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

4(80) `2022

YAKUT MEDICAL JOURNAL

ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр
комплексных медицинских проблем»

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

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

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

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

Компьютерная верстка
Санниковой М.И.

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

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

Издаётся с 2003 г.
Периодичность 4 раза в год

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

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00475

Подписной индекс: 78781
Цена свободная

Журнал включен:

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

в Российский индекс научного цитирования

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

в международную базу цитирования «Web of Science»

© ЯНЦ КМП, 2022

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

Оригинальные исследования **Original research**

Барашков Н.А., Чердонова А.М., Соловьев А.В., Пшенникова В.Г., Терютин Ф.М., Романов Г.П., Федорова С.А.
Анализ частоты гетерозиготного носительства шести мутаций аутосомно-рецессивных заболеваний среди русских старожилов Якутии
5 Barashkov N.A., Cherdonova A.M., Solovyov A.V., Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Romanov G.P., Fedorova S.A.
Analysis of the frequency of heterozygous carriage of six mutations of autosomal recessive diseases among Russian old-timers of Yakutia

Борисова Т.В., Пшенникова В.Г., Терютин Ф.М., Соловьев А.В., Романов Г.П., Федорова С.А., Барашков Н.А.
Оценка возраста мутации c.1621C>T p.(Gln541*) в гене *FYCO1*, ответственном за развитие аутосомно-рецессивной врожденной катаракты, в популяции якутов
9 Borisova T.V., Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Solovyov A.V., Romanov G.P., Fedorova S.A., Barashkov N.A.
Estimation of the mutation age c.1621C>T p.(Gln541*) in the *FYCO1* gene responsible for the development of autosomal recessive congenital cataract in the Yakut population

Заморщикова О.М., Слепцова С.С., Максимова Н.Р., Данилова А.Л., Слепцов С.С., Петрова Л.И.
Анализ полиморфизма генов интерферонов больных с HDV- инфекцией в РС(Я)
12 Zamorshchikova O.M., Sleptsova S.S., Maksimova N.R., Danilova A.L. Sleptsov S.S., Petrova L.I.
Analysis of interferon gene polymorphism in patients with HDV infection in the Republic of Sakha (Yakutia)

Никанорова А.А., Барашков Н.А., Пшенникова В.Г., Готовцев Н.Н., Романов Г.П., Соловьев А.В., Федорова С.А.
Ассоциация полиморфного варианта rs1800849 гена *UCP3* с дефицитом и избытком массы тела в популяции якутов
16 Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Gotovtsev N.N., Romanov G.P., Solovyov A.V., Fedorova S.A.
Association of polymorphic variant rs1800849 of the *UCP3* gene with deficit and excess of body weight in the Yakut population

Чердонова А.М., Барашков Н.А., Терютин Ф.М., Пшенникова В.Г., Борисова Т.В., Никанорова А.А., Соловьев А.В., Романов Г.П., Федорова С.А.
Новая мутация в гене *COL4A5* в якутской семье с синдромом Альпорта
20 Cherdonova A.M., Barashkov N.A., Teryutin F.M., Pshennikova V.G., Borisova T.V., Nikanorova A.A., Solovyov A.V., Romanov G.P., Fedorova S.A.
A novel mutation in the COL4A5 gene in the Yakut family with Alport syndrome

Полина М.Л., Витязева И.И., Захарова П.Н., Дуглас Н.И.
Особенности микробиома эндометрия бесплодных женщин и его влияние на ремоделирование в фазу «имплантационного окна»
23 Polina M.L., Vityazeva I.I., Zakharova P.N., Douglas N.I.
Features of the endometrial microbiome of infertile women and its effect on the viability of the "implantation window" phase

Загородняя Е.Б., Сувырина М.Б., Загородний А.С., Юркевич А.В., Ушницкий И.Д.
Интенсивность локальных процессов свободно-радикального окисления при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта
28 Zagorodnyaya E.B., Suvyrina M.B., Zagorodny A.S., Yurkevich A.V., Ushnitsky I.D.
Intensity of local processes of free radical oxidation in red lichen planus of the oral mucosa

Методы диагностики и лечения **Diagnostic and Treatment Methods**

Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Аветисов К.С., Ндари М., Георгиев С., Луцкан И.П.
Состояние нервных волокон роговицы после экстракапсулярной экстракции катаракты
30 Avetisov S.E., Surnina Z.V., Avetisov K.S., Ndari M., Georgiev S., Lutskan I.P.
The condition of the corneal nerve fibers after extracapsular cataract extraction

Павлова А.В. , Асекритова А.С., Кылбанова Е.С., Татаринова О.В., Шахтшнейдер Е.В.
Семейная гиперхолестеринемия с молекулярно-генетическим подтверждением в РС(Я)
33 Pavlova A.V., Asekritova A.S., Kylbanova E.S., Tatarinova O.V., Shakhtschneider E.V.
Familial hypercholesterolemia with molecular genetic confirmation in the Republic of Sakha (Yakutia)

Терютин Ф.М., Пшенникова В.Г., Романов Г.П., Соловьев А.В., Кларов Л.А., Лебедева Н.А., Барашков Н.А.
Анализ порогов слуха у пациентов с нарушениями слуха, связанными с мутациями гена *GJB2* (Cx26) в Бурятии
36 Teryutin F.M., Pshennikova V.G., Romanov G.P., Solovyov A.V., Klarov L.A., Lebedeva N.A., Barashkov N.A.
Analysis of hearing thresholds in patients with hearing impairments associated with mutations of the *GJB2* gene (Sh26) in Buryatia

Здоровый образ жизни. Профилактика **Healthy Lifestyle. Prevention**

Павлова Н.И., Бочуров А.А., Крылов А.В., Алексеев В.А.
Связь полиморфизмов генов *HTR2A* и *5-HTT* с курением у якутов
40 Pavlova N.I., Bochurov A.A., Krylov A.V., Alekseev V.A.
Association of polymorphisms of the genes *HTR2A* and *5-HTT* with smoking in Yakuts

Организация здравоохранения, медицинской науки и образования

Давыдова Т.К., Кононова С.К., Саввина Н.В., Шнайдер Н.А. Биоэтические проблемы при организации специализированной медицинской помощи пациентам с болезнью двигательного неврона в РС(Я) 44

Афанасьева Л.Н., Климова Т.М., Александрова О.Ю., Когония Л.М., Николаева Т.И., Белолюбская Т.Е., Иванова Ф.Г., Никифоров П.В., Лезнев В.Н., Тихонова М.И. Скрининг злокачественных новообразований у населения РС(Я) 48

Organization of Healthcare, Medical Science and Education

Davydova T.K., Kononova S.K., Savvina N.V., Schneider N.A. Bioethical issues in the organization of specialized medical care for patients with motor neuron disease in the Republic of Sakha (Yakutia) 44

Afanasyeva L.N., Klimova T.M., Alexandrova O.Yu., Kogonia L.M., Nikolaeva T.I., Belolyubskaya T.E., Ivanova F.G., Nikiforov P.V., Leznev V.N., Tikhinova M.I. Screening of malignant neoplasms in the population of the Republic of Sakha (Yakutia) 48

Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

Софронова С.И., Романова А.Н. Характеристика патологической пораженности работающего населения Южной зоны Якутии 52

Иванов П.М., Абрамов А.Ф., Гольдерова А.С., Максимов А.В., Кириллина М.П. Гидрохимические факторы и злокачественные новообразования органов мочевыделительной системы у жителей Приленской зоны Якутии 56

Олесова Л.Д., Яковлева А.И., Охлопкова Е.Д., Софронова С.И., Попова Т.Е., Романова А.Н. Биохимические показатели крови населения в зоне повышенной естественной радиоактивности 59

Баянова Т.А., Зайкова З.А., Архинчеева Д.А., Карпова Л.В., Рыбалко М.В. ВИЧ-инфекция как причина инвалидизации населения 65

Hygiene, Sanitation, Epidemiology and Medical Ecology

Sofronova S.I., Romanova A.N. Characteristics of pathological lesion of the working population of the Southern zone of Yakutia 52

Ivanov P.M., Abramov A.F., Golderova A.S., Maksimov A.V., Kirillina M.P. Hydrochemical factors and malignant neoplasms of the urinary system organs in residents of the Prilensky zone of Yakutia 56

Olesova L.D., Yakovleva A.I., Okhlopkova E.D. Sofronova S.I., Popova T.E., Romanova A.N. Biochemical parameters of the blood of the population in the zone of increased natural radioactivity 59

Bayanova T.A., Zaikova Z.A., Arkhincheeva D.A., Karpova L.V., Rybalko M.V. HIV infection as a cause of disability of the population 65

Актуальная тема

Васнева Ж.П., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Вдоушкина Е.С., Суханова А.Е. Показатели клеточного иммунитета при COVID-19 68

Климова Т.М., Кузьмина А.А., Туркебаева Л.К., Малогулова И.Ш. Избыточная смертность в период пандемии COVID-19 (2020-2021 гг.) в РС(Я) 71

Попова Т.Е., Охлопкова Е.Д., Таппахов А.А., Ефремова С.Д., Варламова М.А., Романова А.Н. Влияние вирусов семейства герпес на течение новой коронавирусной инфекции 75

Яковлева А.И., Олесова Л.Д., Охлопкова Е.Д. Дисбаланс липидов у жителей г. Якутска при инфицировании вирусом SARS-COV-2 и в постковидный период 79

Охлопкова Е.Д., Алексеева З.Н., Константинова Л.И., Ефремова С.Д., Яковлева А.И. Нейростероидные гормоны и психоэмоциональное состояние мужчин коренных жителей Якутии 83

Topical Issue

Vasneva Zh.P., Borodulina E.A., Borodulin B.E., Vdoushkina E.S., Sukhanova A.E. Peripheral blood cellular immunity parameters in COVID-19 68

Klimova T.M., Kuzmina A.A., Turkebaeva L.K., Malogulova I.Sh. Excess mortality during the COVID-19 pandemic (2020-2021) in the Republic of Sakha (Yakutia) 71

Popova T.E., Okhlopkova E.D., Tappakhov A.A., Efremova S.D., Varlamova M.A., Romanova A.N. The influence of herpes family viruses on the course of novel coronavirus infection 75

Yakovleva A.I., Olesova L.D., Okhlopkova E.D. Lipid imbalance in Yakutsk residents when infected with the SARS-CoV-2 virus and in the post-covid period 79

Okhlopkova E.D., Alekseeva Z.N., Konstantinova L.I., Efremova S.D., Yakovleva A.I. Neurosteroid hormones and psycho-emotional state of indigenous men of Yakutia 83

Арктическая медицина

Губкина Л.В., Самодова А.В., Добродеева Л.К., Балашова С.Н., Пашинская К.О. Особенности клеточных и гуморальных иммунных реакций у жителей Европейского Севера и Арктики 87

Arctic Medicine

Gubkina L.V., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K., Balashova S.N., Pashinskaya K.O. Features of cellular and humoral immune reactions in the inhabitants of the European North and the Arctic 87

Пшенникова В.Г., Терютин Ф.М., Романов Г.П., Соловьев А.В., Барашков Н.А. 91 Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Romanov G.P., Solovyov A.V., Barashkov N.A.
Локальный очаг накопления митохондриальной формы потери слуха в Эвено-Бытантайском районе Якутии
A local focus of accumulation of the mitochondrial form of hearing loss in Even-Bytantaysky district of Yakutia

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

Романов Г.П., Барашков Н.А. 96 Romanov G.P., Barashkov N.A.
Роль ассортативных браков по глухоте в распространенности наследственной потери слуха
The role of assorted deafness marriages in the prevalence of hereditary hearing loss
Маркелов В.А., Данилко К.В. 100 Markelov V. A., Danilko K. V.
Роль нейропилина-1 (NRP1) в развитии инфекции SARS-CoV-2
The role of neuropilin-1 (NRP1) in the development of SARS-CoV-2 infection

Точка зрения **Point of View**

Кононова И.В., Мамаева С.Н., Алексеев В.А. 104 Kononova I.V., Mamaeva S.N., Alekseev V.A.
Обнаружение генов бета-глобина в эритроцитарной фракции у пациентки с раком шейки матки
Detection of beta-globin genes in the erythrocyte fraction in a patient with cervical cancer
Кононова С.К. 108 Kononova S.K.
Вопросы трансляционной медицины в области молекулярно-генетических исследований в Якутии
Issues of translational medicine in the field of molecular genetic research in Yakutia
Находкин С.С., Барашков Н.А., Казанцева А.В., Пшенникова В.Г., Никанорова А.А., Хуснутдинова Э.К., Федорова С.А. 112 Nakhodkin S.S., Barashkov N.A., Kazantseva A.V., Pshennikova V.G., Nikanorova A.A., Khusnutdinova E.K., Fedorova S.A.
Связь черт личности и перенесенного стресса с функционированием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси
Relationship of personality traits and stress with functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis

Случай из практики **Clinical case**

Константинова В.М., Говорова И.П., Дуглас Н.И., Алексеева С.Н., Егорова В.Б., Готовцева Л.В. 117 Konstantinova V.M., Govorova I.P., Douglas N.I., Alekseeva S.N., Egorova V.B., Gotovtseva L.V.
Случай ультразвуковой диагностики некомпактного миокарда
A case of ultrasound diagnostics of non-compact myocardium
Коростелев А.С., Жирков С.Н., Булатов А.В., Лоскутова К.С., Томская Т.Ю., Филиппов А.Р., Потапов А.Ф., Иванова А.А. 120 Korostelev A.S., Zhirkov S.N., Bulatov A.V., Loskutova K.S., Tomskaya T.Yu., Filippov A.R., Potapov A.F., Ivanova A.A.
Тромботические осложнения, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией COVID – 19
Thrombotic complications associated with novel coronavirus infection COVID – 19
Сидорова О.Г., Слепцов А.Н., Лоскутова К.С. 125 Sidorova O.G., Sleptsov A.N., Loskutova K.S.
Ранняя ультразвуковая пренатальная диагностика нижней затылочной черепно-мозговой грыжи в 13/3 недель беременности
Early ultrasound prenatal diagnosis of lower occipital craniocerebral hernia at 13/3 weeks of pregnancy
Протопопова Н.Н., Ядреева О.В., Кондратьева С.А., Иванова О.Н., Евсеева С.А., Бурцева Т.Е. 127 Protopopova N.N., Andreeva O.V., Kondratieva S.A., Ivanova O.N., Evseeva S.A., Burtseva T.E.
Клинический случай парциальной красноклеточной аплазии у ребенка 2 лет
A clinical case of partial red cell aplasia in a 2-year-old child
Хабарова Ю.И., Таппахов А.А., Попова Т.Е. 129 Khabarova Y.I., Tappakhov A.A., Popova T.E.
Трудности диагностики болезни Паркинсона с деменцией и деменции с тельцами Леви в клинической практике
Difficulties in diagnosing Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies in clinical practice

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ГЕТЕРОЗИГОТНОГО НОСИТЕЛЬСТВА ШЕСТИ МУТАЦИЙ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ РУССКИХ СТАРОЖИЛОВ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.01

УДК 575.1

В настоящей работе представлен анализ частоты гетерозиготного носительства мутаций, ответственных за возникновение шести аутосомно-рецессивных заболеваний (болезнь Вильсона-Коновалова, фенилкетонурия, врожденная глухота 1А типа, врожденная катаракта, ювенильная глухота и энзимопеническая метгемоглобинемия) у 30 неродственных индивидов из села Русское Устье (Аллаиховский район Якутии). В популяции русскоустьинцев мы не обнаружили гетерозиготного носительства мажорных мутаций, являющихся причиной фенилкетонурии (0/30), болезни Вильсона-Коновалова (0/30), врожденной катаракты (0/30), ювенильной глухоты (0/30) и энзимопенической метгемоглобинемии (0/30). С частотой гетерозиготного носительства 6,7% была выявлена мутация c.35delG гена *GJB2* (2/30), что свидетельствует о наследственной отягощенности аутосомно-рецессивной глухотой 1 А типа в этой популяции Сибири.

Ключевые слова: Русское Устье, частота гетерозиготного носительства, болезнь Вильсона-Коновалова, фенилкетонурия, врожденная глухота 1А типа, врожденная катаракта, ювенильная глухота, энзимопеническая метгемоглобинемия.

In this study analysis of the frequency of heterozygous carriage of mutations responsible for autosomal-recessive diseases (phenylketonuria, Wilson - Konovalov disease, congenital cataract, progressive deafness, and methemoglobinemia) in 30 unrelated individuals from the village of Russkoye Ustye was performed. In the population of the Russkoe Ustye we did not find any heterozygous mutations, which are the cause of phenylketonuria (0/30), Wilson-Konovalov disease (0/30), congenital cataract (0/30), juvenile deafness (0/30) and enzymopenic methemoglobinemia (0/30). With the frequency of heterozygous carriage at 6.7% the c.35delG mutation of the GJB2 gene (2/30) responsible for autosomal recessive deafness 1 A was detected in this population of Siberia.

Keywords: Russkoe Ustye, frequency of heterozygous carriage, Wilson-Konovalov disease, phenylketonuria, congenital deafness, congenital cataract, juvenile deafness, methemoglobinemia.

Введение. Среди популяций Восточной Сибири русские старожилы с. Русское Устье (Аллаиховский район Якутии) занимают особое положение: их происхождение связывают *с* выходцами из старых владений Новгорода Великого (предположительно около 1570 г.), бежавшими от преследований опричников Ивана Грозного. Однако в летописных источниках первое упоминание о селе относится к 1638 г., именно в этом году казацкий отряд под руководством тобольского казака Ивана Реброва открыл морской путь на Индигирку [6]. К настоящему времени имеются несколько версий происхождения русскоустьинцев: предками их могли быть либо новгородцы, бежавшие от опричнины Ивана Грозного, либо потомки казаков и промышленных людей (в частности, из с. Походск, именно из этого села казаки-землепроходцы начинали свои походы для встреч с немирными чукчами), или же переселенцы из г. Зашиверска, ликвидированного царским указом в 1805 г. [1,3]. Гипотезы происхождения русскоустьинцев – популяции русских, вероятно, одних из первых освоивших Северо-Восток Арктики, представляют значительный научный интерес для этнографии, истории, антропологии и изучения процессов заселения Северной Евразии.

Для решения вопросов происхождения отдельных этносов и восстановления эволюционной истории различных регионов помимо общепринятых археологических и этнографических подходов в последние годы стали широко применяться методы молекулярной генетики. Изучение генофонда популяций может включать как классические маркеры, основанные на типировании отцовских (Y-хромосома) и материнских линий (мтДНК), так и анализ аутосомных маркеров. Из аутосомных локусов одними из наиболее интересных маркеров являются мутации аутосомно-рецессивных заболеваний, для которых характерен эффект основателя. С одной стороны, анализ частоты гетерозиготного носительства мутаций-основателей (founder mutation) в какой-то мере позволяет охарактеризовать связь с теми или иными миграционными процессами прошлого и может быть использован в рамках изучения популяционно-генетического кластера аутосомных маркеров; с другой стороны, он имеет важное значение для оценки отягощенности наследственными заболеваниями и может быть применим в медицинской генетике и эпидемиологии наследственных болезней.

В связи с этим **целью** настоящей работы был анализ частоты гетерозиготного носительства в популяции русскоустьинцев шести мажорных мутаций-основателей, ответственных за возникновение аутосомно-рецессивных заболеваний.

Материал и методы исследования. Геномная ДНК 30 неродственных индивидов из с. Русское устье (Аллаиховский район Якутии) была выделена с помощью фенол-хлороформной экстракции с информированного письменного согласия участников исследования. Амплификация искомых

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., с.н.с.; **ЧЕРДОНОВА Александра Матвеевна** – аспирант ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., н.с. Ин-т гуманитарных исследований и проблем малочисленных народов Севера СО РАН.

