стоматологического центра есть все возможности [2, 4].

Одним из этапов развития стоматологической службы региона является подготовка зубных врачей и зубных техников в Якутском и Алданском медицинском училищах. Так, в период 1981-1991 гг. для здравоохранения были подготовлены 71 зубной врач и 125 зубных техников, которые внесли определенный вклад в развитие нашей службы. Кроме того, в 2010 г. Якутский медицинский колледж выпустил 16 зубных техников, а в 2011 г. - 10 специалистов по профилактической стоматологии. При этом за период с 2012 по 2016 г. 81 выпускник получил диплом специалиста по ортопедической стоматологии. В целом данные образовательные учреждения являются в регионе кузницей кадров специалистов со средним профессиональным образованием.

История развития и становления челюстно-лицевой хирургии в республике имеет определенные особенности. В период Великой отечественной войны в регионе функционировало единственное многопрофильное лечебно-профилактическое учреждение – Якутская республиканская больница. В то время в штате стоматологической службы г. Якутска имелось семь врачей стоматологов, которые оказывали медицинскую помощь больным, нуждающимся в стационарном лечении [1, 5]. При этом стационарная помощь больным с заболеваниями челюстно-лицевой области оказывалась врачами хирургами-стоматологами стоматологической поликлиники на базе травматологического отделения Республиканской клинической больницы, для чего было развернуто 10 коек стоматологического профиля. С 1961 г.

первые операции в челюстно-лицевой области разной степени сложности активно проводил хирург-стоматолог, а ныне ведущий челюстно-лицевой хирург страны профессор Неробеев А.И.

Дальнейшее развитие челюстно-лицевой хирургии связано с приемом в хирургическое отделение республиканской больницы в 1966 г. для постоянной работы с больными стоматологического профиля хирурга-стоматолога Тихоновой О.Д. После окончания стоматологического факультета Иркутского государственного медицинского института в 1961 г. Ольга Даниловна по распределению в течение 4 лет работала врачом стоматологом в Сунтарском районе. После специализации в клинической ординатуре по хирургической стоматологии при 1-м Ленинградском медицинском институте с 1966 по 1983 г. работала в качестве челюстно-лицевого хирурга в хирургическом отделении. 8 августа 1983 г. приказом Минздрава ЯАССР было открыто 30-коечное отделение, включившее в себя на первом этапе лечение всех нозологий ЧЛО: онкологию, детские болезни, воспалительные заболевания и травмы. Непосредственным инициатором открытия и первой заведующей отделением была уже состоявшаяся как челюстно-лицевой хирург талантливый организатор и наставник Тихонова Ольга Даниловна, заслуженный врач ЯАССР. Огромный вклад в развитие и становление отделения внёс доцент Михеев К.К., который начал постоянную работу в отделении с 1984 г. При этом первым штатным ординатором в начале функционирования специализированного стационара был принят Гаврильев К.М. Именно с этого времени можно говорить о начале деятельности челюстно-лицевой службы республики. На сегодняшний день интенсивно развивается телемедицина, которая позволяет решить некоторые проблемы дистанционно [6]. Приоритетным направлением развития отделения является дальнейшее повышение качества оказания хирургической помощи челюстно-лицевым больным путём использования новых высокотехнологических методов диагностики и лечения различных заболеваний [8].

Следующим этапом развития является то, что из состава отделения была выделена детская челюстно-лицевая хирургия, расположившаяся на базе ЛОР-отделения Центра охраны материнства и детства РБ №1- Национального центра медицины. С 2010 г. в хирургическом отделении Якутско-

го республиканского онкологического диспансера организован приём и лечение онкологических больных с опухолями головы и шеи.

Немаловажным историческим этапом является открытие стоматологического кабинета в ГБУ Р(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины» в 1992 г., который входил в состав клинко-консультативного отдела. Лечебно-профилактическая помощь поликлиническим и стационарным больным оказывалась врачами стоматологами Большевой А.В., Трифионовой Л.С., при четкой организации приема медсестрами Толстяковой (Токаревой) И.П., Никифоровой М.Е. и санитарками Роговой Е.В., Олехнович Т.Н. 1 декабря 1998 г. приказом №418 от 28 октября 1998 г. в РБ№1-НЦМ было открыто стоматологическое отделение как самостоятельное лечебно-диагностическое подразделение. Первой заведующей отделением была утверждена Петрова-Искакова Алия Нигметовна. На сегодняшний день отделение оказывает экстренную и плановую квалифицированную, специализированную помощь больным госпитальных, клинко-консультативных подразделений РБ №1-НЦМ и жителям региона. На детском терапевтическом приеме работают врачи стоматологи с высшими квалификационными категориями Дьячковский Г.Н., Антипина Л.С. и Игнатьева И.Н., им помогают опытные медицинские сестры Ефимова В.Н., Устинова А.Н. и Макарова Т.В. Хирургическая помощь оказывается врачом стоматологом хирургом высшей квалификационной категории Саввиной Д.Г. Детским стоматологом в отделении работала Бухарова В.Г.