Таблица 1

Методы детекции мажорных мутаций, являющихся основной причиной шести аутосомно-рецессивных заболеваний

Заболевание (OMIM)	Ген	Мутация	Олигонуклеотидные праймеры	Продукт амплификации (пн)	Эндонуклеаза рестрикции	Размеры фрагментов после обработки, соответствующей эндонуклеазой рестрикции
Врожденная катаракта (610019)	*FYCO1*	c.1621C>T p.(Gln541*)	F: TTGGCCTGCCGGAGCTCTT R: AGTGACCTGGAGGAGCAGAAGAAGCAGC**C**CATT	266	*Pct* I GAATGCN↑ / CTTAC↓GN	wt/wt 239/27 wt/mut 266/239/27 Mut/mut 266
Энзимопеническая меттемоглобинемия (613213)	*CYB5R3*	c.806C>T p.(Pro269Leu)	F: CCTCAGTTGCCACATCTGTAA R: TCATGGGTGGGGGGCCACACATCAGCACC**C**G	448	*Sfr*303 I CCGC↑GG / GG↓CGCC Режет при норме	wt/wt 30/418 wt/mut 448/418/30 mut/mut 448
Ювенильная глухота (607293)	*CLIC5*	c.1121G>A (p.Trp374*)	F: CGTCATCTCAGCCGGGATATCATAGTTGCG R: TGCTGGTATCATGGGAACTCCA	293	*Bsc4* I CCNNNNN↑NNGG GG↓NNNNNCC	wt/wt 258 wt/mut 293/258 mut/mut 293
Фенилкетонурия (261600)	*PAH*	c.1222C>T p.(Arg408Trp)	F: TCCAAATGGTGCCCTTCAC R: GGACACAAGGGTAATTCTGACCT	351	*Mnl* I CCTC(N)7↑ / GGAG(N)6↓ Режет при норме	wt/wt 59/73/217 wt/mut 59/73/217/297 Mut/mut 297/59
Аутосомно-рецессивная глухота 1 А типа (220290)	*GJB2*	c.35delG p.(Gly12fs)	F: ACTCAGGTGAACAAGCTACT R: TCTTTCCAATGCTGGTGGAGTGTTTGTTC**C**CA	337	*Bsc4* I CCNNNNN↑NNGG / GGN-N↓NNNNNCC	wt/wt 303/34 wt/mut 334/303/34 Mut/mut 334
Болезнь Вильсона-Коновалова (277900)	*ATP7B*	c.3207C>A p.(His1069Gln)	F: ACCCTGAGATTGAACGACAGA R: CTTTACAGTATTTGGTGACTGCCACGCCCAC**C**G	337	*Dra* III CACNNN↑GTG/ GTG↓N-NNCAC Режет при норме	wt/wt 306/31 wt/mut 337/306/31 Mut/mut 337

Примечание. Мисматч-замена в последовательности праймера обозначена нижним подчеркиванием, wt/wt – норма, wt/mut – гетерозигота, mut/mut – гомозигота.

фрагментов проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на программируемом термоциклере BioRad T100 Thermal Cycler («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) с использованием оригинальных последовательностей олигонуклеотидных праймеров. Методы детекции мажорных мутаций, являющихся основной причиной шести аутосомно-рецессивных заболеваний, представлены в табл. 1.

Краткая характеристика исследованных аутосомно-рецессивных заболеваний

Фенилкетонурия (OMIM 261600) - аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением активности фермента фенилаланин-4-гидроксилазы [12], который в норме катализирует превращение фенилаланина в тирозин. Отсутствие лечения (диета, которая исключает из рациона фенилаланин) приводит к накоплению фенилаланина и его токсических продуктов, поражающих в том числе центральную нервную систему (фенилпировиноградная олигофрения). Снижение ферментативной активности фенилаланин-4-гидроксилазы связано с гомозиготными и компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *PAH*, картированном в локусе 12q23.2 (NC_000012.12). Замена аргинина на триптофан в 408 аминокислотном положении c.1222C>T p.(Arg408Trp) белка фенилаланингидроксилазы является одной из наиболее распространенных мутаций, вызывающих данное заболевание, которое широко распространилось в Европе в результате эффекта основателя [10, 17]. L. Kalaydjieva и соавт. обнаружили эту мутацию с высокой частотой в Болгарии, Литве и Германии, где она встречалась на общем гаплотипе (haplotype-2) [17]. Частота мутации c.1222C>T p.(Arg408Trp) обнаруживала градиент снижения в направлении восток-запад, что позволило предположить, что ее распространение связано с балто-славянским населением Восточной Европы [17]. Основные причины этого восточно-западного градиента могут отражать миграции ранних славянских или германских племен в середине первого тысячелетия нашей эры [9]. Другой гаплотип с данной мутацией был обнаружен в Северной Европе, с накоплением в Ирландии [10]. Однако последующий анализ VNTR-полиморфизмов позволил предположить общность гаплотипа основателя по мутации c.1222C>T p.(Arg408Trp), а его дивергенция, вероятно, связана с ранней рекомбина-

цией и последующими миграционными потоками в Европе [10].

Болезнь Вильсона-Коновалова (OMIM 277900) - аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся накоплением внутриклеточной меди в печени с последующими печеночными и неврологическими расстройствами, которые вызываются гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *ATP7B,* картированном в локусе 13q14.3 (NC_000013.11). Самой частой причиной болезни Вильсона-Коновалова в Европе оказался вариант c.3207C>A p.(His1069Gln) гена *ATP7B*. Предположительно данный патогенный вариант возник в результате очень древнего однократного мутационного события на территории современной Европы [2, 16]. Последующее распространение варианта c.3207C>A p.(His1069Gln) в направлении с северо-востока на юго-запад по Европе от центра расселения на территории между реками Висла и Эльба в V-VI в. связывают с западнославянскими племенами [13].

Аутосомно-рецессивная глухота 1А типа (OMIM 220290) – является наиболее распространенной формой потери слуха в большинстве популяций мира. Данная форма заболевания вызывается биаллельными мутациями, находящимися в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *GJB2,* кодирующем белок межщелевых контактов – коннексин 26 (Cx26) (NC_000013.11). На мутацию c.35delG приходится до 70% всех патологических аллелей гена *GJB2* у представителей европеоидной расы из Северной и Южной Европы и Северной Америки, при этом частота гетерозиготного носительства колеблется от 1,3% до 2,8% [11]. Было показано, что высокая частота c.35delG в гене *GJB2* в популяциях европейского происхождения является результатом эффекта основателя [7].

Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия (OMIM 250800) - редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефицитом системы восстановления метгемоглобина, которое вызывается гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *CYB5R3*, картированном на хромосоме 22q13.2 (NC_000022.11). В результате постоянной гипоксии мозга клинически метгемоглобинемия проявляется головокружением, головными болями, тахикардией, одышкой, быстрой утомляемостью, сонливостью, возможно отставание в физическом и психическом развитии. В Якутии была идентифицирована уникальная для этого региона миссенс-замена c.806C>T p.(Pro269Leu) гена *CYB5R3 [14]. На* основании анализа гаплотипов подтверждено предположение о существовании эффекта основателя для этого заболевания, оценка возраста распространения обнаруженной мутации составила 285+135 лет, что объясняет высокую распространенность данного заболевания (1:1250) в этом регионе Сибири [14].

Врожденная катаракта (OMIM 607182) - является основной причиной потери зрения у детей во всем мире, поскольку она приводит к помутнению хрусталика и может вызвать различные нарушения зрения, включая полную его потерю [15]. В Якутии была выявлена специфичная для Восточной Сибири нонсенс-мутация c.1621C>T p.(Gln541*) в 8 экзоне гена *FYCO1* (3p21.31, NC_000003), которая приводит к преждевременному стоп-кодону, терминирующему трансляцию белка FYCO1, участвующего в процессах аутофагии. В гомозиготном состоянии данная мутация является основной причиной врожденной катаракты (86% всех случаев врожденной катаракты) [8]. Реконструкция мутантных STR-гаплотипов с c.1621C>T свидетельствует о том, что экспансия носителей c.1621C>T (p.Gln541*) в Восточной Сибири произошла в результате эффекта основателя около 260±65 лет назад [8].

Ювенильная глухота (OMIM 607293) - является второй по частоте причиной потери слуха в Якутии после аутосомно-рецессивной глухоты 1 А типа и вызывается специфичной для этого региона гомозиготной мутацией c.1121G>A (p.Trp374*) гена *CLIC5* (6p21.1, NC_000006.12). Данная транзиция приводит к образованию преждевременного стоп-кодона в 374-й аминокислотной позиции (p.Trp374*),

Таблица 2

Частота гетерозиготного носительства мажорных мутаций шести аутосомно-рецессивных заболеваний у жителей с. Русское Устье

Заболевание (OMIM)	Ген	Мутация	Единство происхождения / «возраст» мутации	Частота гетерозиготного носительства
Врожденная катаракта (610019)	*FYCO1*	c.1621C>T p.(Gln541*)	Эффект основателя в популяции якутов/ 250 лет [8]	0/30
Ювенильная глухота (616042)	*CLIC5*	c.1121G>A p.(Trp374*)	Эффект основателя в популяции якутов, эвенов и эвенков / 350 лет [5]	0/30
Энзимопеническая метгемоглобинемия (613213)	*CYB5R3*	c.806C>T p.(Pro269Leu)	Эффект основателя в популяции якутов / 285 лет [14]	0/30
Фенилкетонурия (261600)	*PAH*	c.1222C>T p.(Arg408Trp)	Эффект основателя для европейских популяций [17]/первое тысячелетие н.э. [9]	0/30
Болезнь Вильсона-Коновалова (277900)	*ATPB7*	c.3207C>A p.(His1069Gln)	Эффект основателя для европейских популяций [13] / 12 000 - 13 000 лет [16] и 1600 лет [13]	0/30
Аутосомно-рецессивная глухота 1 А типа (220290)	*GJB2*	c.35delG p.(Gly12fs)	Эффект основателя для европейских популяций / 10 000 лет [7]	2/30 (6,7%)

терминирующего синтез полипептидной цепи белка CLIC5. Большинство пациентов с данной формой заболевания отмечали поздний дебют потери слуха, возникший в постлингвальном периоде (после приобретения навыков речи) [4]. Анализ гаплотипов свидетельствует, что вероятнее всего мутация c.1121G>A (p.Trp374*) распространилась в результате эффекта основателя, преимущественно в арктических районах, среди различных по происхождению палеоазиатских, тунгусо-манчжурских и тюркских народов Якутии, приблизительно в середине XVIII в. [5].

Результаты и обсуждение. Среди 30 неродственных индивидов из с. Русское Устье было проведено определение частоты гетерозиготного носительства шести мажорных мутаций, вызывающих менделирующие заболевания, передающихся в ряду поколений по аутосомно-рецессивному типу (табл. 2). Три заболевания (врожденная катаракта, ювенильная аутосомно-рецессивная глухота и энзипоеническая метгемоглобинемия) связаны с локальными вариантами мутаций, распространенных только на территории Восточной Сибири, преимущественно среди тюркоязычных и в меньшей степени среди тунгусоязычных народов, что обусловлено эффектом основателя [5, 8, 14]. Другие три заболевания (фенилкетонурия, болезнь Вильсона-Коновалова и аутосомно-рецессивная глухота 1 А типа) связаны с общераспространенными западно-евразийскими вариантами, распространившимися в результате эффекта основателя, преимущественно в период неолита [2, 7, 9, 10, 13, 17].

В результате из шести протестированных заболеваний, было выявлено гетерозиготное носительство мутации c.35delG в гене *GJB2* (табл. 2). В популяции русскоустьинцев частота гетерозиготного носительства мутации c.35delG гена *GJB2* составила 6,7% (2/30). Мутация c.35delG вызывает стоп-кодон в кодирующем экзоне 2 гена *GJB2*, что приводит к преждевременной терминации трансляции полипептидной цепи белка коннексин 26. Показано, что данная мутация имеет общего предка, а ее приблизительный возраст был оценен в 10 000 лет [7]. Предполагается, что первоначальным центром ее распространения является территория Ближнего Востока, откуда в период неолитической революции через Средиземное море она была занесена в Европу, а затем вместе с последующими волнами миграций распространилась на территорию Северной и Южной Америки и Австралии [7]. В настоящей работе показано, что данная мутация встречается и на арктическом побережье Восточной Сибири среди русских старожилов.

Выводы

1) В популяции русскоустьинцев мы не обнаружили гетерозиготного носительства мажорных мутаций, являющихся причиной фенилкетонурии (0/30), болезни Вильсона-Коновалова (0/30), врожденной катаракты (0/30), ювенильной глухоты (0/30) и энзимопенической метгемоглобинемии (0/30). С частотой гетерозиготного носительства 6,7% была выявлена мутация c.35delG гена *GJB2* (2/30), что свидетельствует о наследственной отягощенности аутосомно-рецессивной глухотой 1 А типа в этой популяции Сибири.

2) Отсутствие локальных восточносибирских вариантов мутаций-основателей, связанных с аутосомно-рецессивными заболеваниями, распространенными преимущественно среди тюркоязычных якутов, свидетельствует о том, что данный тюркский компонент в генофонде русскоустьинцев представлен в меньшей степени или отсутствует вовсе. В большей степени, чем тюркский, в генофонде русскоустьинцев, по-видимому, представлен общий западно-евразийский компонент, на что указывает наличие характерной для Европы мутации c.35delG гена *GJB2*.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-34-60023.

Литература

1. Алексеев А. Н. Первые русские поселения XVII-XVIII вв. на северо-востоке Якутии / А.Н. Алексеев; РАН Сибирское отделение Институт археологии и этнографии; отв. редактор В.Е. Ларичев. – Новосибирск, 1996. – 151 с. – ISBN 5-7803-0011-9.

Alekseev, A.N. The first Russian settlements of the 17th-18th centuries. in the north-east of Yakutia / A.N. Alekseev; RAS Siberian Branch Institute of Archeology and Ethnography; executive editor V.E. Larichev. - Novosibirsk, 1996. - 151 p. – ISBN 5-7803-0011-9.

2. Баязутдинова Г.М. Мутация c.3207C>A гена *ATP7B* - наиболее частая причина гепатолентикулярной дегенерации в России: частота и причина распространения / Г.М. Баязутдинова, О.А. Щагина, А.В. Поляков // Медицинская генетика. - 2018. - 17(4). С.25-30. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.25-30

Bayazutdinova, G.M. Mutation c.3207C>A of the *ATP7B* gene is the most common cause of hepatolenticular degeneration in Russia: frequency and cause of distribution / G.M. Bayazutdinova, O.A. Shchagina, A.V. Polyakov // Medical genetics. 2018; 17(4):25-30. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.25-30

3. Никитина С. Е. Русские арктические старожилы Республики Саха (Якутия): проблемы сохранения уникальной культуры / С.Е. Никитина // Русские арктические старожилы Якутии: сб. научн. статей. – Якутск: ИГИиПМНС, 2019. – С. 16-33.

Nikitina, S. E. Russian Arctic old-timers of the Republic of Sakha (Yakutia): problems of preserving a unique culture / S.E. Nikitina // Russian Arctic old-timers of Yakutia: Collection of scientific articles. - Yakutsk: IGIiPMNS, 2019. - P. 16-33.

4. Новая нонсенс-мутация c.1121G>A (p.Trp374*) гена *CLIC5* - основная причина ювенильной аутосомно-рецессивной формы глухоты (DFNB103), очаги накопления которой обнаружены в арктических районах Якутии / В.Г. Пшенникова, Г.П. Романов, Т.М., Николаева и [др] // Медицинская генетика. - 2019;18(10):36-48

Novel nonsense mutation c.1121G>A (p.Trp374*) of the *CLIC5* gene is the main cause of juvenile autosomal recessive form of deafness (DFNB103), the foci of accumulation of which were found in the Arctic regions of Yakutia / V.G. Pshennikova, G.P. Romanov, T.M., Nikolaeva [et al] // Medical genetics. 2019.- 18(10). P.36-48

5. Реконструкция гаплотипа-основателя с мутацией c.644G>A p.(Trp215*) гена *CLIC5*, приводящей к ювенильной аутосомно-рецессивной глухоте (DFNB103) в Якутии / Н.А. Барашков, Т.В. Борисова, А.А. Герасимова [и др.] // Медицинская генетика. - 2021. Т20. - №7. – С.3-14.

Reconstruction of the founder haplotype with the c.644G>A p.(Trp215*) mutation of the *CLIC5* gene leading to juvenile autosomal recessive deafness (DFNB103) in Yakutia / N.A. Barashkov, T.V. Borisova, A.A. Gerasimova [et al.] // Medical genetics. - 2021. T20. - No. 7. - P.3-14.

6. Чикачев А.Г. Русское сердце Арктики / А.Г. Чикачев. - Якутск: Литературный фонд, 2010. - 478 с.

Chikachev, A.G. Russian heart of the Arctic / A.G. Chikachev - Yakutsk: Literary Fund, 2010. - 478 p.

7. A common founder for the 35delG *GJB2* gene mutation in connexin 26 hearing impairment. / L. Van Laer, P. Coucke, R.F. Mueller [et al.] // Journal of medical genetics. – 2001. – V. 38. – № 8. – P. 515-8.

8. Autosomal recessive cataract (CTRCT18) in the Yakut population isolate of Eastern Siberia: a novel founder variant in the *FYCO1* gene /N.A Barashkov, F.A. Konovalov, T.V. Borisova [et al.] // Eur J Hum Genet. -2021;29(6):965-976. doi: 10.1038/s41431-021-00833-w.

9. Eisensmith, R.C. Molecular Genetics of Phenylketonuria: From Molecular Anthropology to Gene Therapy / R.C. Eisensmith, and S.C Woo // Advances in Genetics. – 1995. - Vol.32. - P.199-271

10. Genetic diversity within the R408W phenylketonuria mutation lineages in Europe. / O. Tighe, D. Dunican, C.O'Neill [et al] // Hum. Mutat. – 2003. – 21. P.387-393

11. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations / P. Gasparini, R. Rabionet, G. Barbujani [et al.] // European Journal of Human Genetics. – 2000. – V. 8. – № 1. – P. 19-23.

12. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. / M.R. Zurfluh, J. Zschocke, M. Lindner [et al]. // Hum. Mutat. – 2008. – 29. P.167-175.

13. Mutation analysis of the *ATP7B* gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease / S.Vrabelova, O. Letocha, M. Borsky [et al] // Molecular Genetics and Metabolism. - 2005. – 86. P.277–285.

14. Population frequency and age of c.806C>T mutation in *CYB5R3* gene as cause of recessive congenital methemoglobinemia in Yakutia. / N.M. Galeeva, M.I. Voevoda, M.G. Spiridonova [et al] // Genetika. - 2013. 49(4). – P.523-30. Russian. doi: 10.7868/s0016675813030065. PMID: 23866629.

15. Robinson, G. Congenital ocular blindness in children, 1945 to 1984 / G. Robinson, J. Jan, C. Kinnis. // American Journal of Diseases of Children. – 1987. - 141(12). –P.1321-1324. doi:10.1001/archpedi.1987.04460120087041

16. Separating the post-Glacial coancestry of European and Asian Y chromosomes wit-hin haplotype R1a. / P.A Underhill, N.M. Myres, S. Rootsi [et al.] // Eur J Hum Genet. 2010. - 18(4). – P.479-484

17. Silent mutations in the phenylalanine hydroxylase gene as an aid to the diagnosis of phenylketonuria / L. Kalaydjieva, B. Dworniczak, C. Aulehla-Scholz [et al] // J. Med. Genet. - 1991.- 28. P.686-690.

Т.В. Борисова, В.Г. Пшенникова, Ф.М. Терютин,
А.В. Соловьев, Г.П. Романов, С.А. Федорова, Н.А. Барашков

ОЦЕНКА ВОЗРАСТА МУТАЦИИ C.1621C>T P.(GLN541*) В ГЕНЕ *FYCO1*, ОТВЕТСТВЕННОМ ЗА РАЗВИТИЕ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОЙ ВРОЖДЕННОЙ КАТАРАКТЫ,В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.02

УДК 575.1

Основной причиной врожденной или ювенильной катаракты с аутосомно-рецессивным типом наследования в Якутии является нонсенс-мутация c.1621C>T p.(Gln541*) в 8-м экзоне гена *FYCO1.* Проведенные ранее исследования показали, что мутация c.1621C>T p.(Gln541*) распространилась на территории Якутии в результате эффекта основателя. Первоначальная оценка среднего «возраста» мутации с использованием данных неравновесия по сцеплению трех STR-маркеров – D3S3685, D3S3582, D3S3561 - показала результат ~10,4±2,6 поколения (260±65,0 лет). В настоящем исследовании нами был использован другой подход определения «возраста» мутации c.1621C>T p.(Gln541*), с помощью программного обеспечения DMLE+ 2.3 на основе анализа 25 SNP-маркеров. Рассчитанный DMLE+ 2.3 «возраст» мутации, с учетом 95%-ного доверительного интервала, варьирует от 25 до 67 поколений (от 625 до 1675 лет). Совокупные данные показывают, что мутация c.1621C>T p.(Gln541*) могла возникнуть в период между IV и XVIII вв. с наиболее вероятным временем экспансии с XI в.

Ключевые слова: врожденная аутосомно-рецессивная катаракта, CTRCT18, c.1621C>T (p.Gln541*), ген *FYCO1*, якуты, эффект основателя, Восточная Сибирь.

The main cause of congenital or juvenile cataract with autosomal recessive inheritance in Yakutia is the c.1621C>T p.(Gln541*) nonsense mutation in the exon 8 of the *FYCO1* gene. Previous studies have shown that the c.1621C>T p.(Gln541*) mutation has spread to the territory of Yakutia as a result of the founder effect. The initial assessment of the average "age" of the mutation using the data of linkage disequilibrium for three STR markers: D3S3685, D3S3582 and D3S3561 showed a result of ~10.4 ± 2.6 generations (260 ± 65.0 years). In the present study, we used a different approach to determine the "age" of the c.1621C>T p.(Gln541*) mutation using the DMLE+ 2.3 software based on the analysis of 25 SNP markers. The calculated DMLE+ 2.3 "age" of the mutation, taking into account the 95% confidence interval, varies from 25 to 67 generations (from 625 to 1675 years). Comprehensive data show that the c.1621C>T p.(Gln541*) mutation could have occurred between the 4th and 18th centuries with the most likely time of expansion from 11th century.

Keywords: congenital autosomal recessive cataract, CTRCT18, c.1621C>, T (p.Gln541*), *FYCO1*, Yakuts, founder effect, Eastern Siberia.

Введение. Врожденная катаракта является одной из основных причин детской слепоты [20]. Известно, что от 8,3 до 25 % врожденной или ювенильной катаракты передаются по наследству [7, 11, 16] по аутосомно-доминантному [20], реже по аутосомно-рецессивному и Х-сцепленному типам [13, 20]. В популяции якутов врожденная, или ювенильная, катаракта с аутосомно-рецессивным типом наследования является одним из наиболее частых орфанных заболеваний и встречается с частотой 1 на 8257 чел. [22]. В связи с этим ранее нами были проведены исследования с целью поиска основной генетической причины аутосомно-рецессивной катаракты в Якутии. Полноэкзомный анализ позволил выявить новую нонсенс-мутацию c.1621C>T p.(Gln541*) в 8-м экзоне гена *FYCO1* (NM_024513.3) [9]. Данная замена приводит к образованию преждевременного стоп-кодона p.(Gln541*) в функционально значимом домене Coiled-coil, укорачивая полипептидную цепь белка FYCO1 [9]. Среди исследованных пациентов с врожденной катарактой в Якутии у 86% пациентов (25 из 29) мутация c.1621C>T p.(Gln541*) была обнаружена в гомозиготном состоянии. С учетом весомого вклада (86%) мутации c.1621C>T p.(Gln541*) в этиологию данного заболевания на территории Якутии был проведен анализ гаплотипов мутантных хромосом с использованием 6 STR-маркеров. Результаты исследования показали единство происхождения всех исследованных мутантных хромосом, что указывает на распространение мутации c.1621C>T p.(Gln541*) на территории Якутии в результате эффекта основателя. Филогенетический анализ выявил наибольшее разнообразие гаплотипов в центральной субпопуляции якутов,

Ин-т естествен. наук СВФУ им. М.К. Аммосова: **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – аспирант, borisovatv96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5019-067X, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., ORCID: 0000-0002-2936-5818, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., ORCID: 0000-0002-6952-3868.

ЯНЦ КМП: **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., ORCID: 0000-0001-6866-9462, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-8659-0886, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., ORCID: 0000-0002-6984-7934, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., н.с. ИГИиПМНС СО РАН, ORCID: 0000-0003-0914-3609.

что свидетельствует о начале распространения мутантных хромосом на территории Якутии с Лено-Амгинского междуречья [9]. Частота гетерозиготного носительства данной мутации в популяции якутов составила 7,9%, у эвенов – 2,0, эвенков – 1,7%, в популяциях русских, юкагир, долган и чукчей этот вариант отсутствовал.

Ранее оценка «возраста» мутации была проведена с помощью метода, описанного в работе N. Risch и соавт. [12]. Для определения «возраста» мутации были использованы данные неравновесия по сцеплению трех STR-маркеров: D3S3685, D3S3582, D3S3561 (~6,3 Mb). Данный метод дает оценку «возраста» отдельно для каждого исследуемого маркера и основан на подходе «генетических часов» [14]. Средний «возраст» мутации c.1621C>T p.(Gln541*) в популяции якутов составил ~10,4±2,6 поколения (260±65,0 лет), что указывало на время начала экспансии мутантных хромосом в XVIII в. [9] и соответствовало времени появления в Якутии первых русских землепроходцев, однако результаты скрининга указывали на отсутствие данной мутации в популяции русских. С целью уточнения полученных ранее данных в настоящей работе мы применили другой подход к оценке «возраста» мутации c.1621C>T p.(Gln541*) – использовали программное обеспечение DMLE+ 2.3 [19], которое позволяет осуществить расчеты на основе анализа неравновесия по сцеплению нескольких генетических маркеров.

Материалы и методы исследования. Исследуемую выборку составили образцы ДНК 24 пациентов якутов с врожденной катарактой, у которых была обнаружена мутация c.1621C>T p.(Gln541*) в гене *FYCO1* в гомозиготном состоянии. Контрольную выборку составили образцы ДНК 22 здоровых якутов.

Оценка «возраста» мутации c.1621C>T p.(Gln541) в гене FYCO1 с помощью DMLE+ 2.3*

Программа DMLE+ 2.3 позволяет сделать вывод о «возрасте» мутации (в поколениях) на основе наблюдаемого неравновесия по сцеплению нескольких генетических маркеров, с использованием алгоритма Монте-Карло по схеме цепи Маркова [19]. Для корректной оценки «возраста» мутации с использованием программного обеспечения DMLE+2.3 необходимо рассчитать долю мутантных хромосом в выборке (proportion of population sampled) и темпы роста населения (population growth rate, d). Доля мутантных хромосом в выборке была рассчитана на основе частоты гетерозиготного носительства мутации c.1621C>T p.(Gln541*). Поскольку точная численность якутов известна только со времен Первой всеобщей переписи населения в Российской империи 1897 г. [4], было недостаточно данных для расчёта темпов роста населения. В связи с этим нами был применен параметр темпа роста населения d=0,085, использованный в работе B. Rannala и J. Reeve [18] для оценки возраста мутации в гене *SLC26A2* в финской популяции, которая, предположительно, так же как и якутская, произошла от небольшой по численности предковой популяции [15].

Результаты и обсуждение. В результате сравнения частоты аллелей двух выборок индивидов с использованием критерия χ^2 было выделено 25 SNP-маркеров (69,851 kb) для дальнейшего анализа. Мы рассчитали ожидаемое количество гомозигот в популяции якутов (0,3%) по известной частоте гетерозиготных носителей мутации c.1621C>T p.(Gln541*), которое составляет 7,9 % [9], и определили долю мутантных хромосом в выборке – 0,05. Средний «возраст» мутации c.1621C>T p.(Gln541*) в гене *FYCO1* при доле мутантных хромосом в выборке 0,05 был оценен в 38 поколений (950 лет), с учетом 95% ДИ «возраст» находится в пределах 25-67 поколений (от 625 до 1675 лет) (рис. 1, а).

Чтобы оценить точность расчета «возраста» мутации и выявить возможные погрешности, мы использовали еще два значения доли мутантных хромосом в выборке – 0,04 и 0,06 (рис. 1, б, в). Если предполагаемая доля мутантных хромосом ниже вычисленной и равна 0,04, средний «возраст» мутации - 39 поколений (975 лет), с учетом 95% ДИ составляет от 28 до 72 поколений (от 700 до 1800 лет) (рис. 1, б). Если доля мутантных хромосом выше вычисленной и равна 0,06, «возраст» мутации равен 37 поколениям (925 лет), а при 95% ДИ составляет 23–66 поколений (от 575 до 1650 лет) (рис. 1, в). Таким образом, изменение значения доли мутантных хромосом в выборке незначительно повлияло на конечную оценку.

Полученная в настоящем иссле-

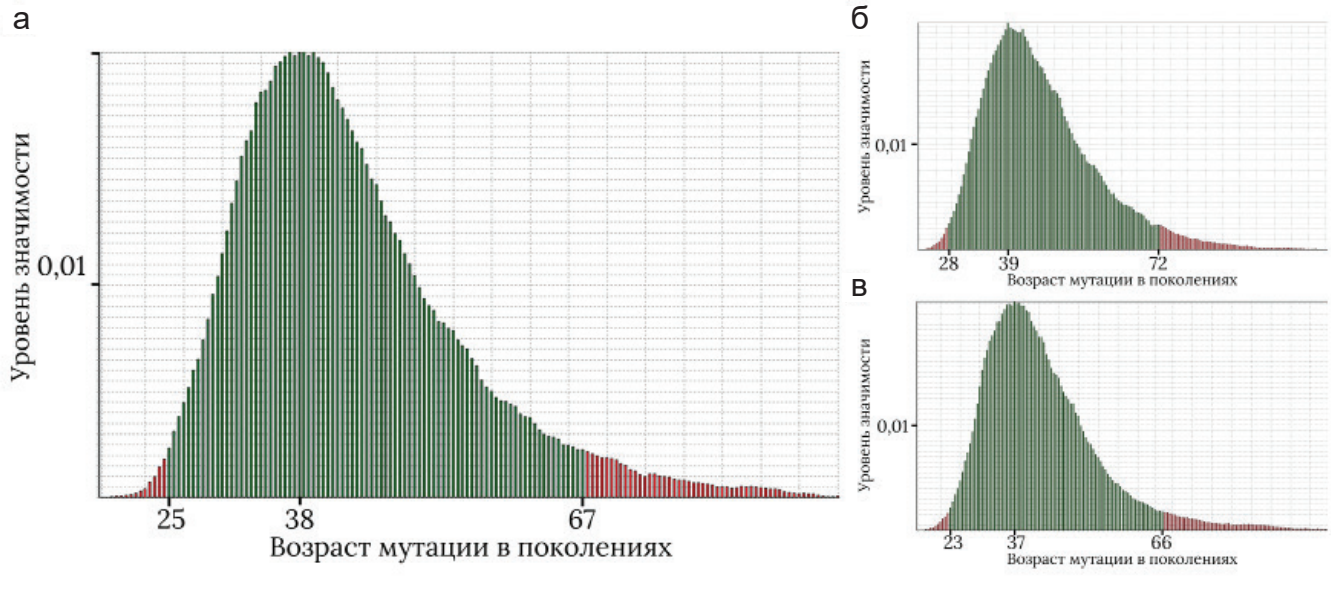


Рис. 1. Оценка «возраста» мутации c.1621C>T p.(Gln541*) в гене *FYCO1* с помощью программы DMLE+ 2.3 [19]: а – «возраст» мутации при доле мутантных хромосом в выборке 0,05; б – при 0,04; в – при 0,06

Сравнение результатов оценки возраста мутации c.1621C>T p.(Gln541*) в гене *FYCO1*

Метод	Маркер	Возраст мутации (в поколениях)	Среднее значение возраста (в поколениях)	Автор
по Risch et al., 1995 [12]	D3S3685	185 (~ 7,4)	260 ± 65,0 (10,4±2,6)	[9]
	D3S3582	317,5 (12,7)		
	D3S3561	277,5 (11,1)		
DMLE+ 2.3 [19]	25 SNP-маркеров (69.851 kb)	625 – 1675 (25-67)	950 (38)	[Данная работа]

дования оценка среднего «возраста» мутации c.1621C>T p.(Gln541*) по 25 SNP-маркерам (~950 лет), значительно превышает результат предыдущего исследования (260±65,0 лет), где был использован метод расчета по 3 отдельным STR-маркерам (таблица). Оба этих подхода применяются в генетических исследованиях и ни один из них не может считаться более достоверным, однако исследование M. Clendenning et al. [17] показало, что модель для оценки неравновесия по сцеплению, используемая программным обеспечением DMLE+ 2.3 [19], может быть более эффективной для определения происхождения относительно «молодых» мутаций в популяции с быстрым темпом роста населения, в сравнении с методом, который дает отдельную оценку возраста для каждого маркера [12]. Возможно, подход с применением DMLE+ 2.3 является более корректным для якутской популяции.

Ранее проведенная оценка «возраста» мутации c.1621C>T p.(Gln541*) в ~260 лет указывала на распространение данной мутации в период освоения Восточной Сибири русскими землепроходцами. Однако учитывая отсутствие данной мутации в популяции русских и наибольшую частоту гетерозиготного носительства среди якутов (7,9 %) [9], более вероятным будет предположить связь данной мутации с предками якутов и принять более раннюю оценку в ~260 лет как нижний порог «возраста» мутации. Таким образом, оценку максимального значения в 1675 лет, полученную в данном исследовании, можно считать верхним пределом «возраста» мутации. Если принять оба результата оценки «возраста», то время появления мутации находится в пределах IV-XVIII вв. н.э. (рис. 2).

По мнению археолога А.И. Гоголева, физические и языковые особенности тюркоязычных предков якутов оформились в Прибайкалье с VI по X в., затем в XIII в. якуты переселились в долину среднего течения р. Лена [3]. Согласно А.Н. Алексееву, южные предки саха проникли на территорию Якутии гораздо раньше – еще в первой половине I тыс. н.э. и к X – XI вв. предками якутов были освоены значительные территории Приленья [1, 2]. По генетическим данным, время дивергенции N3-линий Y-хромосомы якутов, рассчитанное на основе микросателлитного разнообразия, указывает на первичное увеличение численности предковой популяции в ~IV в., за которым начиная с XI в. последовала вторичная экспансия [8].

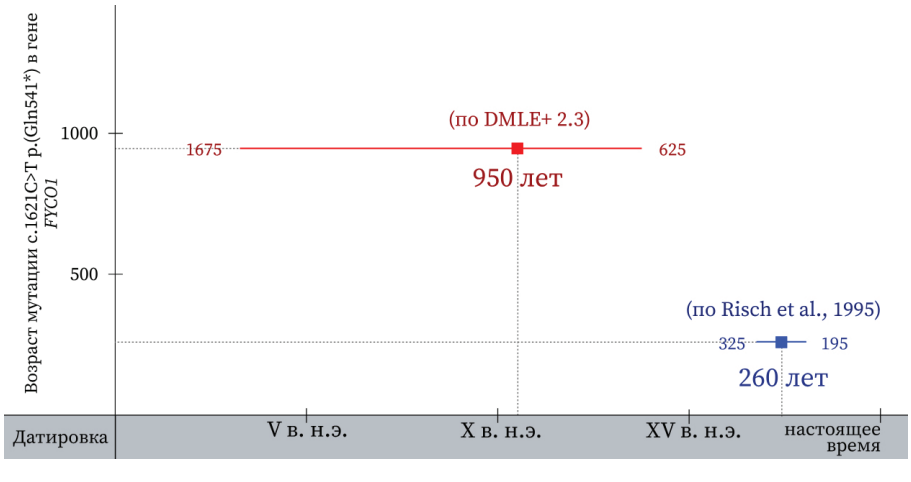


Рис. 2. «Возраст» мутации c.1621C>T p.(Gln541*) в гене *FYCO1*, оцененный с помощью двух методов: красным обозначен «возраст» мутации, оцененный с помощью программы DMLE+ 2.3 [19], синим – «возраст», оцененный с помощью метода оценки по одному маркеру [12] в работе [9]

Таким образом, временной отрезок IV-XVIII вв. н.э. полностью соответствует времени формирования якутского народа, согласно А.Н. Алексееву, начиная с проникновения отдельных групп южных скотоводческих племен на территорию Якутии в III–IV вв. [6]. При этом среднее значение возраста мутации ~950 лет совпадает с появлением в X–XI вв. на территории Якутии (в Намцах и Усть-Алдане) памятников кулун-атахской археологической культуры, непосредственно связываемой с предками якутов [2].

Выводы. Полученные результаты оценки «возраста» мутации c.1621C>T p.(Gln541*) в гене *FYCO1* показывают, что данная мутация возникла в период между IV и XVIII в. с наиболее вероятным временем экспансии ~950 лет назад. Общий период возникновения мутации c.1621C>T p.(Gln541*) с IV по XVIII в. охватывает время формирования народа саха [1, 2]. Учитывая ранее полученные данные о частоте гетерозиготного носительства мутации среди различных популяций, проживающих на территории Якутии, мы можем предположить ее первоначальное возникновение среди тюркоязычных предков якутов, связанных с кулун-атахской археологической культурой (X – XVI вв.).

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016), а также при поддержке гранта РФФИ № 19-34-60023.

Литература

1. Алексеев А.Н. Древняя Якутия: железный век и эпоха средневековья / А.Н. Алексеев, отв. ред. В.Е. Ларичев; – Новосибирск: Институт археологии и этнографии Сибирского отделения Российской академии наук, 1996. – 95 с. – История и культура Востока Азии. – ISBN 5-7803-0008-9.

Alekseev A.N. Ancient Yakutia: The Iron Age and the era of the Middle Ages. - Novosibirsk: Institute of Archeology and Ethnography of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 1996. - 95 p. – ISBN 5-7803-0008-9.

2. Алексеев А.Н. Формирование якутского народа / А.Н. Алексеев, Р.И. Бравина // Исто-

рия Якутии: в 3 т. – Новосибирск: Новосиб. филиал ФГУП "Академический научно-издательский и книгораспространительский центр "Наука", 2020. – Т.1. – С. 223-230.

Alekseev A. N. Formation of the Yakut people / A.N. Alekseev, R.I. Bravina // History of Yakutia: in three volumes. - Novosibirsk: Novosibirsk branch of the Federal State Unitary Enterprise "Academic Scientific Publishing and Book Distribution Center "Nauka", 2020. - V.1. - P. 223-230.

3. Гоголев А.И. Археологические памятники Якутии позднего средневековья (XIV - XVIII вв.) / А.И. Гоголев. - Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1990. - 188 с. -ISBN 5-7430-0077-8.

Gogolev A.I. Archaeological monuments of Yakutia in the late Middle Ages (XIV-XVIII centuries). - Irkutsk: Irkut Publishing House. un-ta, 1990. - 188 p. - ISBN 5-7430-0077-8.

4. Первая всеобщая перепись населения Российской империи 1897 года / Под ред. Н.А. Тройницкого. - СПб.: Изд. Центр. Стат. комитета М-ва внутр. дел, 1897 - 1905.

The first general census of the population of the Russian Empire in 1897 / Ed. N.A. Troinitsky. - St. Petersburg: Ed. Center. Stat. Committee of Ministry of Interior, 1897 - 1905.

5. Федорова С.А., Генетическая история народов Якутии и наследственно-обусловленные болезни / С.А. Федорова, Э.К. Хуснутдинова. – Новосибирск: Наука, 2015. – 328 с. – ISBN 978-5-02-038663-1.

Fedorova S.A., Genetic history of the peoples of Yakutia and hereditary diseases / S.A. Fedorova, E.K. Khusnutdinov. - Novosibirsk: Nauka, 2015. - 328 p. – ISBN 978-5-02-038663-1.

6. Фишер И.Э. Сибирская история с самого открытия Сибири до завоевания сий земли Российским оружием / И.Э. Фишер. - СПб.: Имперская академия наук, 1774. 632 с.

Fisher I.E. Siberian history from the very discovery of Siberia to the conquest of these lands by Russian weapons / I.E. Fisher. - St. Petersburg: Imperial Academy of Sciences, 1774. 632 p.

7. A nationwide Danish study of 1027 cases of congenital/infantile cataracts: etiological and clinical classifications / B. Haargaard, J. Wohlfahrt, H.C. Fledelius [et al.] // Ophthalmology. 2004;111(12):2292-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.06.024.

8. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / S.A. Fedorova, M. Reidla, E. Metspalu [et al.] // BMC evolutionary biology. 2013. 13:127. doi 10.1186/1471-2148-13-127.

9. Autosomal recessive cataract (CTRCT18) in the Yakut population isolate of Eastern Siberia: a novel founder variant in the FYCO1 gene / N.A Barashkov, F.A. Konovalov, T.V. Borisova [et al.] // Eur J Hum Genet. 2021;29(6):965-976. doi: 10.1038/s41431-021-00833-w.

10. Estimating the age of the p.Cys433Arg variant in the MYOC gene in patients with primary open-angle glaucoma / A.M. Marques, G. Ananina, V.P. Costa [et al.] // PLoS One. 2018;13(11):e0207409. doi: 10.1371/journal.pone.0207409.

11. François J. Genetics of cataract // Ophthalmologica. 1982;184(2):61-71. doi: 10.1159/000309186.

12. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population / N. Risch, D. Leon, L. Ozelius [et al.] // Nat Genet. 1995(9):152–159. https://doi.org/10.1038/ng0295-152

13. Hejtmancik J.F. Congenital cataracts and their molecular genetics. Semin Cell Dev Biol. 2008;19(2):134-49. doi: 10.1016/j.semcdb.2007.10.003.

14. Labuda D., Zietkiewicz E., Labuda M. The genetic clock and the age of the founder effect in growing populations: a lesson from French Canadians and Ashkenazim. Am J Hum Genet. 1997;61(3):768-71.

15. Linkage disequilibrium mapping in isolated founder populations: diastrophic dysplasia in Finland / J. Hästbacka, A. de la Chapelle, I. Kaitila [et al.] // Nat Genet. 1992;2(3):204-211. doi:10.1038/ng1192-204

16. Merin S. Inherited eye diseases. New York:Marcel Dekker Inc.;1991:86–120.

17. Origins and prevalence of the American Founder Mutation of MSH2. M. Clendenning, M.E. Baze, S. Sun [et al.] // Cancer Res. 2008;68(7):2145-53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6599.