Ортодонтическая помощь оказывается врачами высшей квалификационной категории Протопоповым И.А. и Корякиной Н.В. В зуботехнической лаборатории работают опытные зубные техники высшей и второй квалификационной категорий Конов А.Н., наставник молодых специалистов, и Попов К.И. Взрослый стоматологический прием проводят врачи высшей квалификационной категории Трифинова Л.С., Кириллина Л.П., Авелева Л.И. и врач первой квалификационной категории Винокуров А.С. Сопровождают деятельность врачей медицинские сестры Никифорова М.Е., Васильева Л.Ю. и Окошкина С.З. Хочется добрыми словами благодарности вспомнить коллегу, ветерана труда, врача стоматолога, замечательного человека Большеву Аллу Викторовну, которая

является бесменным наставником молодых сотрудников отделения [7].

Одним из важных исторических событий развития стоматологической службы является открытие специальности «Стоматология» в Якутском государственном университете с плановым набором 25 чел., которое состоялось в 1996 г. в Медицинском институте на основании Распоряжения Президента Республики Саха (Якутия) М.Е. Николаева № 288 – РП от 30.05.96 г. «О мерах по совершенствованию здравоохранения Республики Саха (Якутия)» и решения ученого совета Якутского государственного университета. Заведующими стоматологическим отделением был назначен к.м.н., доцент Филиппов С.В., а курсом стоматологии лечебного и педиатрического факультетов - к.м.н., доцент Ушницкий И.Д. Курс стоматологии входил в состав кафедры факультетской хирургии (зав. кафедрой проф. Бушков П.Н.).

Благодаря активным действиям ректора ЯГУ профессора Филиппова В.В. и директора МИ ЯГУ профессора Петровой П.Г., созданию материально-технической базы вновь открытой специальности было уделено особое внимание. В начале 1997 г. в основном корпусе МИ был открыт стоматологический кабинет, где проводилась лечебно-профилактическая работа по терапевтической и хирургической стоматологии и оказывалась консультативная помощь населению г. Якутска и республики. В 1998 г. была открыта стоматологическая учебная лаборатория (поликлиника) Медицинского института ЯГУ (зав. врач стоматолог Созонов И.Г.) с производственной мощностью более 100 посещений в день, затем стоматологическая поликлиника МИ ЯГУ (зав. с 2002 г. к.м.н., доцент Буторина И.В.). С 1996 по 2001 г. стоматологическое отделение возглавлял к.м.н., доцент С.В. Филиппов, выпускник Московского медицинского стоматологического института. До открытия специальности «Стоматология» на педиатрическом факультете Медицинского института курсом стоматологии на медицинском факультете с 1982 по 1993 г. руководил первый в республике кандидат медицинских наук по стоматологии, доцент, заслуженный врач Российской Федерации Михеев К.К.

Большую научно-методическую помощь при получении государственной лицензии на образовательную деятельность в Медицинском институте ЯГУ оказали преподаватели Красноярской государственной медицинской академии – декан стоматологического

факультета д.м.н., профессор Левенец А.А., зав. кафедрой нормальной анатомии д.м.н., профессор Николаев В.Г., доцент кафедры нормальной анатомии к.м.н. Ефремова В.П. При этом неоценимый научно-методический вклад внесли председатели Итоговой государственной аттестации выпускников по специальности «Стоматология» в МИ ЯГУ – декан стоматологического факультета, зав. кафедрой хирургической стоматологии Читинской государственной медицинской академии д.м.н., профессор Пинелис И.С. и заведующие кафедрами терапевтической стоматологии Иркутского государственного медицинского университета д.м.н., профессор Молоков В.Д. и ортопедической стоматологии Красноярской государственной медицинской академии - д.м.н., профессор Чижов Ю.В. Кроме того, активную методическую помощь оказали зав. кафедрой ортопедической стоматологии Дальневосточного государственного медицинского университета д.м.н., профессор Осольский Г.И. и зав. кафедрой терапевтической стоматологии Архангельской государственной медицинской академии д.м.н., профессор Зеновский В.П.

В 2005 г. была получена государственная лицензия Министерства образования и науки Российской Федерации по подготовке специалистов в клинической ординатуре и аспирантуре. В настоящее время коллектив отделения тесно сотрудничает с факультетом последипломного образования врачей МИ СВФУ. Профессорско-преподавательский состав активно принимает участие в организации и проведении тематических усовершенствований, сертификационных циклов и циклов первичной профессиональной переподготовки, а также повышение квалификации в системе непрерывного медицинского образования (НМО) для врачей стоматологов региона. Преподавателями и аспирантами проводится активная научно-исследовательская работа и были защищены кандидатские и докторская диссертации по специальности 14.00.21. (14.01.14) – стоматология.