18. Rannala B., Reeve J.P. Joint Bayesian estimation of mutation location and age using linkage disequilibrium. Pac Symp Biocomput. 2003;526-534. doi:10.1142/9789812776303_0049.

19. Reeve J.P., Rannala B. DMLE+: Bayesian linkage disequilibrium gene mapping. Bioinformatics. 2002;18(6):894-5. doi: 10.1093/bioinformatics/18.6.894.

20. Robinson G.C., Jan J.E., Kinnis C. Congenital Ocular Blindness in Children, 1945 to 1984. Am J Dis Child. 1987;141(12):1321–1324. doi:10.1001/archpedi.1987.04460120087041

21. Shiels A, Bennett T.M., Hejtmancik J.F. Cat-Map: putting cataract on the map. Mol Vis. 2010;16:2007-15.

22. The structure and diversity of hereditary pathology in Sakha Republic (Yakutia). L. Tarskaia, R. Zinchenko, G. Elchinova [et al.] // Russ J Genet. 2004;40:1264–72. https://doi.org/10.1023/B:RUGE.0000048669. 22362.1c.

О.М. Заморщикова, С.С. Слепцова, Н.Р. Максимова, А.Л. Данилова, С.С. Слепцов, Л.И. Петрова

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА БОЛЬНЫХ С HDV- ИНФЕКЦИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.03

УДК 616.36-002.2

Проведен анализ частоты встречаемости полиморфизмов *rs8105790* гена *IFNL3, rs368234815* гена *IFNL4, rs1831583* гена *IFNA1* среди этнической группы якутов, здоровых и больных хроническим вирусным гепатитом D, проживающих на территории Республики Саха (Якутия). HDV-инфекцией преимущественно страдают люди молодого трудоспособного возраста с быстрым формированием цирроза печени. Высокая репликативная активность вируса HDV сопровождается подавлением HBV, но с нарастанием тяжести фиброза и формированием осложнений наблюдается микст-репликация вирусов гепатита B и D. По результатам проведенного генетического исследования, риск развития тяжелого фиброза при HDV достоверно выше у носителей ΔG-аллеля полиморфизма *rs368234815* гена *IFNL4* и носителей C-аллеля полиморфизма *rs1831583* гена *IFNA1*.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, полиморфизм генов, HDV, *IFNL3, IFNL4, IFNA1*, Якутия.

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЗАМОРЩИКОВА Ольга Михайловна** – аспирант, olya-botty@mail.ru, **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., гл.н.с., руковод. НИЛ «Молекулярная медицина и генетика человека», **ДАНИЛОВА Анастасия Лукинична** – к.б.н., с.н.с. НИЛ «Молекулярная медицина и генетика человека», **СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович** – к.б.н., доцент; с.н.с. ЯНЦ КМП, **ПЕТРОВА Любовь Иннокентьевна** – к.м.н., доцент.

Analysis of the frequency of occurrence of polymorphisms rs8105790 of the *IFNL3* gene, *rs368234815* of the *IFNL4* gene, rs1831583 of the *IFNA1* gene in healthy people and patients with chronic viral hepatitis D among the ethnic group of Yakuts living on the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) was conducted. The high replicative activity of the HDV virus in 74.1% of cases is accompanied by suppression of HBV, but with an increase in the severity of fibrosis and the formation of cirrhosis and liver cancer, there is observed simultaneous replication of hepatitis B and D viruses. According to the data obtained, the risk of developing severe fibrosis in HDV is 1.7 times higher in carriers of the ΔG-allele of the rs368234815 polymorphism of the *IFNL4* gene (OR=1.784; 95% CI 0.642–4.959) and 1.8 times higher in the carriers of the C-allele of the rs1831583 polymorphism of the *IFNA1* gene (OR= 1.818; 95% CI 0.340–9.713).

Keywords: chronic hepatitis, liver cirrhosis, gene polymorphism, HDV, *IFNL3, IFNL4, IFNA1*.

Введение. Хронический вирусный гепатит D (ХГD) вызывается вирусом гепатита D, характеризуется преимущественно прогрессирующим течением с быстрым развитием цирроза печени (ЦП), чем гепатиты другой этиологии [1,4,5,10].

Республика Саха (Якутия) относится к числу регионов с высоким уровнем распространенности парентеральных вирусных гепатитов [3,8]. Проводимый ежегодный мониторинг заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в РС (Я) показывает превышение показателей заболеваемости по Российской Федерации.

Из 14 975 пациентов, состоящих на учете в электронном регистре «Хронические вирусные гепатиты в РС (Я)» (*hepreg.ru*), на долю гепатита D приходится 7,8% (1176 чел.) от общего числа всех гепатитов, при этом HDV-инфекция встречается у 40,8% лиц с циррозом печени и у 38,5% с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Хроническая HDV-инфекция чаще выявляется у трудоспособного населения коренной национальности. Высокая циррозогенность HDV-инфекции с развитием тяжелых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смерти, требует углубленного изучения причин развития фиброза печени, обусловленного этим вирусом.

Механизмы генетической предрасположенности к хронизации HDV-инфекции до настоящего времени не выяснены. Роль нуклеотидных полиморфных вариантов генов интерферонов I *(IFNA1*) и III типов (*IFNL3, IFNL4*) [2] в патогенезе вирусных гепатитов активно изучается и обусловлена связыванием с рецепторами клеток, а также участием на процесс размножения вируса внутри клетки [14]. Проводится много исследований, доказывающих генетическую детерминированность развития хронического течения гепатита при HBV и HCV-инфекциях [11,16]. Несмотря на актуальность генетических предикторов в изучении развития хронической HDV-инфекции, до настоящего времени не было проведено молекулярно-генетических исследований у азиатской этнической группы на территории России.

Цель исследования - анализ частоты встречаемости полиморфизмов *rs8105790* гена *IFNL3, rs368234815* гена *IFNL4, rs1831583* гена *IFNA1* у здоровых и больных лиц с хроническим вирусным гепатитом D среди этнической группы якутов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. В качестве биоматериала для исследований полиморфизма генов *IFNL3 (rs8105790), IFNL4 (rs368234815), IFNA1 (rs1831583)* использованы образцы цельной периферической крови. Отбор биоматериала выполнен на базах инфекционного отделения ГБУ РС (Я) «ЯРКБ» (главный врач к.м.н. Васильев Н.Н.) и инфекционного отделения Клиники СВФУ (директор к.м.н. Аммосов В.Г.) в период с 2020 по 2022 гг. Молекулярно-генетические исследования проведены в научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Клиники Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Исследование одобрено локальным этическим комитетом университета, соответствует этическим принципам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013).

В клиническую группу вошли 157 пациентов этнической группы якутов с установленной HDV-инфекцией, 71 мужчина и 86 женщин в возрасте от 22 до 77 лет, средний возраст 48±10,5 лет, постоянно проживающих на территории Республики Саха (Якутия). При этом пациенты до 44 лет составили 47%, до 59 лет – 41 и 60 лет и старше - 12%. Для сравнения с частотой встречаемости выбранных полиморфизмов отобрано 160 практически здоровых лиц этнической группы якутов, 75 мужчин и 85 женщин, в возрасте от 20 до 75 лет, средний возраст 49±12,7 года.

Изучены демографические характеристики пациентов (пол, возраст, место проживания), форма заболевания гепатита D (гепатит, цирроз, рак). Этническая группа определена по данным анкетного опроса. Проведены общеклинические, серологические и молекулярно-биологические методы исследования вирусов гепатита B и D. Диагностика и оценка стадии цирроза печени проведена по балльной шкале в соответствии с классификацией Child-Pugh и шкале выживаемости MELD. Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных данных и результатов УЗИ, КТ и МРТ органов брюшной полости и фиброэластометрии печени. Диагностика и стадия ГЦР осуществлена по системе TNMB в соответствии с Барселонской классификацией.

Выделение ДНК из периферической крови было проведено с помощью коммерческого набора ООО «Евроген» (г. Москва, Россия). Для проведения молекулярно-генетического исследования использованы наборы для генотипирования TagMan SNP Genotyping Assays Applied Biosystems («Thermo Scientific», США). Амплификацию проводили на амплификаторе в режиме «реального времени» CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System («Bio-Rad», США).

Обработка данных проведена с использованием статистических критериев с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0. Для сравнения средних использован Т-критерий независимых выборок (ДИ=95%; p> 0.05). Распределение генотипов по исследованным полиморфизмам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частоты аллелей между различными группами, как больных, так и здоровых, использовали критерий χ2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Результаты считались значимыми при значении p<0,05.

Результаты и обсуждение. Распределение по нозологическим формам группы исследуемых выявило, что у 36,9% (58) пациентов хронический гепатит D был без тяжелого фиброза, у 63,1% (99) больных гепатит D был в стадии ЦП, в том числе с гепатоцеллюлярной карциномой у 15 чел.

При изучении эпидемиологического анамнеза клинической группы установлено, что у 46,5% пациентов имеется факт оперативного вмешательства, об эндоскопических и других инвазивных медицинских вмешательствах упомянули 44,6% пациентов. Не исключают инфицирование HDV-инфекцией через переливание крови 33,1% обследуемых, случаи внутрисемейных контактов наблюдались в 32,1% случаев. Донорство в анамнезе отмечено у 2,3 %, возможный половой путь передачи у 5,3% больных. Перенесенный острый вирусный гепатит в анамнезе зарегистрирован у 39,5%. Стаж заболевания составил 19,2±11,7 года, время от момента инфицирования вирусом гепатита D до формирования цирроза печени равно в среднем 6,5 года.

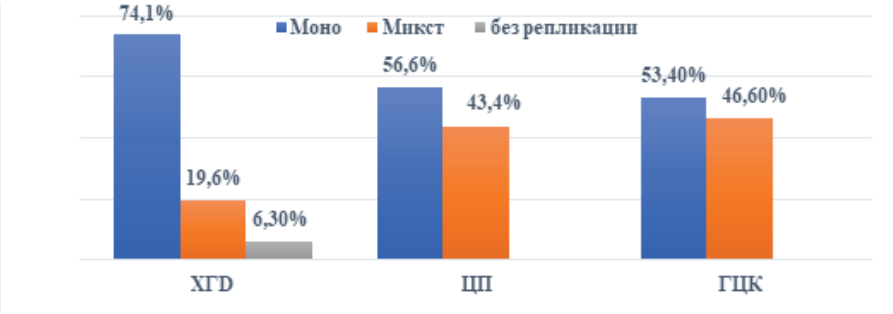
Клинические симптомы у большинства больных HDV-инфекцией проявлялись астеническим синдромом в 100% случаев, кожными проявлениями в виде телеангиоэктазий и пальмарной эритемы в 72,6%, тяжестью в правом подреберье в 68,8% случаев. Кровоточивость десен, носа, в том числе эпизоды кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода наблюдались у 54,1% больных, желтуха у 46,5, отечный синдром, в том

числе асцит, – у 40,8, спленомегалия – у 44,0 и на боли в суставах жаловались 41,4% больных. Среди наиболее частых сопутствующих заболеваний у пациентов были болезни желудочно-кишечного тракта – 45,2%, сердечно-сосудистой системы – 21,0, эндокринной – 11,5 и мочеполовой систем – 18,5% случаев.

В биохимических анализах больных ХГD (n=157) выраженный цитолиз клеток наблюдался у пациентов в стадии цирроза печени. Уровень сывороточных аминотрансфераз выявил 2,5-кратное превышение АЛТ (*p<0,000*) при начальных проявлениях цирроза, также 3-кратное повышение активности АСТ (*p<0,000*) и 4-кратное нарастание уровня фракций билирубина (*p<0,000*) выявлено при декомпенсированных формах цирроза печени. Прогностически неблагоприятным фактором течения тяжелого фиброза печени стало достоверно значимое повышение уровня альфа-фетопротеина (*p<0,000*) у данной группы.

Проведенные ранее исследования по изучению заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В, С и D в регионе выявляют прямую зависимость частоты возникновения ГЦК у данной категории больных от уровня заболеваемости [9]. Наиболее агрессивное течение выявляют у пациентов с хронической HDV-инфекцией, особенностью которого является микст-репликация вирусов HBV и HDV [6]. При исследовании репликативной активности методом ПЦР (n=157), моно-репликация HDV выявлена у 101 чел., микст-репликация HDV у 51, у 5 исследуемых репликации не было. В группе ХГD без цирроза печени преобладала моно-репликация 74,1%, микст-репликация составила 19,6, без репликации были 6,3% больных. В группе лиц с HD-циррозом печени микст-репликация наблюдалась в 43,4% случаев, а моно-репликация у 56,6% больных. У пациентов с ГЦК микст-репликация зарегистрирована в 46,6% случаев.Таким образом, с увеличением тяжести заболевания и нарастанием степени фиброза наблюдается репликация обоих вирусов HBV и HDV (рисунок).

Частота генотипов исследуемых генов интерферона у обследованных пациентов соответствовала равновесию Харди-Вайнберга, что позволило провести распределение аллелей и генотипов полиморфного варианта генов *IFNL4 (rs368234815), IFNL3 (rs8105790)* и *IFNA1 (rs1831583)*. Изученные выборки показали различия



Удельный вес репликативной активности HDV у больных с циррозом печени и без цирроза (n=157)

между пациентами основной группы (n=157) и группы контроля (n=160) (табл. 1). Выборка здоровых пациентов характеризовалась наибольшим количеством носителей гомозиготного АА-генотипа *rs1831583* гена *IFNA1*, TT/TT-генотипа *rs368234815* гена *IFNL4* и TT-генотипа *rs8105790* гена *IFNL3* без наличия мутантного аллеля, в выборке пациентов с HDV-инфекцией также преобладали носители гомозиготного генотипа АА – генотипа *rs1831583* гена *IFNA1*, TT/TT – генотипа *rs368234815* гена *IFNL4*, TT-генотипа *rs8105790* гена *IFNL3,* но в наблюдаемом распределении доля гетерозиготных генотипов (носителей мутантного аллеля) была выше, чем у здоровой группы.

В изученных группах не выявлено значимых отличий по частоте распределения генотипов (p>0,05), что говорит о достаточно частой встречаемости данных маркеров среди здорового, неинфицированного населения. Распределение аллелей показало значимые отличия для С-аллеля локуса *rs1831583* гена *IFNA1* (p=0,035) и ΔG-аллеля локуса *rs368234815* гена *IFNL4* (p=0,009). У полиморфизма *rs8105790* гена *IFNL3* значимых отличий не выяв-

Таблица 1

Частота встречаемости полиморфизмов исследованных генов у больных ХГD и здоровых лиц коренной национальности

Генотип, аллель	Больные, % (n/n)	Здоровые, % (n/n)	$\chi 2$	*P*
Полиморфизм *rs1831583* гена *IFNA*1				
AA	95,5 (150/157)	96,8 (155/160)	p=0,565*	-
AC	3,8 (6/157)	3,1 (5/160)		-
CC	0,6 (1/157)	0		-
A-аллель	97,0 (306/316)	98,0 (315/322)	-	p=0,035**
C-аллель	3,0 (8/267)	2,0 (5/250)	-	
Полиморфизм *rs8105790* гена *IFNL3*				
TT	85,3 (134/157)	79,4 (127/160)	p=0,078**	-
TC	14,6 (23/157)	20,6 (33/160)		-
CC	0	0		-
T-аллель	93,0 (291/313)	90,0 (287/319)	-	P=0,053**
C-аллель	7,0 (23/329)	10,0 (33/330)	-	
Полиморфизм *rs368234815* гена *IFNL4*				
TT/TT	87,2 (137/157)	87,5 (140/160)	p=0,598*	-
TT/ΔG	12,1 (19/157)	12,5 (20/160)		-
ΔG/ΔG	0,64 (1/157)	0		-
TT-аллель	93,0 (293/316)	94,0 (300/320)	-	p= 0,009**
ΔG-аллель	7,0 (21/300)	6,0 (20/334)	-	

*Анализ произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат.
**Анализ четырехпольных таблиц сопряженности. Коэффициент сопряженности Пирсона (С)

Таблица 2

Частота развития цирроза печени у лиц с HDV-инфекцией в зависимости от носительства мутантного аллеля исследуемых генов

Полиморфизм генов	Группа исследования	Шансы в группах	95%CI	OR
rs1831583 гена *IFNA1*	Носитель М	0,065	95%	1.818
	Не носитель М	0,036		
	Не носитель М	0,137		
rs368234815 гена *IFNL4*	Носитель М	0,206	95%	1.784
	Не носитель М	0,115		

Примечание. Носитель М – носитель мутантного аллеля (XY, YY); Не носитель М – гомозигота по нормальному аллелю (XX); OR- odds ratio (отношение шансов), 95 % CI

лено, что вероятно связано с протективной функцией данного гена, и он не играет роли в развитии хронического гепатита D. Аналогичная работа была проведена Karatayl‌ı S.C. и соавт. по изучению полиморфизма *rs8105790* гена *IFNL3* у больных с хронической HBV-инфекцией. Было выявлено, что пациенты с генотипом CC/TC для *rs8105790* (p<0,0001) с большей вероятностью были неактивными носителями HBsAg [12].

Согласно полученным нами данным, вероятность развития тяжелого фиброза при HDV в 1,7 раза выше у носителей мутантного ΔG-аллеля полиморфизма *rs368234815* гена *IFNL4* и в 1,8 раза выше у носителей С-аллеля полиморфизма *rs1831583* гена *IFNA1* (табл. 2). Изучение полиморфизма исследуемых нами генов ведётся многими учеными [7,10,13]. Группа китайских ученых исследовали 3128 чел. на возможность инфицирования HBV с рядом полиморфизмов генов интерферонов в 14 локусах, где была выявлена связь формирования ГЦК с полиморфизмами генов *IFNA1*. В исследуемых группах больных с фиброзом печени указано развитие ГЦК при полиморфных вариантах генов *IFNA1- rs1831583* и *IFNA2-rs649053* [15]. Есть предпосылки, что полиморфные варианты генов *IFNL3, IFNA1, IFNL4* связаны с формированием цирроза печени у пациентов с хроническим гепатитом В, полиморфные варианты *rs1831583* гена *IFNA1* и *rs649053* гена *IFNA2* способствуют формированию рака печени [1]. Имеются исследования, отмечающие связь развития цирроза печени и ГЦК у пациентов с HCV с полиморфизмом *rs368234815* гена *IFNL4* [15], в то же время указываются данные о частоте спонтанного клиренса HCV у носителей *TT*-генотипа полиморфизма *rs368234815* гена *IFNL4,* чаще у представителей монголоидной расы, чем европеоидов [7].

Заключение. Республика Саха (Якутия) один из «эндемичных» регионов Российской Федерации по распространенности вирусного гепатита D. Особенностью течения HDV инфекции является агрессивное течение с быстрым формированием тяжелого фиброза печени у лиц молодого возраста коренной национальности. При декомпенсированных формах HDV-инфекции с циррозом и гепатоцеллюлярным раком печени преобладает микст-репликация вирусов HBV и HDV, что являтся фактором неблагоприятного исхода болезни.

Полученные результаты генетического исследования демонстрируют, что риск развития тяжелого фиброза печени при HDV в 1,8 раза выше у носителей С–аллеля *rs1831583* гена *IFNA1* и в 1,7 раза выше у носителей ΔG-аллеля *rs368234815* гена *IFNL4*.

Данные группы генов могут стать генами-кандидатами формирования цирроза и рака печени, что требует дальнейшего изучения других вариантов локусов изученных генов.

Работа подготовлена при финансовой поддержке РФФИ. Грант № 20-315-90046.

Литература

1. Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит В и D: учеб. – метод. пособие / Т.Д. Абдурахманов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 288 с.

Abdurakhmanov, D.T. Chronic hepatitis B and D: educational-method. manual / T.D. Abdurakhmanov. - M.: GEOTAR-Media, 2010. - 288 p.

2. Арсентьева, Н.А. Роль Полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С / Н.А. Арсентьева, А.В. Семенов, А.А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. - 2012. - №4 (2). - С. 687-698.

Arsentieva, N.A. The role of polymorphism of cytokine genes in viral hepatitis C / N.A. Arsentieva, A.V. Semenov, A.A. Totolyan // Infection and immunity. - 2012. - № 4 (2). - p. 687-698. DOI: 10.15789/2220-7619-2012-4-687-698.

3. HDV-инфекция: предиктор тяжелого фиброза печени / О.М. Заморщикова, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов, С.И. Малов // Якутский медицинский журнал. – 2021. – № 2 (74). – С. 113-115.

HDV infection: a predictor of severe liver fibrosis / O.M. Zamorschikova, S.S. Sleptsova, S.S. Sleptsov, S.I. Malov // Yakut medical journal. - 2021. - № 2 (74). - p. 113-115. DOI 10.25789/YMJ.2021.74.29.

4. Инфекционные болезни: национальное руководство / сост. Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. - 3-е издание изд. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 1104 с.

Infectious diseases: national guidelines / N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. - 3rd edition ed. - M: GEOTAR-Media, 2021. - 1104 p.

5. Исаева О.В. Вирусный гепатит дельта: недооцененная угроза / О.В. Исаева, К.К. Кюрегян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2019. - № 2 (8). - С. 72-79.

Isaeva O.V. Delta viral hepatitis: an underestimated threat / O.V. Isaeva, K.K. Kyuregyan // Infectious disease: news, opinions, training. - 2019. – № 2 (8). - p. 72-79. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12010.

6. Клинико-лабораторные особенности формирования цирроза печени при HDV-инфекции в Республике Саха (Якутия) / О.М. Заморщикова, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов, В.С. Охлопков // Забайкальский медицинский вестник. – 2022. – № 3. – С. 44-49.

Clinical and laboratory features of the formation of liver cirrhosis in HDV infection in the Republic of Sakha (Yakutia) / O.M. Zamorshchikova, S.S. Sleptsova, S.S. Sleptsov, V.S. Ohlopkov // Transbaikalian Medical Bulletin – 2022. – № 3. – p. 44-49. DOI 10.52485/19986173_2022_3_44

7. Особенности полиморфизма генов интерферона III типа у больных вирусным гепатитом С на сопредельных территориях России и Монголии / И.В. Малов, О. Бааратхуу, О.Б. Огарков [и др.] // Журнал инфектологии. - 2017. - №3 (9). - С. 46-53.

Features of polymorphism of type III interferon genes in patients with viral hepatitis C in the adjacent territories of Russia and Mongolia / I.V. Malov, O. Baaratkhuu, O.B. Ogarkov [et all.]. - 2017. - № 3 (9). - p. 46-53. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-46-53

8. Структура вируса гепатита дельта в Республике Саха (Якутия) / Семенов С. И., Писарева М. М., Фадеев А. В. [и др.] // Журнал инфектологии. - 2020. - №2 (12). - С. 112-113.

The structure of the delta hepatitis virus in the Republic of Sakha (Yakutia) / S. I. Semenov, M. M. Pisareva, A. V. Fadeev et al // Journal of Infectology. - 2020. - № 2 (12). - p. 112-113.

9. Хронические вирусные гепатиты и первичный рак печени в Республике Саха (Якутия) / Слепцова С. С., Слепцов С. С., Андреев М. Н. [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11. – № 4. – С. 79-84.

Chronic viral hepatitis and primary liver cancer in the Republic of Sakha (Yakutia) / S.S. Sleptsova, S.S. Sleptsov, M. N. Andreev et al. // Journal of Infectology. – 2019. – Т. 11. – № 4. – p.79-84. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-79-84

10. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis / H. Chen, D. Shen, D. Ji [et all.] // Gut. 2018. 68. P. 381–382.

11. Interferon-lambda 3 and 4 Polymorphisms Increase Sustained Virological Re-

sponses and Regulate Innate Immunity in Antiviral Therapy with Pegylated Interferon-Alpha. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology / A.M.V. Da Silva, L.E. Alvarado-Arnez, T. Azamor [et al.] // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021. Vol.11. №656393. P. 1-12. DOI: 10.3389/fcimb.2021.656393.

12. Interleukin-28 gene polymorphisms may contribute to HBsAg persistence and the development of HBeAg-negative chronic hepatitis B / S.C. Karataylı, M. Bozdayı, E. Karataylı [et al.] // Liver Int. 2015. Vol.35. №3. P. 846-853. doi:10.1111/liv.12595

13. Polymorphisms near the IFNL3 Gene Associated with HCV RNA Spontaneous Clearance and Hepatocellular Carcinoma Risk / M.H. Lee, H.I. Yang, S.N. Lu, [et al.] // Sci.Rep. 2015. Vol. 5. №17030. P. 1-12. doi:10.1038/srep17030

14. Interferons lambda, new cytokines with antiviral activity / K. Lopusna, I. Rezuchova, T. Betakova [et all] // Acta virologica. 2013. Vol.57. №2. P. 171-179.

15. Role of Functional IFNL4, IFNLR1, IFNA, IFNAR2 Polymorphisms in Hepatitis B virus-related liver disease in Han Chinese population / N. Ma, X. Zhang, L. Yang [et all.]// Viral. Hepat. 2018. Vol. 25. №3. P. 306-313. DOI: 10.1111/jvh.12817.

16. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes / S. Sakaue, M. Kanai, Y. Tanigawa [et al.] // Nat Genet. 2021. Vol. 53. P. 1415–1424. DOI:10.1038/s41588-021-00931-x.

А.А. Никанорова, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова, Н.Н. Готовцев, Г.П. Романов, А.В. Соловьев, С.А. Федорова

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1800849 ГЕНА *UCP3* С ДЕФИЦИТОМ И ИЗБЫТКОМ МАССЫ ТЕЛА В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.04

УДК 575.162

Целью данного исследования является поиск ассоциации полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* с индексом массы тела в популяции якутов. Распределение аллелей полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* показало, что у лиц с дефицитом веса (как у женщин, так и у мужчин) частота аллеля (T) была значительно выше, чем частота аллеля (C). У мужчин с избытком веса чаще встречался аллель (C), у женщин таких различий не было обнаружено. В статье обсуждается вероятная взаимосвязь распределения аллелей rs1800849 гена *UCP3* со скоростью базального метаболизма, влияющего на массу тела, что, вероятно, обусловлено адаптацией к холодному климату.

Ключевые слова: *UCP3*, дефицит веса, избыток веса, ожирение, популяция якутов.

The aim of this study is to search for the association of polymorphism rs1800849 of the *UCP3* gene with body mass index (BMI) in the Yakut population. The distribution of alleles of the rs1800849 polymorphism of the *UCP3* gene showed that in individuals with underweight (both females and males), the frequency of the allele (T) was significantly higher than the frequency of the allele (C) ($p = 0.001$). Allele (C) was more common in overweight males ($p=0.001$), no such differences were found in females ($p>0.05$). The article discusses the probable relationship of the distribution of rs1800849 alleles of the *UCP3* gene with the rate of basal metabolism affecting body weight, which is probably due to adaptation to cold climate.

Keywords: *UCP3*, underweight, overweight, obesity, Yakut population.

Введение. Повышение распространенности избыточной массы тела и ожирения во всем мире вызвало интерес к генетике ожирения. Генетическая предрасположенность к ожирению может играть важную роль в его этиологии вместе с влиянием окружающей среды. Так, в исследовании Nan и др. [14] было показано, что наследственность объясняет большую часть вариаций индекса массы тела (61-80%) как основного показателя ожирения. Поэтому в настоящее время идет поиск эффективных стратегий для профилактики и лечения ожирения. Одним из таких потенциальных терапевтических мишеней является разобщающий белок 3 (UCP3), который кодируется геном *UCP3* (*SLC25A9*) и принадлежит к семейству митохондриальных переносчиков анионов. Ген *UCP3* экспрессируется в основном в скелетных мышцах и бурых адипоцитах [5, 24]. Основными функциями UCP3 считаются транспорт протонов в присутствии жирных кислот [6, 15] и защитная функция, поскольку UCP3 может ингибировать действия активных форм кислорода в митохондриях [4]. Экспрессия UCP3 может повышаться при воздействии низких температур и длительных физических нагрузках [22]. Кроме того, считается, что UCP3 может участвовать в «мягком разобщении» [9], при котором энергия из окисления жирных кислот высвобождается в виде тепла. Поэтому UCP3 считается хорошей мишенью для исследований, направленных на манипулирование расходом энергии для борьбы с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2).

В настоящее время выявлены три замены в кодирующей области гена *UCP3* - p.(Val102Ile), p.(Arg143Ter), p.(Arg70Trp), и одна мутация сайта сплайсинга - IVS6, которые приводят к тяжелой форме ожирения и развитию СД2. Три мутации - p.(Val102Ile), p.(Arg143Ter) и IVS6 - были открыты группой ученых под руководством G. Argyropoulos в 1998 г. [11]. Мутация p.(Val102Ile) (rs2229707) представляет собой миссенс-замену в 3-м экзоне, которая была обнаружена у четырех сибсов с ожирением и СД2 [11]. Мутация p.(Arg143Ter) в 4-м экзоне и мутация сайта сплайсинга IVS6 (6-й экзон) были обнаружены в компаунд гетерозиготном состоянии у 16-летнего подростка, страдающего патологическим ожирением [11]. Другая миссенс-му-

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – м.н.с., nikanorova.alena@mail.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., pshennikovavera@mail.ru, **ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович** – н.с., Donzcrew@mail.ru.
Институт естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., gpromanov@gmail.com, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., nelloann@mail.ru, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., sardaanafedorova@mail.ru.

тация p.(Arg70Trp) (rs17848368) была обнаружена в Китае у 15-летнего подростка с ожирением тяжелой степени и СД2 [12].

В связи с этим **целью** данного исследования является поиск ассоциации полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* с индексом массы тела в популяции якутов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 279 якутов: 185 женщин и 94 мужчины (средний возраст составил 19,8±2,03 года). На момент исследования никто из участников не предъявлял жалобы на состояние здоровья. Все участники заполнили анкету, в которой указали свой пол, этническую принадлежность и возраст, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (г. Якутск, Россия) (протокол № 16, 13 декабря 2014 г.).

Антропометрические параметры (масса тела в килограммах, рост в сантиметрах) были измерены у всех участников стандартизированными методами. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали путем деления массы тела на квадрат роста. Выборка была разделена на три группы согласно категориям ИМТ [16]: дефицит веса (≤18,49 кг/м^2), нормальный вес (18,5–24,99 кг/м^2) и избыточный вес/ожирение (≥25 кг/м^2). Люди с нормальным весом были определены как контрольная группа.

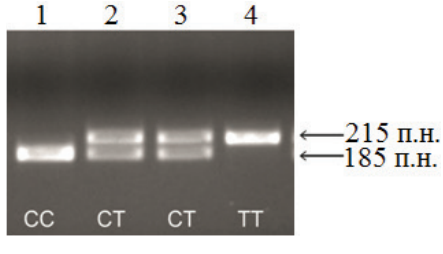
Геномная ДНК была выделена с помощью фенол-хлороформной экстракции [18]. Амплификация полиморфизма rs1800849 проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на программируемом термоциклере BioRad T100 Thermal Cycler (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) с использованием оригинальных последовательностей олигонуклеотидных праймеров (F:5'-CCTTGTCACCAAG GAAGCGTCCACAGCTT-3' и R:5'-CT TCTGGCTTGGCACTGGTCTTATACA CCC-3'). Оригинальные олигонуклеотидные праймеры были подобраны с использованием программы FastPCR (http://primerdigital.com). Для амплификации использовали реакционную смесь объёмом 14 мкл, включающую в себя следующие компоненты: 1 мкл геномной ДНК, 0,8 мкл Taq-буфера с Mg^{2+} (700 mM Трис-HCl, pH 8,6, 166 mM $(NH_4)_2SO_4$, 25 mM $MgCl_2$), 0,5 мкл смеси dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP по 0,250 мкМ каждого), 0,24 мкл люкусспецифичных олигонуклеотидных праймеров rs1800849F и rs1800849R, 0,2 мкл (0,04 ед.) Taq ДНК полимеразы (Силекс, Россия), 5,51 мкл деионизированной H_2O и 5,51 мкл бетаина (Sigma-Aldrich, США). Детекция была проведена в стандартном режиме амплификации, температура отжига и режим амплификации были подобраны индивидуально. Генотипирование SNP-маркеров осуществлялось с помощью ПЦР-ПДРФ-анализа, с ферментативной обработкой продуктов ПЦР эндонуклеазой рестрикции *SmaI* («СибЭнзим», г. Новосибирск, Россия): CC генотип 185, 30 п.н., CT генотип 215, 185 и 30 п.н., TT генотип 215 п.н. Разделение продуктов гидролиза проводили в 3%-ном агарозном геле (рисунок). В качестве электродного буфера использовался однократный раствор TAE (40 мМ трис (pH=7,6), 20 мМ ледяная уксусная кислота, 1 мМ ЭДТА). Для проведения гель-электрофореза использовалась как стандартная горизонтальная камера BioRad Mini-Sub Cell GT System (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) при напряжении в 120 В. В качестве маркера молекулярного веса использовали *pUC19/Msp I* (Силекс, Россия). Визуализация электрофореграмм осуществлялась с помощью систем гель-видеодокументации Bio-Rad Universal Hood II Gel Documentation System (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Полученные данные были проанализированы с помощью статистической программы Statistica 13.5 (TIBCO Software Inc., США). Частоту аллелей и генотипов полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Частоту аллелей и генотипов между мужчинами и женщинами, между контрольной группой и группами дефицит веса и избыток веса, а также между группами по ИМТ сравнивали с использованием критерия χ^2. Значения p≤0,05 считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. Анализ распределения частоты генотипов полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* выявил, что в популяции якутов преобладает гетерозиготный генотип CT = 45% (χ^2 = 30,581; p<0,001), а гомозиготные генотипы встречаются с одинаковой частотой: TT = 30% и CC = 25% (χ^2 = 2,93; p = 0,09). Значимых различий в распределении аллелей не было обнаружено (χ^2 = 0,72; p = 0,397). Так, частота аллеля (T) составила 53%, а аллеля (C) - 47%. Также не было обнаружено разницы в распределении частоты генотипов и аллелей по половой принадлежности (p>0,05) (табл. 1). Распределение генотипов и аллелей rs1800849 в исследованной выборке находилось в равновесии Харди-Вайнберга (χ^2 = 2,05; p = 0,152).

Сравнительный анализ выявил тенденцию более повышенной частоты генотипа TT (p = 0,06) и аллеля (T) (*p*=0,09) у лиц с дефицитом веса при сравнении с контрольной группой (табл. 2). У женщин из контрольной группы было обнаружено, что гетерозиготный генотип встречался чаще (*p*=0,04), чем у лиц с дефицитом веса. У мужчин с избытком веса чаще встречается аллель (C) (*p*=0,001), по сравнению с контрольной группой.

При анализе распределения частоты аллелей по трем группам (дефи-



Электрофореграмма результатов ПЦР-ПДРФ анализа полиморфизма rs1800849 гена *UCP3*: дорожка 1 – образец ДНК с генотипом CC (185; 30 п.н.); дорожки 2, 3 – образцы ДНК с генотипами CT (215; 185; 30 п.н.); дорожка 4 – образец ДНК с генотипом TT (215 п.н.)

Таблица 1

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* по полу

Генотип / Аллель	Женщины (n=185)	Мужчины (n=94)	χ^2	p
TT	57 (30%)	28 (29%)	0,031	0,861
CT	84 (45%)	43 (46%)	0,003	0,942
CC	44 (25%)	23 (25%)	0,016	0,9
T	0,54	0,53	0,02	0,888
C	0,46	0,47		

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* между группами по ИМТ

Генотип / Аллель	Дефицит веса	Контроль	χ^2	*p*	Избыток веса/ожирение	Контроль	χ^2	*p*
Вся выборка								
TT	16 (44%)	62 (29%)	3,437	0,06	7 (24%)	62 (29%)	0,294	0,588
CT	14 (39%)	100 (47%)	0,764	0,383	13 (45%)	100 (47%)	0,037	0,848
CC	6 (17%)	52 (24%)	1,008	0,316	9 (31%)	52 (24%)	0,616	0,433
T	0,64	0,52	2,956	0,09	0,47	0,52	0,5	0,48
C	0,36	0,48			0,53	0,48		
Женщины								
TT	11 (44%)	42 (29%)	2,177	0,141	4 (25%)	42 (29%)	0,122	0,727
CT	**9 (36%)**	**67 (47%)**	**4,169**	**0,04**	8 (50%)	67 (47%)	0,007	0,792
CC	5 (20%)	35 (24%)	0,219	0,641	4 (25%)	35 (24%)	0,004	0,952
T	0,62	0,52	2,04	0,154	0,5	0,52	0,08	0,778
C	0,38	0,48			0,5	0,48		
Мужчины								
TT	5 (45%)	20 (29%)	1,27	0,26	3 (24%)	20 (29%)	0,165	0,685
CT	5 (45%)	33 (47%)	0,011	0,917	5 (38%)	33 (47%)	0,333	0,564
CC	1 (10%)	17 (24%)	1,27	0,26	5 (38%)	17 (24%)	0,09	0,764
T	0,68	0,76	1,587	0,208	**0,42**	**0,76**	**23,895**	**0,001**
C	0,32	0,24			**0,58**	**0,24**		

Примечание. В табл. 2-3 жирным выделены статистически значимые различия ($p<0,05$).

цит веса, нормальный вес, избыток веса) было обнаружено, что у якутов с дефицитом веса частота аллеля (T) значительно выше ($p=0,001$), чем частота аллеля (C), в двух других группах таких различий не было обнаружено (табл. 3). При разделении выборки по половой принадлежности было установлено, что у женщин и мужчин с дефицитом веса частота распространения аллеля (T) также была значительно выше ($p=0,001$), чем аллеля (C). У мужчин с избытком веса, наоборот, чаще встречается аллель (C) ($p= 0,02$).

Результаты других исследований о влиянии rs1800849 на ИМТ являются слишком противоречивыми, поэтому его точная роль в этиологии ожирения и сопутствующих заболеваний не установлена. Например, аллель (T) rs1800849 был связан с более высоким ИМТ у населения Франции и Испании [1, 7], но отрицательно коррелировал с ИМТ у населения Великобритании [23]. В других исследованиях rs1800849 не был значимо ассоциирован с ожирением и ИМТ [3, 17, 21]. Расхождения между исследованиями могут быть связаны с тем, что данный полиморфизм расположен не в кодирующей, а в промоторной области на расстоянии 6 п.н. от TATA-бокса и может влиять на транскрипцию гена *UCP3* [10], но не на структуру белка. Считается, что аллель (T) связан с повышенной экспрессией мРНК UCP3 в скелетных мышцах [2], и эта сверхэкспрессия положительно коррелирует со скоростью метаболизма в покое [20]. Интересно отметить, что базальный уровень метаболизма (БУМ) выше у людей, проживающих в экстремально холодных условиях [8, 13, 19], что является одним из признаков адаптации человека к холодному климату. Так, в нескольких исследованиях было обнаружено, что у якутов БУМ выше на 20% от прогнозируемых значений и в зимнее время метаболизм может ускоряться на 6% по сравнению с летним периодом [8, 19]. Аналогичные результаты были обнаружены и для популяции эвенков из Центральной Сибири, их БУМ был выше по сравнению с популяцией русских [13]. Можно предположить, что носители аллеля (T) полиморфизма rs1800849 гена *UCP3*, проживающие в холодных климатических условиях, имеют более повышенную экспрессию UCP3 в скелетных мышцах, и эта сверхэкспрессия приводит к высокой скорости метаболизма в покое, следствием этих процессов является низкий вес. Наличие аллеля (C), наоборот, приводит к пониженной

Таблица 3

Сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* по группам ИМТ

ИМТ	Аллель T	Аллель C	χ^2	p
Вся выборка				
Дефицит веса	**0,64**	**0,36**	**15,68**	**0,001**
Контроль (Нормальный вес)	0,52	0,48	0,32	0,572
Избыток веса/ожирение	0,47	0,53	0,242	0,623
Женщины				
Дефицит веса	**0,62**	**0,38**	**11,52**	**0,001**
Контроль (Нормальный вес)	0,52	0,48	0,32	0,572
Избыток веса/ожирение	0,5	0,5	0	0,1
Мужчины				
Дефицит веса	**0,68**	**0,32**	**25,92**	**0,001**
Контроль (Нормальный вес)	0,52	0,48	0,32	0,572
Избыток веса/ожирение	**0,42**	**0,58**	**5,12**	**0,02**

экспрессии UCP3 и более медленному метаболизму, поэтому у носителей данного аллеля повышен риск развития ожирения. В связи с этим взаимосвязь базального метаболизма и полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* в популяции якутов требует дальнейших исследований.

Вывод. В популяции якутов, как у женщин, так и у мужчин, была обнаружена строгая ассоциация аллеля (T) полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* с дефицитом веса (χ^2 15,68, p<0,001). Напротив, аллель (C) был ассоциирован с избытком веса и ожирением у мужчин (χ^2 5,12, p<0,02). Вероятно, выявленная зависимость связана с тем, что носители аллеля (T) имеют более высокую скорость метаболизма в покое, в отличие от носителей аллеля (C), у которых скорость метаболизма ниже. Соответственно, носители аллеля (T), вероятно, имеют склонность к дефициту массы тела, а носители аллеля (C) - обратную тенденцию, связанную с риском избытка массы тела.

Литература

1. A genetic variation in the 5′ flanking region of the UCP3 gene is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity / Otabe S., Clement K., Dina C. [et al.] // Diabetologia. 2000. 43(2): 245-249. doi:10.1007/s001250050037

2. A Novel Polymorphism in the Proximal UCP3 Promoter Region: Effect on Skeletal Muscle UCP3 MRNA Expression and Obesity in Male Non-Diabetic Pima Indians / Schrauwen P., Xia J., Walder K. [et al.] // Int. J. Obes. 1999b. 23: 1242-1245. doi:10.1038/sj.ijo.0801057.