Руководителями стоматологического отделения МИ ЯГУ и СВФУ в разные годы были доцент Михайлова Р.И. (2001-2009), к.м.н., доцент Исаков Л.О. (2009-2012), к.м.н., доцент Баишева В.И. (2012-2016), ст. преподаватель Никифорова Е.Ю. (2016-2017), а с 2017 г. ст. преподаватель Иванова А.А. В настоящее время в Медицинском институте СВФУ подготовлено более

400 врачей стоматологов. Выпускники в основном работают в системе здравоохранения региона и Дальневосточного федерального округа, субъектов России, а также в США и Германии [7].

Практическая помощь сельскому населению оказывается выездными бригадами ЦУБов и республиканских ЛПУ. Показатель обеспеченности врачами стоматологами на 10000 населения в Республике Саха (Якутия) – 2,7 (с учетом отсутствующих в отпуске по уходу за ребенком – 2,5), тогда как по РФ – 3,2. В промышленных городах и центральных улусах процент укомплектованности врачами стоматологами выше. В сельской местности показатель обеспеченности врачами стоматологами составляет менее 1,0 на 10000 населения, помощь оказывается в основном специалистами среднего звена – зубными врачами. На сегодняшний день нет специалиста в Анабарском районе.

На сегодняшний день стоматологическая служба Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) включает 1 специализированный стоматологический центр в г. Якутске, 2 стоматологические поликлиники (при МИ СВФУ и в г. Мирном), 33 кабинета (отделения) при ЦРБ в каждом улусе республики, 60 стоматологических кабинетов при сельских и городских участковых больницах в улусах республики, 10 стоматологических кабинетов и 1 стоматологическое отделение (РБ №1) при городских и республиканских медицинских учреждениях г. Якутска. Ортопедическая помощь оказывается в 13 улусах и г. Якутске в 16 учреждениях, при этом в 4 районах (Алданский, Верхнеколымский, Оймяконский, Томпонский) нет штатных единиц врачей стоматологов-ортопедов, в наличии только зубные техники, а в 7 учреждениях при имеющихся штатных единицах нет физических лиц – работу врачей ортопедов выполняют совместители. Ортодонтическая помощь оказывается в 5 учреждениях – в 2 учреждениях г. Якутска (ЯССЦ, РБ №1), и в городах Мирный, Нерюнгри и Ленск.

Количественный состав врачебного кадрового потенциала составляет 269 специалистов стоматологов всех специальностей при общей потребности 317,25 штатных единиц (из них 106 стоматологов общего профиля, 66 стоматологов-терапевтов, 14 стоматологов-ортопедов, 43 детских стоматолога, 23 стоматолога-хирурга и 17 ортодонтонтов), зубных врачей – 66, зубных техников – 37.

Необходимо отметить, что в развитие стоматологической службы региона огромную лепту внесли и вносят ведомственные ЛПУ - стоматологические отделения ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД Российской Федерации по Республике Саха (Якутия)» (зав. Петрова С.П.), поликлиники ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница №3» МЗ РС (Я) (зав. Сергеева А.Н.), ФГБУЗ «Дальневосточный окружной медицинский центр» ФМБА России (зав. Федорова А.К.), а также частные стоматологические учреждения, которые оказывают лечебно-профилактическую помощь значительной части населения.

Следует отметить, что в 1997 г. была создана Ассоциация стоматологов г. Якутска Республики Саха (Якутия). Первым президентом с 1997 по 2001 г. был к.м.н., доцент Филиппов С.В., с 2001 по 2012 г. - врач стоматолог высшей квалификационной категории Амирокова Т.А. С 2012 г. ассоциацию возглавляет профессор Ушницкий И.Д., который продолжает деятельность профессиональной организации в условиях современной реальности.

Приоритетными направлениями для улучшения оказания стоматологической помощи в республике остаются дальнейшее обучение и повышение квалификации медицинского персонала в рамках системы НМО, повышение объема плановой санации полости рта населению и качества оказываемой стоматологической помощи, улучшение работы по выполнению программы госгарантий, обеспечение государственных гарантий при получении бесплатной медицинской помощи в объемах, определенных региональной программой, совершенствование лечебно-профилактической помощи населению, активная профилактика стоматологических заболеваний, внедрение инновационных методов и средств лечения и профилактики в практической деятельности лечебно-профилактических учреждений.

## Литература

1. Исторические аспекты становления медицины на Северо-Востоке страны в годы ВОВ / И.Д. Ушницкий, А.С. Черемкина, К.А. Пиксайкина [и др.] // Историч. опыт медицины в годы ВОВ 1941-1945 гг.: мат-лы IX всероссийск. конф. с междунар. участием. - М.: МГМСУ, 2013. - С. 205-206.

Historical aspects of development of medicine in the North-Eastern region of the country during the Second World War / I.D. Ushnitsky, A.S. Cheremkina, K.A. Piksaykina [et al.] // Historical experience of medicine during the Great Patriotic War 1941-1945: Materials of the IX All-Russian conference with the international participation. Moscow: MGMSU, 2013:205-206.

2. История развития стоматологической службы в Республике Саха (Якутия) / И.Д. Ушницкий, П.Г. Петрова, М.Ю. Пупелене [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сб. статей межрегиональн. науч.-практич. конф., посв. 95-летию стоматологич. службы РС(Я) / под ред. И.Д. Ушницкого. - Якутск: Издательский дом СВФУ, 2015. - С.7-20.

History of development of dental service in the Republic of Sakha (Yakutia) / I.D. Ushnitsky, P.G. Petrova, M.Yu. Pupelene [et al.] // Current problems and the prospects of development of stomatology in the conditions of the North. The collection of articles of the regional scientific and practical conference devoted to the 95th anniversary of dental service in the Republic of Sakha (Yakutia) / edited by I.D. Ushnitsky. Yakutsk: NEFU publishing house, 2015:7-20.

3. Клияненко В.А. История развития специализированной стоматологической службы в городе Якутске / В.А. Клияненко, И.Д. Ушницкий, Р.И. Михайлова // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии: сб. науч. статей межрегиональн. науч.-практич. конф. - Якутск, изд-во ЯГУ, 2003. - С.3-10.

Kliyanenko V.A. History of development of specialized dental service in Yakutsk / V.A. Kliyanenko, I.D. Ushnitsky, R.I. Mikhaylova // Current problems and prospects of development of dentistry. Collection of scientific articles of regional conference. Yakutsk, YSU publishing house, 2003:3-10.

4. Ушницкий И.Д. История развития специализированной стоматологической службы в Республике Саха (Якутия) / И.Д. Ушницкий, В.А. Агафонова, А.Е. Андреева // История стоматологии: мат-лы IV всероссийск. конф. с междунар. участием.- М.: изд-во РИО МГМСУ, 2010.- С.198-200.

Ushnitsky I.D. History of development of specialized dental service in the Republic of Sakha (Yakutia) / I.D. Ushnitsky, V.A. Agafonova, A.E. Andreyeva // History of dentistry. Materials of the IV All-Russian conference with the international participation. Moscow:

MGMSA RIO publishing house, 2010:198-200.

5. Ушницкий И.Д. Здоровоохранение Якутии в период Великой Отечественной войны / И.Д. Ушницкий, Черемкина А.С., Пиксайкина К.Г. // Историч. опыт медицины в годы ВОВ 1941-1945 гг.: мат-лы VII всероссийск. науч.-практич. конф. с междунар. участием. - М., 2011. - С.186-187.

Ushnitsky I.D. Health care of Yakutia in the period of Great patriotic war / I.D. Ushnitsky, Cheremkina A. S., Piksaykina K.G. // Historical experience of medicine during the Great Patriotic War 1941-1945. Materials of the VIII-Russian scientific and practical conference with the international participation. Moscow, 2011:186-187.

6. Ушницкий И.Д. Исторические аспекты нейростоматологической помощи в Республике Саха (Якутия) / И.Д. Ушницкий, О.И. Ширко, Т.Я. Николаева // История стоматологии: мат-лы VI всероссийск. конф. с междунар. участием.- М.: МГМСУ, 2012. - С.214-215.

Ushnitsky I.D. Historical aspects of neurodental service in the Republic of Sakha (Yakutia) / I.D. Ushnitsky, O.I. Shirko, T.Ya. Nikolayeva // Dental History. Materials of the VI th All-Russian conference with the international participation. Moscow: MGMSU, 2012:214-215.

7. Ушницкий И.Д. Исторические аспекты становления и развития стоматологической службы в городе Якутске / И.Д. Ушницкий, С.Е. Ким, В.А. Охлопкова // Зубоврачевание в России: медицина и общество: мат-лы чтений, посв. 90-летию со дня рождения Г.Н. Троянского.- М.: МГМСУ, 2014. - С.90-92.

Ushnitsky I.D. Historical aspects of development of dental service in Yakutsk / I.D. Ushnitsky, S.E. Kim, V.A. Okhlopkova // Health care in Russia: medicine and society. Materials of the conference devoted to the 90th anniversary since the birth of G.N. Troyansky. Moscow: MGMSU, 2014:90-92.