3. A prevalent polymorphism in the promoter of the UCP3 gene and its relationship to body mass index and long term body weight change in the Danish population / Dalgaard L.T., Sørensen T.I., Drivsholm T. [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001. 86(3): 1398-402. doi: 10.1210/jcem.86.3.7301.

4. A Role for Uncoupling Protein-2 as a Regulator of Mitochondrial Hydrogen Peroxide Generation / Nègre-Salvayre A., Hirtz C., Carrera G. [et al.] // FASEB J. 1997. 11: 809-815.

5. Absence of UCP3 in Brown Adipose Tissue Does Not Impair Nonshivering Thermogenesis / Liebig M., von Praun C., Heldmaier G. [et al.] // Physiol. Biochem. Zool. 2004. 77: 116-126. doi:10.1086/381464

6. Activating Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Inhibitory Purine Nucleotides Are High Affinity Ligands for Novel Mitochondrial Uncoupling Proteins UCP2 and UCP3 / Zackova M., Skobisová E., Urbánková E. [et al.] // J. Biol. Chem. 2003. 278: 20761-20769. doi:10.1074/jbc.M212850200.

7. Association between obesity and insulin resistance with UCP2–UCP3 gene variants in Spanish children and adolescents / Ochoa M.C., Santos J.L., Azcona C. [et al.] // Molecular genetics and metabolism. 2007. 92(4): 351-358. doi:10.1016/j.ymgme.2007.07.011

8. Basal metabolic rate in the Yakut (Sakha) of Siberia / Snodgrass J.J., Leonard W.R., Tarskaia L.A. [et al.] // American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association. 2005. 17(2): 155-72. doi: 10.1002/ajhb.20106.

9. Brand M.D., Esteves T.C. Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3 // Cell metabolism. 2005. 2(2): 85-93. doi:10.1016/j.cmet.2005.06.002.

10. Cloning and characterization of the 5′ flanking region of the human uncoupling protein 3 (UCP3) gene / Acín A., Rodriguez M., Rique H. [et al.] / Biochemical and biophysical research communications. 1999. 258(2): 278-83. doi: 10.1006/bbrc.1999.0530.

11. Effects of mutations in the human uncoupling protein 3 gene on the respiratory quotient and fat oxidation in severe obesity and type 2 diabetes / Argyropoulos G., Brown A.M., Willi S.M. [et al.] // The Journal of clinical investigation. 1998. 102(7): 1345-1351. doi:10.1172/JCI4115

12. Endogenous mutations in human uncoupling protein 3 alter its functional properties / Brown A.M., Dolan J.W., Willi S.M. [et al.] // FEBS letters. 1999. 464(3): 189-193. doi:10.1016/s0014-5793(99)01708-1.

13. Galloway V.A., Leonard W.R., Ivakine E. Basal metabolic adaptation of the Evenki reindeer herders of Central Siberia // American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association. 2000. 12(1): 75-87. doi: 10.1002/(SICI)1520-6300(200001/02)12:1<75::AID-AJHB9>3.0.CO;2-G.

14. Heritability of body mass index in pre-adolescence, young adulthood and late adulthood / Nan C., Guo B., Warner C. [et al.] // European journal of epidemiology. 2012. 27(4): 247-253. doi:10.1007/s10654-012-9678-6.

15. Inhibition of Mitochondrial UCP1 and UCP3 by Purine Nucleotides and Phosphate / Macher G., Koehler M., Rupprecht A. [et al.] // Biochim. Biophys. Acta Biomembr. 2018. 1860: 664-672. doi:10.1016/j.bbamem.2017.12.001.

16. 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.

17. Lack of association of–55CT polymorphism of UCP3 gene with fat distribution in obese patients / De Luis D. A., Aller R., Izaola O. [et al.] //Annals of Nutrition and Metabolism. 2007. 51(4): 374-8. doi: 10.1159/000107685

18. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // Methods in Molecular Biology. Human Press. 1984. 2: 31-34.

19. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of Northeastern Siberia / Leonard W.R., Levy S.B., Tarskaia L.A. [et al.] // American Journal of Human Biology. 2014. 26(4): 437-445. doi: 10.1002/ajhb.22524

20. Skeletal Muscle Uncoupling Protein 3 Expression Is a Determinant of Energy Expenditure in Pima Indians / Schrauwen P., Xia J., Bogardus C. [et al.] // Diabetes. 1999a. 48: 146-149. doi:10.2337/diabetes.48.1.146.

21. The common− 55 C/T polymorphism in the promoter region of the uncoupling protein 3 gene reduces prevalence of obesity and elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels in the general Japanese population / Hamada T., Kotani K., Fujiwara S. [et al.] // Metabolism-Clinical and Experimental. 2008. 57(3): 410-5. doi: 10.1016/j.metabol.2007.10.019

22. The expression of UCP3 directly correlates to UCP1 abundance in brown adipose tissue / Hilse K.E., Kalinovich A.V., Rupprecht A. [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. 2016. 1857(1): 72-78. doi:10.1016/j.bbabio.2015.10.011.

23. Uncoupling protein 3 genetic variants in human obesity: the c-55t promoter polymorphism is negatively correlated with body mass index in a UK Caucasian population / Halsall D.J., Luan J., Saker P. [et al.] // International journal of obesity. 2001. 25(4): 472-477. doi: 10.1038/sj.ijo.0801584.

24. Uncoupling protein 3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue specific expression / Boss O., Samec S., Paoloni-Giacobino A. [et al.] // FEBS letters. 1997. 408(1): 39-42. doi:10.1016/s0014-5793(97)00384-0.

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.05

УДК 575.162

А.М. Чердонова, Н.А. Барашков, Ф.М. Терютин, В.Г. Пшенникова, Т.В. Борисова, А.А. Никанорова, А.В. Соловьев, Г.П. Романов, С.А. Федорова

НОВАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ *COL4A5* В ЯКУТСКОЙ СЕМЬЕ С СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА

В данной работе представлен случай новой гемизиготной мутации в гене *COL4A5* в якутской семье с синдромом Альпорта. В исследовании приняли участие *GJB2*-негативные пациенты с разной степенью тугоухости и глухотой, проживающие в Республике Саха (Якутия). Из этой выборки были отобраны братья, в анамнезе которых сочетались нарушения слуха и почек. Для одного из сибсов было проведено полное секвенирование экзома, в результате которого была обнаружена новая гемизиготная мутация c.2375delA p.(Asp792fs) в 29-м экзоне гена *COL4A5* на длинном плече Х-хромосомы (Xq22). Данная мутация была также обнаружена у сибса с помощью ПЦР-ПДРФ анализа.

Ключевые слова: синдром Альпорта, новая мутация, Якутия, ген *COL4A5.*

This paper presents a case with a novel hemizygous mutation in the *COL4A5* gene in a Yakut family with Alport syndrome. The study involved 228 *GJB2*-negative patients with varying degrees of hearing loss and deafness living in the Republic of Sakha (Yakutia). Brothers were selected from this sample with a history of similar hearing and kidney impairments. For one of the sibs, a complete exome sequencing was performed, which resulted in the discovery of a new hemizygous mutation c.2375delA p.(Asp792fs) in exon 29 of the *COL4A5* gene on the long arm of the X chromosome (Xq22). This mutation was also detected in sibling using PCR-RFLP analysis.

Keywords: Alport syndrome, novel mutation, Yakutia, *COL4A5* gene.

Введение. Синдром Альпорта (СА) – это наследственное прогрессирующее заболевание почек, ассоциированное с сенсоневральной потерей слуха и аномалиями зрения [4]. Распространенность СА в мире оценивается в 1 на 50000 новорожденных [16]. В России же частота СА, по эпидемиологическим данным, составляет 17:100000 населения [1]. СА вызывается мутациями в генах *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5,* расположенных на длинном плече Х-хромосомы (Xq22), которые кодируют α3, α4 и α5 цепи коллагена типа IV [10]. Мутации в этих генах вызывают структурные аномалии и нарушения функций базальных мембран клубочков почек, улитки, а также являются причиной некоторых зрительных аномалий с поражением роговицы, хрусталика и сетчатки глаз [11].

Встречаются три типа наследования СА: аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное и Х-сцепленное. Наиболее распространенным из них является Х-сцепленный тип наследования (OMIM #301050), который встречается в 80-85% случаев СА [9, 11]. Этот тип СА вызывается мутациями в гене *COL4A5* и в некоторых случаях мутациями в гене *COL4A6*, который располагается по соседству с 5'-концом от гена *COL4A5* [3]. У ~14% пациентов с СА встречается аутосомно-рецессивный тип наследования (OMIM #203780), вызываемый мутациями в генах *COL4A3* и *COL4A4* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состояниях [9]. И примерно у 1% пациентов с СА наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования (OMIM #104200), обусловленный мутациями в генах *COL4A3* и *COL4A4* [9].

Типичными диагностическими признаками СА являются персистирующая гематурия, двусторонняя нейросенсорная глухота, случаи почечных заболеваний в семье и зрительные аномалии [2]. Среди пациентов с синдромом Альпорта чаще всего терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН) развивается у мужчин. Так, ТСПН может развиться до 40 лет у 90% мужчин и 12% женщин с СА [16]. Для 50% мужчин требуется диализ или трансплантация почек до 30 лет [16]. Глухота и зрительные аномалии отмечаются у 80-90% и 40% мужчин с Х-сцепленным синдромом Альпорта (ХССА) соответственно [12]. Однако редко можно найти случаи СА со всеми перечисленными признаками ввиду возрастного проявления некоторых из них. Например, нейросенсорная тугоухость наблюдается в позднем возрасте и приблизительно 90% мужчин и 10-15% женщин теряют слух к 40 годам [19, 20].

В этой статье мы описываем случай новой гемизиготной мутации в гене *COL4A5* в якутской семье с синдромом Альпорта.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 228 *GJB2*-негативных пациентов с разной степенью тугоухости и глухотой, проживающих в Республике Саха (Якутия). Из них 55,7% были женщины со средним возрастом 27 лет и 44,3% – мужчины, средний возраст которых равен 25 лет. Больше половины пациентов (58,4%) были якуты, 19,5% - русские, 9,3 – другие национальности и 12,8% метисы. Из этой выборки были отобраны братья, в анамнезе которых сочетались нарушения слуха и почек (рис.1, в, II:1, II:2). Отмечалось, что братьям был назначен гемодиализ из-за терминальной стадии почечной недостаточности. При сборе анамнеза было выяснено, что мать (рис.1, в, I:2) также имела схожие нарушения слуха и почек. Таким образом, по совокупности

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **ЧЕРДОНОВА Александра Матвеевна** – аспирант, cherdonovasasha96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4168-9516, **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – аспирант, borisovatv96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5019-067X, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., nelloann@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0914-3609, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., gpromanov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2936-5818, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., sardaanafedorova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6952-3868,
ФГБНУ ЯНЦ КМП, г. Якутск: **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6984-7934, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8659-0886, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., psennikovavera@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6866-9462, **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – н.с., nikanorova.alena@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7129-6633.

полученных анамнестических данных был предположен диагноз синдром Альпорта.

Для пробанда II:1 (рис.1, в) было проведено полное секвенирование экзома. Анализ проведен методом парно-концевого чтения (2x100 п.о.) со средним покрытием не менее 70-100х. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов человека. Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству.

Поиск частоты мутации c.2375delA p.(Asp792fs) в 29-м экзоне гена *COL4A5* (chrX:107850101GA>G, NM_033380.2) был проведен с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Для амплификации фрагментов в 29-м экзоне гена *COL4A5* (281 п.н.) были использованы mismatch-праймеры (F).

Поиск частоты мутации c.2375delA p.(Asp792fs) в 29-м экзоне гена *COL4A5* (chrX:107850101GA>G, NM_033380.2) был проведен с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Для амплификации фрагментов в 29-м экзоне гена *COL4A5* (281 п.н.) были использованы mismatch-праймеры (F) 5' -CCCCCATGGAAGGAAAAGTA-3' и (R) 5' -ATTCCAGACCTCAGGTGATCC-3'. Для рестрикции использовали эндонуклеазу *Hinf I* с сайтом рестрикции G↑ANTC.

3D-визуализация экспериментальной пространственной структуры белка человека Collagen alpha-5(IV) chain (UniProtKB – P29400 (CO4A5_HUMAN)) проведена с помощью программы AlphaFold (https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/P29400). С помощью Colab notebook был получен PDB файл белка с мутацией c.2375delA p.(Asp792fs). Визуализация нормальной и укороченной α5-цепи коллагена IV проведена с помощью программы PyMol (PyMOL Molecular Graphics System).

Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (протокол № 16, 16 апреля 2015 г.).

Результаты и обсуждение. В результате полноэкзомного секвенирования нами была обнаружена новая гемизиготная мутация в 29-м экзоне гена *COL4A5* (транскрипт NM_033380.2)

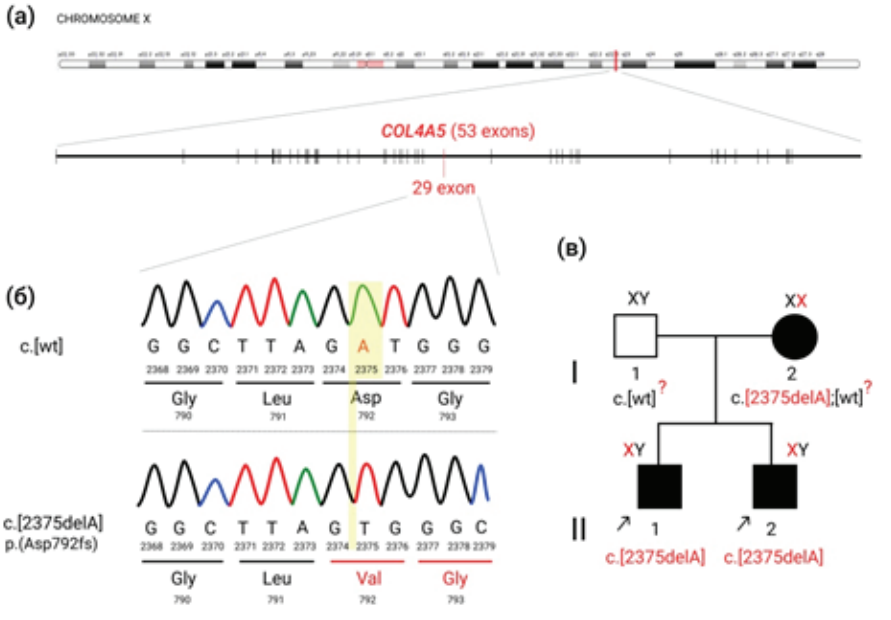


Рис. 1. Мутация c.2375delA p.(Asp792fs) гена *COL4A5*: а - локализация гена *COL4A5* в длинном плече Х-хромомсомы (q22.3); б - секвенограмма мутации c.2375delA со сдвигом рамки считывания, при делеции аденина (А) аспарагиновая кислота (Asp - GAT) заменяется на валин (Val - GTG); в - родословная с мутацией c.2375delA: квадратами обозначены мужчины, кругами – женщины; черным цветом обозначены пациенты с мутацией c.2375delA; стрелками указаны пробанды; ? - точный генотип неизвестен

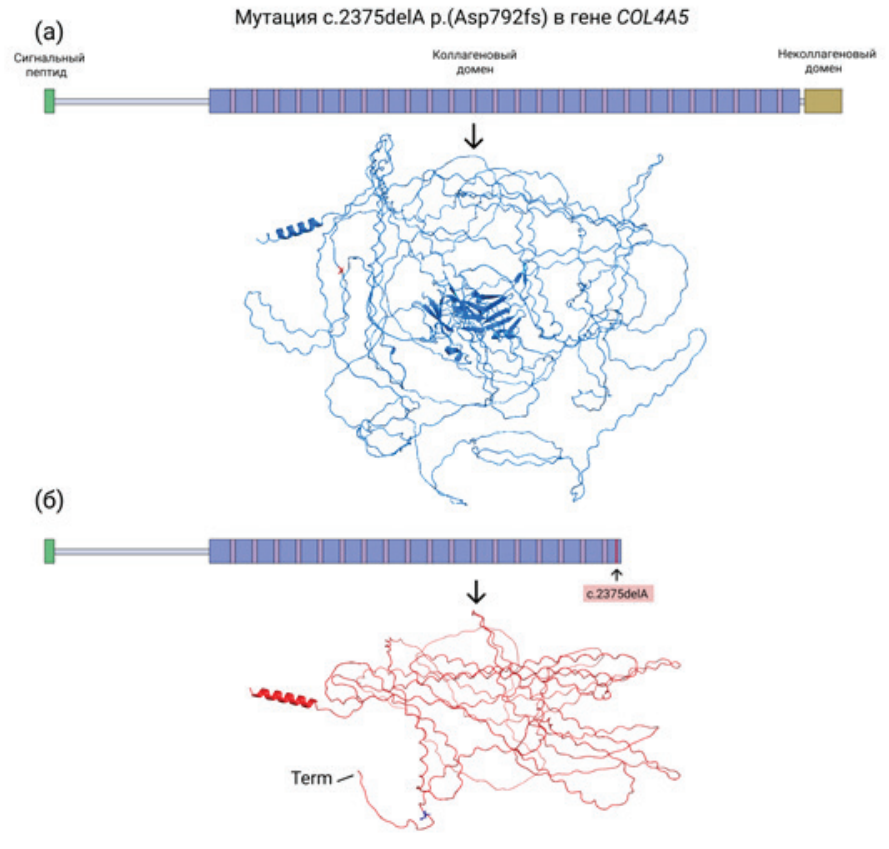


Рис. 2. Ген *COL4A5* в норме и с мутацией c.2375delA p.(Asp792fs) и образующаяся в результате трансляции α5-цепь коллагена типа IV: а - схематический рисунок гена *COL4A5* и образующаяся нормальная α5-цепь коллагена типа IV; б – укороченная (отсутствует часть коллагенового домена и полностью NC-домен) α5-цепь коллагена типа IV в результате мутации c.2375delA p.(Asp792fs) в гене *COL4A5*

c.2375delA p.(Asp792fs). Данная делеция вызывает сдвиг рамки считывания, в результате которого в 792-м аминокислотном положении происходит замена аспарагиновой кислоты на валин (рис.1, б), что приводит к возникновению преждевременного стоп-кодона в 30-м экзоне в 818-м положении последовательности аминокислот.

Выявленная мутация также была обнаружена в гемизиготном состоянии у пробанда II:2 (рис.1, в). У пораженных членов семьи в анамнезе присутствовали схожие симптомы (снижение слуха и заболевание почек). Эти данные указывают на то, что выявленная новая мутация в гене *COL4A5* может являться причиной синдрома Альпорта. В выборке из 226 *GJB2*-негативных пациентов с нарушениями слуха данная мутация не была обнаружена.

Ген *COL4A5* состоит из 51 экзона и кодирует α5-цепь коллагена типа IV, состоящую из 1685 аминокислот. 3D-моделирование структуры α5-цепи коллагена типа IV показало, что в результате мутации c.2375delA p.(Asp792fs) исчезает часть коллагенового домена и полностью NC1 домен (рис.2, б). Известно, что сборка гетеротримеров инициируется благодаря взаимодействиям NC1 доменов [5, 7, 15]. Удаление данного участка гена может способствовать нарушению сборки необходимого гетеротримера (α3α4α5) для правильного функционирования базальной мембраны в тканях клубочков почек, улитки, глаз.

Известно, что только 10-15% детей с ХССА имеют мутации *de novo* [12]. В случае с нашими пациентами данная мутация, вероятнее всего, была передана от матери к обоим сыновьям, что исключает возникновение данной мутации *de novo* у пробанда и сибса, но не исключает вероятности возникновения данного варианта *de novo* у их матери.

У нас не было возможности проанализировать ДНК родителей пробанда, но известно, что их мать также страдала заболеванием почек. Женщины, гетерозиготные по мутациям в гене *COL4A5*, также могут иметь синдром Альпорта: некоторые из них могут иметь все явные признаки СА, как и у мужчин (проблемы со слухом, почечная недостаточность, зрительные аномалии), другие могут быть затронуты лишь в минимальной степени, и большинство могут оставаться здоровыми в течение всей жизни [6, 17]. Так, в одном исследовании было проведено сравнение характеристик женщин и девочек с доказанными мутациями в гене *COL4A5* с характеристиками гемизиготных мальчиков и мужчин из 195 семей [19]. Было показано, что 95% гетерозиготных девочек и женщин имели гематурию. Протеинурия, потеря слуха и глазные аномалии развивались у 75%, 28 и 15% гетерозигот соответственно. Вероятность развития терминальной стадии почечной недостаточности до 40 лет составляла 12%, а глухоты - 10%. Риск прогрессирования терминальной стадии почечной недостаточности у женщин возрастает после 40 лет [19].