8. Ширко О.И. История развития и становления челюстно-лицевой хирургии в Республике Саха (Якутия) / О.И. Ширко, И.Д. Ушницкий, Н.Д. Векслер // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сб. науч. статей межрегиональн. науч.-практич. конф., посв. 30-летию отделения челюстно-лицевой и пластич. хирургии ГБУ РС (Я) «РБ №2 - Центр экстренной медицинской помощи» / под ред. И.Д. Ушницкого. - Якутск: Издательский дом СВФУ, 2013. - С.8-11.

Shirko O.I. History of development of maxillofacial surgery in the Republic of Sakha (Yakutia) / O.I. Shirko, I.D. Ushnitsky, N.D. Vexler // Current problems and prospects of development of dentistry in the conditions of the North: the collection of scientific articles of the regional conference devoted to the 30th anniversary of maxillofacial and plastic surgery department of «Republic hospital N2 - the Center of medical care emergency» / edited by I.D. Ushnitsky. Yakutsk: NEFU publishing house, 2013:8-11.

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.33

Е.С. Павлова, М.К. Винокурова, А.Ф. Кравченко,  
Е.С. Прокопьев

## НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ НПЦ «ФТИЗИАТРИЯ» (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ СОЗДАНИЯ)

1944 год. Тяжелое время для всей страны, в том числе и для Якутии, где помимо трудностей военного времени отмечалась весьма высокая смертность от туберкулеза, от него умирало до 39% больных. В этих условиях 3 февраля 1944 г. кандидат исторических наук Георгий Башарин на закрытом заседании бюро Якутского обкома ВКП (б) в своем программном выступлении «Туберкулез – злейший враг якутского народа» назвал туберкулез «злейшим врагом после фашистов», предложив создать в г. Якутске Институт туберкулеза. В 1945 г. в республике работало 45 врачей фтизиатров, но этого было недостаточно для преодоления критической ситуации по туберкулезу.

20 августа 1949 г. Совет министров СССР принял Постановление «О мероприятиях по усилению борьбы с туберкулезом в Якутской АССР», в котором охватывались экономические и организационные медицинские мероприятия для создания благоприятных социально-гигиенических условий жизни населения республики, было предписано организовать не просто специализированную больницу для лечения туберкулеза, а Якутский филиал старейшего академического научного и медицинского учреждения союзного значения - Центрального института туберкулеза АМН СССР.

Возглавил Якутский филиал опытный организатор здравоохранения, работавший ранее главным врачом противотуберкулезной больницы, Ефрем Николаевич Андреев. В живописном месте на окраине г. Якутска было выделено здание санатория «Красная Якутия» (рис. 1). Для обеспечения жильем приезжих и местных медицинских сотрудников принято решение построить 3 четырехквартирных дома

и общежитие в дополнение к выделенным горисполкомом 4 квартирам.

29 июня 1950 г. Е.Н. Андреев подписал приказ №1 о своем вступлении в должность директора, этот день стал днем основания Якутского филиала Института туберкулеза АМН СССР (ЯФИТ), впоследствии переименованного в Якутский НИИ туберкулеза МЗ РСФСР и далее в ГБУ РС (Я) Научно-практический центр «Фтизиатрия». Через месяц директор Института туберкулеза АМН СССР профессор З.А. Лебедева провела первое заседание Ученого совета, предложив выбрать председателем Е.Н. Андреева. Первым заместителем директора по научной работе был назначен М.А. Клебанов, в 1947 г. возглавлявший медицинскую научную экспедицию в Якутии.

Основные направления деятельности ЯФИТ – научные исследования региональных проблем туберкулеза и внедрение научных достижений в практику, расширение и укрепление сети противотуберкулезных учреждений с оснащением современным оборудованием и укомплектованием обученными врачами фтизиатрами, активное санитарное просвещение населения в вопросах профилактики и раннего выявления.

Регулярно внедрялись в практику новые методические рекомендации и указания, информационные письма и пособия для врачей, приказы Совета

министров и Минздрава ЯАССР. Работали выездные бригады, с каждым годом увеличивая количество охваченных обследованиями районов. Сам ЯФИТ выполнял функции института усовершенствования врачей, подготовив только за первые 10 лет 162 врача, 34 лаборанта и 38 рентген-лаборантов.

Начиная с 1965 г. в длительных командировках врачей из центра не было необходимости, т.к. к этому времени уже был подготовлен постоянный и крепкий научный состав специалистов Якутского НИИ туберкулеза. Эпидемиологические показатели значительно улучшились – показатели заболеваемости и смертности снизились в три раза.

К концу 1990 г. в республике заболеваемость туберкулезом продолжала снижение, достигнув рекордно низких показателей - 45,4 на 100 тыс. населения. Однако кризисные годы последнего десятилетия XX в. значительно ухудшили эпидемиологические показатели по туберкулезу, только через десятилетия удалось достигнуть стабилизации, затем и постепенного улучшения всей ситуации по туберкулезу в Якутии. По итогам 2019 г. удалось приблизиться к уровню предыдущего десятилетия 1990 г. - 46,8 на 100 тыс. населения.

Все это не могло бы иметь место без постоянного научного сопровождения



Рис. 1. Здание Якутского филиала Института туберкулеза АМН СССР

ГБУ РС (Я) Научно-практический центр «Фтизиатрия»: **ПАВЛОВА Екатерина Сергеевна** – к.м.н., ученый секретарь, esp71@mail.ru, **ВИНОКУРОВА Мария Константиновна** – д.м.н., зам. директора, **КРАВЧЕНКО Александр Федорович** – д.м.н., зам. директора, **ПРОКОПЬЕВ Егор Спиридонович** – директор НПЦ.

ния практического здравоохранения. В 2010 г. профессор М.А. Тырылгин писал «Жизнь показала огромную востребованность и высокую эффективность научного учреждения в деле сохранения и укрепления здоровья населения республики. В РС (Я), где социально-экономическое положение хуже, чем во многих регионах страны, только благодаря научной организации борьбы с туберкулезом и сверхнормативной противотуберкулезной работе удается контролировать эпидемическую ситуацию».

Научная и исследовательская деятельность сотрудников Научно-практического центра «Фтизиатрия», премника Якутского филиала Института туберкулеза не прекращается, а развивается в соответствии с современными вызовами и условиями.

За все время работы нашего научного и практического учреждения защищено 80 диссертаций, в том числе 14 - на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по 9 специальностям, получено 185 патентов РФ и авторских свидетельств.

За последние 20 лет, с 2000 г., ведущими специалистами ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» защищено 20 диссертаций, из них 6 на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Темы научных исследований докторских диссертаций посвящены наиболее актуальным проблемам фтизиатрии.

В докторской диссертации Кравченко А.Ф. (2003 г.) представлены новые методы торакопластических операций при распространенных деструктивных формах туберкулеза легких, на которые получено 4 патента РФ и 4 авторских свидетельства на полезную модель, впервые разработан компьютерный мониторинг контингента хирургических пациентов с туберкулезом органов дыхания. Диссертация защищена по специальности «хирургия».

Индивидуализированные методы лазерной терапии в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких, значительно повышающие эффективность лечения и частоту излечения с уменьшением рецидивов заболевания, разработанные Винокуровой М.К. (2005 г.), получили 3 патента РФ, докторская диссертация защищена по специальности «фтизиатрия».

В результате проведенного Л.И. Мордовской (2010 г.) исследования на основе применения иммунологических методов диагностики в комплексе с иммунопотенцирующим препаратом аффинолейкин значительно повыше-

на эффективность лечения туберкулеза у детей и подростков, получено Свидетельство РФ на полезную модель, защищена докторская диссертация по специальностям «фтизиатрия» и «клиническая иммунология, аллергология».

Для повышения эффективности бактериологической диагностики туберкулезной инфекции и характеристики современных проявлений особенностей эпидемического процесса Республики Саха (Якутия) Алексеевой Г.И. (2010 г.) разработаны способ предпосевной обработки диагностического материала, методика приготовления питательных сред с использованием биологическо-минерального комплекса растительного происхождения, модифицирован прямой метод определения лекарственной чувствительности МБТ, получены 3 патента РФ, защищена докторская диссертация по специальностям «микробиология» и «эпидемиология».

Впервые за почти 50 лет (с момента труда профессора М.М. Авербаха) Винокуровым И.И. (2011 г.) представлен патогенез туберкулема на Крайнем Севере, оцениваемых как краевая патология, имеющих свои особенности развития и течения, определены оптимальные сроки хирургических вмешательств, защищена докторская диссертация по 2 специальностям «фтизиатрия» и «хирургия».

Шепелевой Л.П. (2016 г.) впервые изучена и определена компьютерно-томографическая семиотика клинических форм первичного туберкулеза в различных возрастных группах, проведена дифференциальная диагностика первичного туберкулеза с другими патологиями легких и средостения, оптимизированы сроки и последовательность рентгенологического обследования на туберкулез детей и подростков, защищена докторская диссертация по 2 специальностям «фтизиатрия» и «лучевая диагностика и лучевая терапия».

По изобретательской деятельности НПЦ «Фтизиатрия» и защите авторских прав за последние 20 лет получено 43 патента РФ, также впервые защищены электронные базы данных (ЭБД), получены свидетельства на полезную модель. Для поддержки сотрудников по изобретательской деятельности разработан и получен патент на промышленный образец - медаль «Новатор Фтизиатрии».

Проводится активная издательская деятельность НПЦ «Фтизиатрия». Так, за период 2000-2020 гг. подготов-

лено и издано 16 сборников трудов и материалов научно-практических конференций. Для практического здравоохранения подготовлено 59 методических рекомендаций и пособий для врачей, в том числе практическое пособие по профилактике туберкулеза для медицинских работников и волонтеров.