Причиной такого широкого спектра патологических фенотипов у женщин с гетерозиготными мутациями в гене *COL4A5* предположительно является Х-инактивация, которая используется клетками млекопитающих для выравнивания дозы генов между самкой XX и самцом XY [8, 13]. На очень раннем этапе развития у особей женского пола либо материнская, либо отцовская Х-хромосома случайным образом блокируется с помощью сложного клеточного механизма [13, 18]. Этот выбор инактивации передается всем клеткам потомства, в результате чего организм женщины представляет собой мозаику клеток с активной либо материнской, либо отцовской Х-хромосомой [8, 13]. Предполагается, что у гетерозиготных женщин с тяжелыми фенотипами может инактивироваться здоровая хромосома, которая может объяснить преимущественную экспрессию мутантного аллеля [14]. Ранее была проведена детекция количества мРНК *COL4A5* в почках и лейкоцитах у женщины с двумя миссенс-мутациями в этом гене, которая страдала заболеванием почек. При этом была обнаружена корреляция тяжелого фенотипа синдрома Альпорта (пациентке была сделана трансплантация почек) с отсутствием детектируемых количеств мРНК *COL4A5* с нормальной последовательностью в почках и лейкоцитах [14].

Заключение. Выявление новых мутаций при СА и связанных с ними фенотипов очень важно для уточнения их клинической значимости, прогноза заболевания, проведения ранней ДНК-диагностики и медико-генетического консультирования семей с СА в Якутии. Полученные результаты дополняют имеющуюся в литературе информацию о молекулярно-генетических механизмах возникновения СА.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016) и гранта РФФИ 20-015-00328_А.

Литература

1. Синдром Альпорта у ребенка 16 лет / А.В. Горохова, Е.В. Самсонова, Е.Ф. Аргунова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. - №3(59). – С. 122-123.

Alport syndrome in a 16-year-old child / A.V. Gorohova, E.V. Samsonova, E.F. Argunova, [et al.] // Yakut Medical Journal. - 2017. – No. 3 (59). – P. 122-123.

2. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome / K. Nozu, K. Nakanishi, Y. Abe, [et al.] // Clin Exp Nephrol. – 2019. – No. 23(2). – P. 158-168. doi:10.1007/s10157-018-1629-4

3. Alport syndrome and leiomyomatosis: The first deletion extending beyond COL4A6 intron 2 / V. Uliana, E. Marcocci, M. Mucciolo, [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2011. - No. 26(5). – P. 717–724. https://doi.org/10.1007/s00467-010-1693-9

4. Alport, A.C. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis / A.C. Alport // Br Med J. – 1927. – No.3454. - P. 504-506. doi: 10.1136/bmj.1.3454.504.

5. Cosgrove, D., Liu, S. Collagen IV diseases: A focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome / D. Cosgrove, S. Liu, // Matrix Biol. – 2017. – No.57-58. – P. 45-54. doi:10.1016/j.matbio.2016.08.005

6. Flinter, F.A., Chantler, C. The inheritance of Alport's syndrome. In: Spitzer A, Avner ED, eds. Inheritance of kidney and urinary tract diseases / F.A. Flinter, C. Chantler // Lancaster: Kluwer Academic Publishers. – 1990. – P. 107-120.

7. Hudson, B.G. The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family / B.G. Hudson //. J Am Soc Nephrol. – 2004. – No.15(10). – P. 2514-2527. doi: 10.1097/01.ASN.0000141462.00630.76.

8. Lyon, M.F. X-chromosome inactivation and human genetic disease / M.F. Lyon // Acta Paediatr Suppl. – 2002. – No.91. – P. 107–112

9. Matthaiou, A., Poulli, T., Deltas, C. Prevalence of clinical, pathological and molecular features of glomerular basement membrane nephropathy caused by COL4A3 or COL4A4 mutations: a systematic review / A. Matthaiou, T. Poulli, C. Deltas // Clin Kidney J. – 2020. – No.13(6). –P. 1025-1036. doi: 10.1093/ckj/sfz176.

10. Novel Mutations of COL4A5 Identified in Chinese Families with X-Linked Alport Syndrome and Literature Review / W.Y. Gong, F.N. Liu, L.H. Yin, [et al.] // Biomed Res Int. – 2021. No.2021:6664973. doi: 10.1155/2021/6664973.

11. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance / J. Savige, S. Sheth, A. Leys, [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2015. – No.10(4). – P. 703-709. doi: 10.2215/CJN.10581014

12. Renal diseases associated with hematuria in children and adolescents: a brief tutorial / J. Hicks, G. Mierau, E. Wartchow, [et al.] // Ultrastruct Pathol. – 2012. – No. 36(1). – P. 1-18. doi: 10.3109/01913123.2011.620731.

13. Rheault, M.N. Women and Alport syndrome / Rheault, M.N. // Pediatr Nephrol. – 2012. – No. 27(1). – P. 41-46. doi: 10.1007/s00467-011-1836-7.

14. Severe alport phenotype in a woman with two missense mutations in the same COL4A5 gene and preponderant inactivation of the X chromosome carrying the normal allele / C. Guo, B. Van Damme, Y. Vanrenterghem, [et al.] // J Clin Invest. – 1995. – No. 95(4). – P. 1832-1837. doi: 10.1172/JCI117862.

15. Type IV collagen of the glomerular basement membrane. Evidence that the chain spec-

ificity of network assembly is encoded by the noncollagenous NC1 domains / A. Boutaud, D.B. Borza, O. Bondar, [et al.] // J Biol Chem. – 2000. – No. 275 (39). – P. 30716-30724. doi: 10.1074/jbc.M004569200.

16. Watson, S., Padala, S.A., Bush, J.S. Alport Syndrome. Available online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470419/ (accessed on 22 February 2022)

17. X inactivation patterns in females with Alport's syndrome: a means of selecting against a deleterious gene? / D. Vetrie, F. Flinter, M. Bobrow, [et al.] // J Med Genet. – 1992. – No. 29(9). – P. 663-666. doi: 10.1136/jmg.29.9.663.

18. Xist and the order of silencing / K. Ng, D. Pullirsch, M. Leeb, [et al.] // EMBO Rep. - 2007. – No. 8. – P. 34–39 doi: 10.1038/sj.embor.7400871

19. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study / J.P. Jais, B. Knebelmann, I. Giatras, [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2003. – No. 14(10). P. - 2603-2610. doi: 10.1097/01.asn.0000090034.71205.74.

20. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype- phenotype correlations in males / J.P. Jais, B. Knebelmann, I. Giatras, [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2000. - No. 11(4). – P. 649–657.

М.Л. Полина, И.И. Витязева, П.Н. Захарова, Н.И. Дуглас

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОМА ЭНДОМЕТРИЯ БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ В ФАЗУ «ИМПЛАНТАЦИОННОГО ОКНА»

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.06

УДК 618.14

С целью изучения микробиоты и морфологических характеристик эндометрия в фазу «имплантационного окна» обследовали женщин с бесплодием неясного генеза (БНГ), трубно-перитонеальным (ТПБ), на фоне хронического эндометрита (ХЭ) в сочетании с полипом эндометрия (ПЭ), хронического эндометрита в целом (с ПЭ и без него).

По данным гистологического исследования образцы с несоответствием темпов созревания эндометрия средней стадии фазы секреции отмечали чаще в группе с ХЭ, чем с БНГ и ТПБ. При дисхронизме желез и стромы эндометрия в фазу «имплантационного окна» женщины имели дисбиотический тип микробиоты достоверно чаще, чем женщины с секреторными изменениями. Полученные данные позволяют предполагать влияние лактобациллярного типа эндометрия на полноценное ремоделирование эндометрия в фазу «имплантационного окна». Дисбиотический тип микробиоты представляется маркером нарушения морфологических характеристик эндометрия в фазу «имплантационного окна», преимущественно на фоне хронического воспалительного процесса.

Ключевые слова: эндометрий, микробиота, фаза «имплантационного окна», лактобациллярный (эубиотичный) и дисбиотический типы микробиоты.

In order to study the microbiota and morphological characteristics of the endometrium in the phase of the “implantation window” in women with infertility (unexplained infertility, tubal infertility, on the chronic endometritis (CE) background in combination with endometrial polyp (EP), on the CE background in general (with and without endometrial polyp).

According to the histological examination of endometrial biopsies, samples with a discrepancy between the rate of the endometrium maturation to the middle stage of the phase of secretion (dyschronism) were noted more often in the group with CE than UI and TI. Most women with glandular dyschronism and endometrial stroma in the "implantation window" phase had a dysbiotic type of microbiota, significantly more often than with secretory changes. The obtained data suggest the effect of endometrial lactobacillary type on complete endometrial remodeling during the "implantation window" phase. The dysbiotic microbiota type appears to be a marker of a violation of the morphological characteristics of the endometrium during the “implantation window” phase, mainly on the background of a chronic inflammatory process.

Keywords: endometrium, microbiota, "implantation window" phase, lactobacillar (eubiotic) and dysbiotic microbiota types.

Введение. Существующие факты о многофакторной обусловленности процесса имплантации дополнились новым микробиологическим измерением репродуктивного потенциала человека [5]. Представление о сложности микробных сообществ различных ниш организма человека стало возможно с внедрением метода секвенирования гена рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) *16S*, присутствующего практически во всех бактериях [21].

Опровержение догмы о стерильности матки, отграниченной от нижней части репродуктивного тракта шейкой матки, произошло с выделением таксонов бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в 95% образцов эндометрия небеременных женщин после гистерэктомии в отсутствие признаков воспаления или вагиноза и риска микробной контаминации [10].

Внедрение методов секвенирования в практику позволило выявить взаимосвязь нарушений микробиоты с проявлениями репродуктивной дисфункции (от образования гамет в гонадах до неудач имплантации и/или осложнений беременности) и гинекологическими заболеваниями [19, 24]. Однако единого мнения о микробном составе ядра матки бесплодных и фертильных женщин до сих пор не сформировано, несмотря на доказательства различий микробиоты нижних и верхних отделов репродуктивной системы [1, 28, 34].

Ярким примером качественно и количественно аномальной микробиоты эндометрия является хронический эндометрит (ХЭ) у 45% бесплодных женщин с неудачами имплантации и рецидивирующими потерями беременности [8, 9, 12, 25, 30]. Молекулярное выявление бактериальных патогенов в образцах эндометрия показало совпадение результатов с использованием либо полимеразной цепной реакции, либо секвенирования в 77,0% [31].

Механизм воздействия микробиоты эндометрия на риск репродуктивных потерь при ХЭ неясен. Методом

ПОЛИНА Мирослава Леонидовна – к.м.н., Медицинский центр женского здоровья (Москва), ассистент кафедры Медицинского института Российского университета Дружбы народов, polina.ml@mail.ru; **ВИТЯЗЕВА Ирина Ивановна** – д.м.н., зав. отделением Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии МЗ РФ; **ЗАХАРОВА Прасковья Николаевна** – аспирант Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова».

секвенирования 16S рибосомальной РНК показана большая численность в эндометрии бактерий *Phyllobacterium* и *Sphingomonas* и ее положительная корреляция с иммунными В-клетками, отрицательная – с макрофагами [22]. Именно особенности микробиома эндометрия полагают причиной развития на фоне хронического воспаления полипов за счет непрерывной продукции провоспалительных биологических факторов [3, 6].

Представления о влиянии микробного сообщества матки на эффективность реализации репродуктивного потенциала противоречивы, причиной можно считать небольшие выборки пациенток, различные методы оценки (разнообразие типов *Lactobacillus*, их соотношение с условно-патогенными микроорганизмами, наличие облигатных патогенов).

Публикации о взаимосвязи преобладания в эндометрии *Lactobacillus* spp. (≥ 80-90%), выявленных методом секвенирования, с увеличением частоты имплантации, клинической беременности, ее пролонгации и живорождения [23] подтверждают перспективность исследований микробиома матки для прогнозирования исходов бесплодия/программ ЭКО.

Вопросы целесообразности антибактериальной терапии при ХЭ связывают с отсутствием четких представлений о микробиоте в каждом конкретном случае. Недавний метаанализ пяти исследований (796 женщин) показал отсутствие различий репродуктивных исходов у женщин, получавших и не получавших антибиотикотерапию при лечении ХЭ [13].

Напротив, именно с антибактериальной терапией ХЭ связывают возрастание частоты имплантации и беременности в протоколах ЭКО женщин с необъяснимым бесплодием, восстановление фертильности при рецидивирующих неудачах имплантации и ХЭ – с внутриматочным введением антибиотиков [8,13,14].

Цель исследования – изучить микробиоту и морфологические характеристики эндометрия в фазу «имплантационного окна» женщин с бесплодием различного генеза.

Материал и методы исследования. Выполнено проспективное обследование 127 женщин репродуктивного возраста, обратившихся по поводу бесплодия, в том числе после неэффективных попыток экстракорпорального оплодотворения.

Отбор и обследование супружеских пар осуществлялись на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Минздрава России (г. Москва) и Республиканской больницы №2 - Центра экстренной медицинской помощи (г. Якутск).

Критерии включения в исследование: возраст от 25 до 40 лет; бесплодные женщины с верифицированным ХЭ, в том числе в сочетании с полипом эндометрия (ПЭ), с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ) и бесплодием неясного генеза, идиопатическим (БНГ); отсутствие мужского фактора бесплодия; отсутствие бесплодия или нарушения фертильности любого другого генеза; добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения: соматические заболевания в стадии декомпенсации, острые воспалительные заболевания органов малого таза и инфекционные заболевания (туберкулез, сифилис, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, острый генитальный герпес), аутоиммунные, психические заболевания, использование внутриматочного девайса на момент исследования, отсутствие антибактериальной терапии не менее чем за месяц до включения в исследование.

Первую группу составили женщины с БНГ (идиопатическим) (n=32), вторую – с ТПБ (n=38), третью – с бесплодием на фоне ХЭ в сочетании с ПЭ (n=21), четвертую – с бесплодием на фоне ХЭ в целом (n=36).

Обследование бесплодных женщин проводили в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (ред. от 11.06.2015 г. и от 01.02.2018 г.). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Объем обследования включал оценку жалоб, анамнеза, общий и гинекологический осмотр, лабораторные анализы (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, гемостазиограмма), гистероскопию.

Гистероскопию выполняли на 7-й-9-й день менструального цикла (м.ц.) (при диагностике по УЗИ органов малого таза признаков ХЭ и ПЭ) с последующим забором материала для морфологического исследования. ХЭ верифицировали также иммуногистохимически (маркеры CD 138+).

Морфологическими признаками ХЭ являлись: воспалительные инфильтраты из лимфоидных элементов вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно; очаговые инфильтраты в виде «лимфоидных фолликулов» в базальном и во всех отделах функционального слоя, состоящие из лейкоцитов и гистиоцитов; наличие плазматических клеток; очаговый фиброз стромы; склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия.

В остальных случаях аспирационную пайпель-биопсию эндометрия выполняли в фазу «имплантационного окна», на 20-й-24-й день м.ц. Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия выполняли по стандартной методике.

Забор материала из полости матки для микробиологического исследования осуществляли двуполостным катетером для переноса эмбрионов после обработки шейки матки тампоном, смоченным в растворе хлоргексидина. Исключение вероятности контаминации материала микроорганизмами из влагалища и цервикального канала достигалась выдвижением в полости матки внутренней части катетера, после его погружали во внешнюю часть и систему удаляли.

Исследование образцов эндометрия проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (РВ) (тесты Фемофлор 16, ООО «НПО 50 ДНК-Технология» (Россия)) для оценки содержания лактобактерий, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (хламидий, гонококков, *Mycoplasma genitalium*) в геном-эквивалентных единицах (ГЭ/мл) на приборе IQ5 Multicolor Real-Time PCR Detection System («BIO-RAD», США).

Протокол наблюдения за пациентами и программа обследования одобрены локальным этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ РУДН, исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека».

Статистический анализ данных выполнен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22.

Анализ качественных переменных выполняли путем построения таблиц сопряженности с применением критерия согласия хи-квадрат ($\chi 2$) Пирсона, при небольшом числе наблюдений (менее 5) использовали точный крите-

рий Фишера. Статистически значимыми считали различия при p≤ 0,05.

Результаты и методы исследования. По данным гистологического исследования биоптатов эндометрия в фазу «имплантационного окна», их соответствие средней стадии фазы секреции достоверно чаще выявляли у женщин с БНГ - в 1,5 раза, чем с ТПБ (p=0,03, $\chi 2$=5,1), в 2 - при ХЭ (p=0,00, $\chi 2$=12,3), в том числе в сочетании с ПЭ (p=0,002, $\chi 2$=9,7) (рис. 1).

Морфологические признаки несоответствия архитектоники эндометрия фазе «имплантационного окна», дисхронизма в созревании железистого эпителия и клеток стромы, неравномерного распределения и скоплений желез в периваскулярных зонах у женщин с БНГ встречались достоверно реже, чем в остальных группах - в 2,6 раза, чем с ТПБ (p=0,03; $\chi 2$=5,1), в 3,4 раза – с ХЭ (p=0,00; $\chi 2$=12,3) и в сочетании с ПЭ (p=0,002; $\chi 2$=9,7).

В биоптатах эндометрия практически половины женщин с ТПБ выявлена картина средней стадии фазы секреции, в остальных – дисхронизма.

Особенности микробиома матки бесплодных женщин (рис. 2) определялись доминирующим типом выявленных бактерий: лактобациллярным (более 90%), смешанным (удельный вес лактобактерий менее 90%, низкий титр условно-патогенных микроорганизмов) и дисбиотическим (отсутствие лактобацилл, преобладание условно-патогенных штаммов).

Преобладание лактобациллярного типа микробиоты в эндометрии женщин с БНГ встречалось чаще, чем в остальных группах, однако без достоверных отличий.

Частота смешанного профиля микробиоты (доля лактобактерий менее 90% от общей бактериальной массы в сочетании с низким титром условно-патогенных микроорганизмов) в эндометрии женщин разных групп достоверно не отличалась. Бактериальные сообщества с высокой долей потенциальных патогенов (изолированных или в микстах) в эндометрии женщин с ХЭ выявляли втрое чаще, чем с БНГ (p=0,03; $\chi 2$=5,3), в два раза, чем с ТПБ, однако без значимых межгрупповых различий.

Лактобациллярный профиль в эндометрии женщин с БНГ выявляли чаще, чем в остальных группах, в 1,5 раза, чем с ХЭ (p=0,03;χ^2=5,3).

Особенности видового состава микробиоты с низким удельным весом лактобактерий (<90%) в сочетании с условно-патогенными микроорганизмами представлены на рис. 3.

Спектр микроорганизмов при смешанном типе микробиоты был представлен преимущественно монокультурами с наибольшей долей *Gardnerella vaginalis, Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus spp.* Миксты *Gardnerella vaginalis* с *Mobiluncus spp.* и *Eubacterium spp.* в составе микробиома отдельных групп женщин выявляли в низких концентрациях.

Характеристики с преобладанием в биотопе бесплодных женщин условно-патогенных микроорганизмов (дисбиотический тип) приведены на рис. 4.

Основу дисбиотического микробиома матки составляли преимущественно монокультуры (*Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma spp., Streptococcus spp. u Enterobacteriaceae*), миксты факультативно- и облигатно-анаэробных бактерий встречались в незначительных количествах. Облигатных патогенов в эндометрии бесплодных женщин не выявляли.

Результаты анализа биотопа эндометрия при различных морфологических характеристиках в фазу «имплантационного окна» представлены в таблице.

Эубиотический профиль микробиоты эндометрия встречался чаще у женщин с соответствием структуры средней стадии фазы секреции, с наибольшим показателем при БНГ: в два раза (p=0,03; χ^2=5,8), чем с ТПБ, в три – чем с ХЭ (p=0,00; χ^2=14,0) и его сочетанием с ПЭ (p=0,04; χ^2=9,1). В отсутствие секреторной трансформации эндометрия высокий удельный вес лактобактерий в составе микробиоты выявлен только у 6,3% женщин.