Планомерно по результатам выполненных НИР и НИОКР, докторских исследований готовятся монографии, в большинстве в научном издательстве г. Новосибирск «Наука». На конец 2020 года издано 9 монографий. Особенно хочется отметить труд исключительной важности для здравоохранения республики - книгу, автором которой является профессор Тырылгин М.А. «Очерки по истории и об организаторах борьбы с туберкулезом в Якутии», ставшей настольной для организаторов здравоохранения и фтизиатров Якутии (рис. 2).



Рис. 2. Монографии сотрудников НПЦ «Фтизиатрия» и именные юбилейные сборники о выдающихся врачах республики

Научные статьи сотрудников НПЦ «Фтизиатрия» опубликованы в высоко рейтинговых журналах России. Научно-популярные работы сотрудников издаются в журналах Якутии и РФ.

К юбилейным датам НПЦ «Фтизиатрия» традиционно готовит именные сборники трудов и воспоминаний о выдающихся врачах республики, внесших значительный вклад в дело охраны населения Якутии от туберкулеза: в 2006 г. вышел первый сборник к 100-летию со дня рождения выдающегося врача-хирурга и общественно-го деятеля Гурьева Д.А.; вторая книга вышла к 100-летию со дня рождения Андреева Е.Н., организатора здравоохранения и медицинской науки, видного государственного и общественного деятеля Якутской АССР (2009 г.). В 2013 и 2014 гг. были изданы 2 книги – об организаторе здравоохранения Якутии, заслуженном деятеле науки РФ и РС (Я) профессоре Тырылгине

М.А. (к 75-летию со дня рождения) и о заслуженном враче ЯАССР, профессоре Гаврильеве С.С. (к 80-летию со дня рождения) (рис. 2).

Для сохранения памяти о ветеранах фтизиатрии в 2013 г. создан музей истории «ЯФИТ-НПЦ «Фтизиатрия», внесенный 02.02.2015 г. в Реестр медицинских музеев России (<http://reestr.historymed.ru>). На стендах музея представлена фото- и текстовая история создания учреждения, начиная с 1920-х гг. и с первых экспедиций Академии наук СССР и Наркомздрава СССР, заканчивая настоящим временем.

В 2009 г., в год 100-летия со дня рождения первого директора ЯФИТ Ефрема Николаевича Андреева ему была установлена памятная мемориальная доска, положившая начало Аллее выдающихся фтизиатров-организаторов. Позднее были установлены еще 2 мемориальные доски - профессору Гаврильеву Семену Семеновичу, выдающемуся фтизиатру и фармакологу (2013 г.), и профессору Тырылгину Михаилу Афанасьевичу, заслуженному деятелю науки РФ и РС (Я) (2014 г.) (рис. 3).



Рис. 3. На Аллее выдающихся фтизиатров открыты мемориальные доски Андрееву Е.Н., Гаврильеву С.С., Тырылгину М.А.

С 2002 г. НПЦ «Фтизиатрия», продолжая научное направление деятельности Якутского НИИ туберкулеза МЗ РС (Я), после небольшого перерыва возобновил выпуск сборников научных трудов, с 2010 г. сборник стал издаваться по материалам научно-практических конференций регионального или российского масштаба.

В 2010 г. к 60-летию Якутского филиала Института туберкулеза АМН СССР была проведена Юбилейная научно-практическая конференция, издан сборник научных трудов.

В феврале 2013 г. была организована межрегиональная научно-практическая конференция «Совершенствование организации противотуберкулезных мероприятий в условиях Крайнего

Севера и Дальнего Востока». Во время конференции впервые работала сестринская секция «Сестринский менеджмент в профилактике, выявлении и лечении туберкулеза».

Осенью 2013 г. проведена научно-практическая конференция памяти профессора Тырылгина М.А., где было принято решение об учреждении Премии им. М.А. Тырылгина «За совершенствование организации борьбы с туберкулезом в Республике Саха (Якутия)». Первым ее лауреатом по итогам работы 2014 г. стал главный врач противотуберкулезного диспансера Усть-Алданского района, заслуженный врач РС (Я) Иван Бурнашев, автор научно-популярного сборника «Лучше предупредить, чем лечить».

В 2014 г. впервые НПЦ «Фтизиатрия» был выбран организатором проходящего в рамках III Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров симпозиума «Особенности организации и совершенствования противотуберкулезной помощи в условиях Севера» под председательством Кравченко А.Ф. (НПЦ «Фтизиатрия»), Цинзерлинг В.А. (СПб НИИФ).

2015 г. был ознаменован проведением большого научного события при участии Северного Форума, республиканских министерств - по федеративным отношениям и внешним связям и здравоохранения - симпозиума с международным участием «Новые приоритеты в противотуберкулезной работе в циркумполярных регионах Арктики». В рамках симпозиума впервые провели 4 тематические школы для специалистов в области фтизиатрии.



Рис. 4. Презентация фильма «Ефрем Андреев. Институт строить молодым...». Кравченко А.Ф., директор НПЦ «Фтизиатрия», и Линева З.Е., профессор, дочь Е.Н. Андреева

19-21 ноября 2018 г. в Якутске была проведена межрегиональная научно-практическая конференция «Предупреждение распространения туберкулезной инфекции в циркумполярных регионах России. Актуальные проблемы сочетанных инфекций (ВИЧ/ТБ/гепатиты)» в рамках Конгресса «Экология и здоровье человека на Севере». Это стало первым опытом совместной с федеральным университетом работы по организации научного форума, продолжающейся и в настоящее время. В 2019 г. совместно с СВФУ им. М.К. Аммосова в ноябре была проведена Российская научно-образовательная конференция «Лекарственно-устойчивый туберкулез: диагностика, лечение, наблюдение» в рамках X международного конгресса «Экология человека на Севере», аккредитованная НМО, заседание Круглого стола и Школа практического фтизиатра.

В октябре 2019 г. состоялось знаменательное событие – презентация научно-популярного фильма о первом директоре ЯФИТ АМН СССР Андрееве Ефреме Николаевиче во время расширенного заседания Ассоциации фтизиатров Республики Саха (Якутия) при участии членов Правительства РС(Я) и создателей фильма (рис.4).

Также в 2019 г. впервые для молодых специалистов и ординаторов по специальности «Фтизиатрия» научная часть НПЦ «Фтизиатрия» провела Гаврильевские чтения, организованные в память профессора Гаврильева С.С. На чтениях были представлены 10 докладов по самым разным проблемам фтизиатрии.

За 2010-2020 гг. многое достигнуто ведущими специалистами и научными сотрудниками НПЦ «Фтизиатрия». Наши исследовательские и практические работы известны и признаны на федеральном уровне. Мы гордимся, что в НПЦ «Фтизиатрия» работает Лучший врач России по диагностическим исследованиям-2017, заслуженный

врач РФ Шепелева Лариса Петровна, д.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики.

Активные молодые ученые НПЦ «Фтизиатрия» успешно представляют свои работы на федеральных конкурсах. Так, на всероссийском конкурсе «Туберкулез-минус: молодёжные инновации XXI века» в 2014 г. Зорина С.П. заняла 3-е место, а в 2018 г. Евдокимова Н.Е. - 1-е место. Активно взаимодействует НПЦ «Фтизиатрия» с Новосибирским НИИТ МЗ России. Евдокимова Н.Е. - обладатель Диплома в номинации «Новизна научной темы» VI ежегодной молодежной научной конференции с международным участием «Туберкулез: последние достижения и тенденции» (2018 г.). Благодарностью директора ФГБУ «ННИИТ МЗ России» проф. Краснова В.А. награждены Кондаков С.Н. и Догорова О.Е. (2015 г.).

Республиканская научная общественность дважды отметила научно-исследовательскую деятельность, направленную на борьбу с туберкулезом современными методами ведущих специалистов НПЦ «Фтизиатрия»: Лауреатами Государственной премии РС (Я) в области здравоохранения и медицинской науки за цикл работ по

торакальной хирургии туберкулеза в 2004 г. стал д.м.н. Кравченко А.Ф., а в области науки и техники за работу по иммунодиагностике и иммунотерапии туберкулеза в 2012 г. - д.м.н. Мордовская Л.И. Доктор медицинских наук Кравченко А.Ф., почти 20 лет работающий в НПЦ «Фтизиатрия» директором и заместителем директора, награжден медалью им. Н.В. Черского «За выдающийся вклад

в развитие науки Республики Саха (Якутия)», высшей ведомственной наградой Госкомитета Республики Саха (Якутия) по инновационной политике и науке (2016 г.) (рис. 5).

Молодые ученые и специалисты-фтизиатры в свободное от практической работы время участвуют в республиканских конкурсах. Так команда «Созвездие Коха» от Совета молодых ученых и специалистов ГБУ РС (Я)



**Рис. 5.** Научная часть НПЦ «Фтизиатрия» в День науки (2016 г.) вместе с председателем ФИЦ ЯНЦ СО РАН Лебедевым М.П. и директором Кравченко А.Ф.

НПЦ «Фтизиатрия», единственная из медицинских организаций, дважды становилась победительницей интеллектуальной игры «Что? Где? Когда?» (2016 и 2019 гг.).

В год 70-летия со дня образования ЯФИТ-НПЦ «Фтизиатрия» якутские фтизиатры продолжают быть на страже здоровья народов республики, интегрируя достижения науки в практическое здравоохранение.