У женщин со смешанным биотопом эндометрия (содержание лактобактерий менее 90%, низкий титр условно-патогенных микроорганизмов) образцы с морфологическими признаками средней стадии фазы секреции вы-

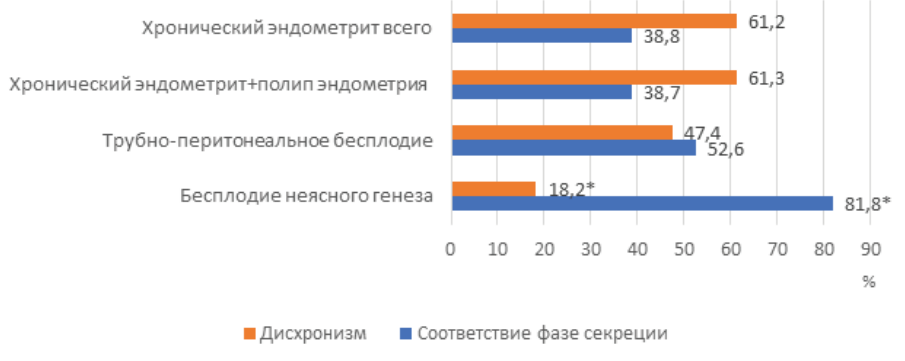


Рис. 1. Заключения морфологических исследований биоптатов эндометрия бесплодных женщин в фазу «имплантационного окна». *Различия показателей от всех групп статистически значимы (p<0,05)

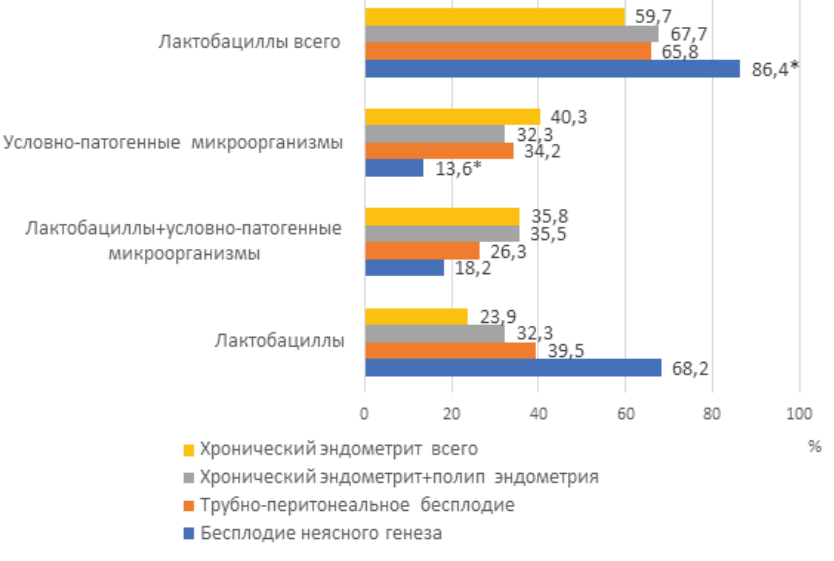


Рис. 2. Особенности микробиоты эндометрия бесплодных женщин в фазу «имплантационного окна». *Различия показателей статистически значимы между группами женщин с БНГ и всеми случаями ХЭ – с полипами и без (p<0,05)

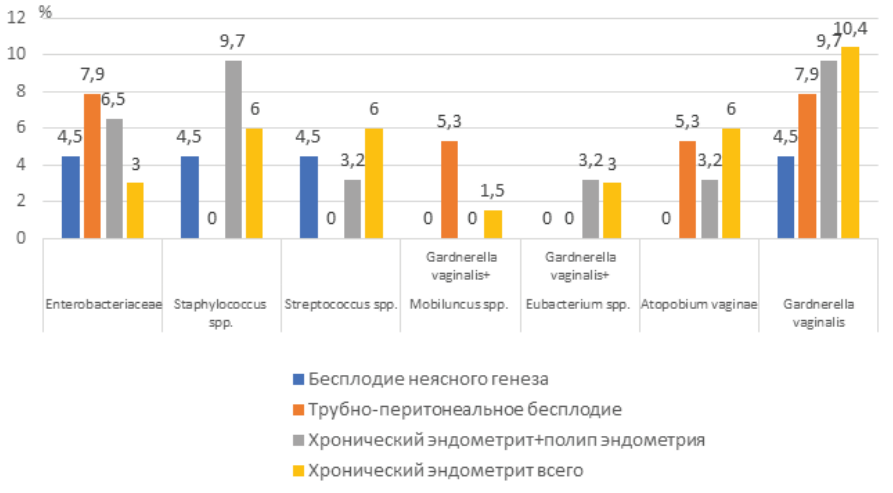


Рис. 3. Характеристики нелактобациллярного биотопа эндометрия бесплодных женщин. Статистически значимых различий между группами не выявлено

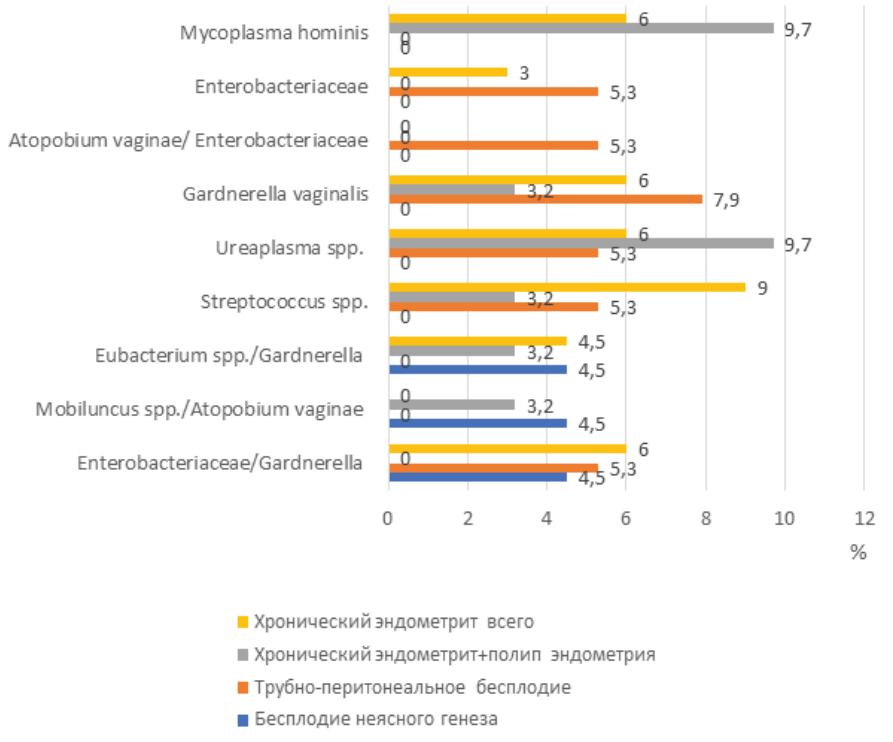


Рис. 4. Характеристики дисбиотического биотопа эндометрия бесплодных женщин. Статистически значимых различий между группами не выявлено

явлены в 13,3% случаев, дисхронизма (несоответствия эпителия желез и стромы) – вдвое чаще при ХЭ, чем с ТПБ и БНГ (22,5% против 8,8%). В присутствие потенциальных бактериальных патогенов чаще отмечали несоответствие архитектоники эндометрия средней стадии фазы секреции.

Полноценная децидуальная трансформация клеток стромы, формирование клубков спиральных артерий в фазу «имплантационного окна» выявлены только у 5,0% женщин с дисбиотическим типом микробиоты.

Данные о характере микробиоты эндометрия (эубиотичный и дисбиотический типы) в зависимости от морфологических характеристик в фазу «имплантационного окна» представлены на рис. 5.

В образцах с соответствием структуры эндометрия средней стадии фазы секреции бесплодных женщин достоверно чаще, чем с неполноценной секреторной трансформацией стромы, выявляли эубиотичный тип микробиоты (p=0,00; χ^2=38,6). При дисхронизме желез и стромы эндометрия в фазу «имплантационного окна» большинство женщин имели дисбиотический тип микробиоты, практически в пять раз чаще, чем с секреторными изменениями (p=0,00; χ^2=38,6).

Наши результаты позволяют утверждать о вовлеченности в регуляцию имплантации доминантного биотопа *Lactobacillus spp*., модулирующего функцию клеток эндометрия, в том числе локального иммунитета. Вероятно, именно лактобациллярный профиль определяет молекулярные характеристики эндометрия как иммунологически благоприятной ниши для имплантации бластоцисты [2,4].

Доминирование *Lactobacillus* **(** >90% относительно общей бактериальной массы**)** в микробиоте эндометрия бесплодных женщин связывают не только с успехом имплантации, но и коэффициентом живорождения в протоколах ЭКО [15,18]. Полагаем, микробный гомеостаз в эндометрии формирует устойчивость к колонизации условно-патогенной флорой и способность к экспрессии генов, влияющих на адекватный уровень рецепторов к стероидным гормонам в фазу «имплантационного окна» [27].

Полученные нами данные позволяют предполагать влияние лактобациллярного типа эндометрия на полноценное ремоделирование эндометрия в фазу «имплантационного окна».

Микробное разнообразие в эндометрии бесплодных женщин с ХЭ с высоким удельным весом *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* следует рассматривать как нарушение защитных барьеров и/или функциональную неполноценность факторов клеточного иммунитета.

Низкий показатель *Gardnerella vaginalis* у женщин без ХЭ связывают с более высокой вероятностью наступления беременности в естественных циклах и протоколах ЭКО [26].

Дисбиотический профиль эндометрия у 40,3% бесплодных женщин с ХЭ, трети – с ТПБ и 13,6% – с БНГ представляется, аналогично другим данным [7,16,20], причиной неблагоприятных для имплантации молекулярных механизмов. Присутствие микробиоты IV типа CST (community state types) в эндометрии, особенно *Gardnerella vaginalis* и *Streptococcus genra* связывают со значительным снижением частоты имплантации, наступления беременности и невынашивания [18]. Изменения в микробиоме эндометрия женщин с ПЭ на фоне ХЭ (снижение лактобациллярного профиля менее 90% у 22,6%, дисбиотический тип – у

Морфологические особенности эндометрия в фазу «имплантационного окна» при различных типах микробиома матки

Группа		N	Лактобациллы		Лактобациллы+ условно-патогенные микроорганизмы		Условно-патогенные микроорганизмы	
			средняя стадия фаза секреции	дисхронизм	средняя стадия фаза секреции	дисхронизм	средняя стадия фаза секреции	дисхронизм
Бесплодие неясного генеза	абс.	22	14*	1	3	1	1	2
	%		63,6	4,5	13,6	4,5	4,5	9,1
Трубно-перитонеальное бесплодие	абс.	38	12	3	5	5	3	10
	%		31,6	7,9	13,2	13,2	7,9	26,3
Хронический эндометрит в сочетании с полипом эндометрия	абс.	31	7	3	4	7	1	9
	%		22,6	9,7	12,9	22,6	3,2	29,0
Хронический эндометрит всего	абс.	67	14	2	9	15	3	24
	%		20,9	3,0	13,4	22,4	4,5	35,8

* Различия показателей от остальных групп статистически значимы (p<0,05).

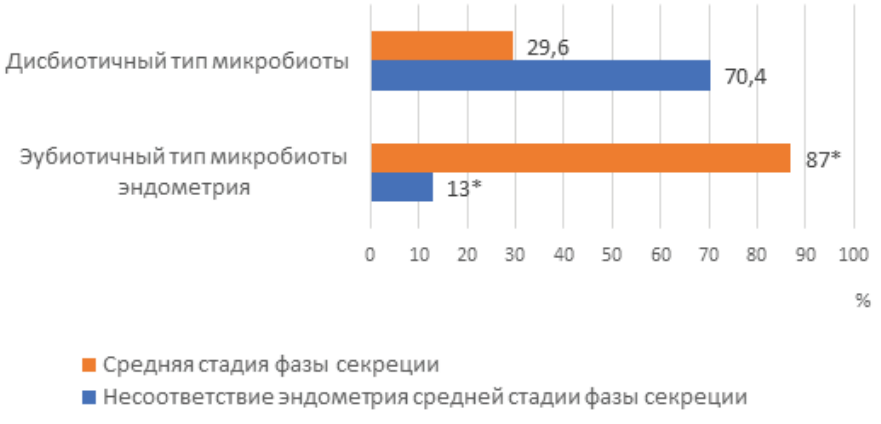


Рис. 5. Типы микробиома эндометрия при различных морфологических характеристиках в фазу «имплантационного окна». *Различия показателей между группами статистически значимы (p<0,05)

29,0%) оказались сопряжены с явлениями дисхронизма (несоответствием изменений архитектоники слизистой секреторной фазе менструального цикла). Подобные корреляции подтверждают концепцию снижения репродуктивного потенциала женщин с изменением молекулярных функций микробов эндометрия, вовлеченных в регуляцию клеточного метаболизма, факторов иммунной системы, сигнальных каскадов [11,29,32,33].

Патологические эффекты бактерий на эндометрий при дисбиотичном профиле связывают с изменением функциональной активности локальной иммунной системы и развитием неблагоприятной среды для имплантации бластоцисты [3]. Очевидно, решение в пользу антибактериальной терапии должно приниматься после подтверждения воспалительного процесса, модулируемого присутствием в эндометрии нелактобациллярной микробиоты.

Заключение. Таким образом, дисбиотический тип микробиоты представляется маркером нарушения морфологических характеристик эндометрия в фазу «имплантационного окна», преимущественно на фоне хронического воспаления. Влияние нелактобациллярного биотопа на вероятность развития воспалительного процесса эндометрия и полноценную децидуальную трансформацию зависит от сбалансированности локальных иммунорегуляторных ресурсов, что является предметом дальнейших исследований.

Анализ состава микробиоты эндометрия представляется информативным для прогнозирования репродуктивных исходов до переноса эмбрионов, улучшения диагностики и выбора стратегии лечения.

Выявление в эндометрии бесплодных женщин с ХЭ микробиоты лактобациллярного типа выступает аргументированным отказом от антибактериальной терапии.

Литература

1. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women / B.A. Wee, M. Thomas, E.L. Sweeney et al. // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2018. – Vol.58. – P.341–348. doi: 10.1111/ajo.12754.

2. Baker J.M. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? / J.M. Baker, D.M. Chase, M.M. Herbst-Kralovetz // Front. Immunol. – 2018. – Vol.9. – P.208.

3. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps / R.L. Fang, L.X. Chen, W.S. Shu [et al.] // Am. J. Transl. Res. – 2016. – Vol.8. – P.1581–1592.

4. Benner M. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium / M. Benner, G. Ferwerda, I. Joosten, R.G. van der Molen // Hum. Reprod. Update. – 2018. – Vol.24. – P.393–415.

5. Cariati F. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine / F. Cariati, V. D'Argenio, R. Tomaiuolo // J. Transl. Med. – 2019. – Vol.17. – P.267.

6. Cellular immune environment in endometrial polyps / T. El-Hamarneh, A.J. Hey-Cunningham, M. Berbic [et al.] // Fertil. Steril. – 2013. – Vol.100. – P.1364–1372.

7. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene / H. Verstraelen, R. Vilchez-Vargas, F. Desimpel [et al.] // Peer J 4. – 2016. e1602. 10.7717/peerj.1602

8. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception / E. Cicinelli, M. Matteo, G. Trojano [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2018. – Vol.79(1). doi: 10.1111/aji.12782.

9. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges / E. Puente, L. Alonso, A.S. Laganà [et al.] // J. Int. J. Fertil. Steril. – 2020. – Vol.13(4). – P.250-6.

10. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C.M. Mitchell, A. Haick, E. Nkwopara [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – Vol.212. – P.611.e1–9. 10.1016/j.ajog.2014.11.043

11. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise / S.D. Song, K.D. Acharya, J.E. Zhu [et al.] // mSphere. – 2020. – Vol.5 (4). – P. e00593–20. 10.1128/mSphere.00593-20

12. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy / E. Cicinelli, L. Resta, R. Nicoletti [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2005. – Vol.12 (6). – P.514–8.

13. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis / A. Vitagliano, C. Saccardi, M. Noventa [et al.] // Fertil Steril. – 2018. – Vol.110. – P.103–112.e1.

14. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series / K. Sfakianoudis, M. Simopoulou, Y. Nikas [et al.] // BMC Womens Health. – 2018. – Vol.18(1). – P.197.

15. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: Next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit / J.M. Franasiak, M.D. Werner, C.R. Juneau [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2016. – Vol.33. – P.129–136.

16. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients / I. Moreno, I. Garcia-Grau, D. Perez-Villaroya [et al.] // Microbiome. – 2022. – Vol.10(1). – P.1.

17. Espinoza J., Erez O., Romero R. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery / J. Espinoza, O. Erez, R. Romero // Am J Obstet Gynecol. – 2006. – Vol.194 (3). – P.630–7.

18. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno, F.M. Codoñer, F. Vilella [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol.215. – P.684–703.

19. Franasiak J.M. Introduction: microbiome in human reproduction / Franasiak J.M., Scott R.T. Jr. // Fertil Steril. – 2015. – Vol.104. – P.1341–3.

20. Giudice L.C. Challenging dogma: the endometrium has a microbiome with functional consequences! // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol.215(6). – P.682-683.

21. Identification of Uterine Microbiota in Infertile Women Receiving in vitro Fertilization With and Without Chronic Endometritis / W. Chen, K. Wei, X. He [et al] // Front. Cell Dev. Biol. – 2021. – Vol.9. 693267.

22. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure /P. Chen, P. Chen, Y. Guo [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol.12. 748447.

23. Kyono K. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: A single-center pilot study / K. Kyono, T. Hashimoto, Y. Nagai, Y. Sakuraba // Reprod. Med. Biol. – 2018. – Vol.17.-P.297–306.

24. Miles S.M. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oopherectomy / S.M. Miles, B.L. Hardy, D.S. Merrell // Fertil Steril. – 2017. Vol.107. – P.813–20.

25. Moreno I., Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility // Fertil. Steril. – 2018. – Vol.110. – P.337–343.

26. Onderdonk A.B. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis / A.B. Onderdonk, M.L. Delaney, R.N. Fichorova // Clin Microbiol Rev. – 2016. – Vol.29(2). – P. 223-38.

27. Power M.L. Reproductive Microbiomes: A New Thread in the Microbial Network / M.L. Power, C. Quaglieri, J. Schulkin // Reprod. Sci. – 2017. – Vol.24. – P.1482–1492.

28. Subclinical alteration of the cervical-vaginal microbiome in women with idiopathic infertility / G. Campisciano, F. Florian, A. D'Eustacchio [et al.] // J. Cell Physiol. – 2017. - Vol.232. – P.1681–1688.

29. Taxonomical and Functional Assessment of the Endometrial Microbiota in A Context of Recurrent Reproductive Failure: A Case Report / I. Garcia-Grau, D. Perez-Villaroya, D. Bau [et al.] // Pathogens. – 2019. Vol.8. – P.205.

30. The association between endometriosis and chronic endometritis / A. Takebayashi, F. Kimura, Y. Kishi [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol.9: e88354.

31. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia-Grau [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol.218. – P.602.e1–16.

32. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases / C. Chen, X. Song, W. Wei [et al.] // Nat. Commun. – 2017. – Vol.8.-P.875.

33. Uterine microbiome and endometrial receptivity / I. Crha, P. Ventruba, J. Žáková [et al.] // Ceska Gynekol. – 2019. – Vol.84(1). – P.49-54. English. PMID: 31213058.

34. Women and Their Microbes: The Unexpected Friendship / J.A. Younes, E. Lievens, R. Hummelen [et al.] // Trends Microbiol. – 2018. – Vol.26. – P.16–32. doi: 10.1016/j.tim.2017.07.008.

Е.Б. Загородняя, М.Б. Сувырина, А.С. Загородний, А.В. Юркевич, И.Д. Ушницкий

ИНТЕНСИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ КРАСНОМ ПЛОСКОМ ЛИШАЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.07

УДК 617.736 (571.56)

ФГБОУ ВО Дальневосточный ГМУ: **ЗАГОРОДНЯЯ Екатерина Борисовна** – к.м.н., доцент, charon78@rambler.ru, **СУВЫРИНА Марина Борисовна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, **ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., декан стоматологич. фак-та, зав. кафедрой; **ЗАГОРОДНИЙ Александр Сергеевич** – к.м.н., зав. стоматологич. поликлиникой ФГКУ «301 ВКГ» Минобороны России; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Мединститута СВФУ им. М.К Аммосова.

Изучали сбалансированность состояния между процессами свободно-радикального окисления и активностью антиоксидантной защиты у больных красным плоским лишаём слизистой оболочки полости рта (КПЛ СОПР). Целью исследования являлась оценка интенсивности процессов свободно-радикального окисления у пациентов с КПЛ СОПР в ротовой жидкости. При исследовании хемилюминесценции слюны выявили усиление активности локальных процессов свободно-радикального окисления на фоне снижения уровня антиоксидантной защиты с развитием оксидативного стресса в ротовой полости у больных КПЛ.

Ключевые слова: хемилюминесценция, красный плоский лишай, ротовая жидкость, свободно-радикальное окисление, система антиоксидантной защиты.

The balance of the state between the processes of free radical oxidation and the activity of antioxidant protection in patients with lichen planus of the oral mucosa (CPL SOPR) was studied. The aim of the study was to assess the intensity of free radical oxidation processes in patients with CPL SOPR in the oral fluid. In the study of saliva chemiluminescence, an increase in the

activity of local processes of free radical oxidation was revealed against the background of a decrease in the level of antioxidant protection with the development of oxidative stress in the oral cavity in patients with CPL.

Keywords: chemiluminescence, lichen planus, oral fluid, free radical oxidation, antioxidant protection system.

Введение. Красный плоский лишай (КПЛ) занимает особое место среди заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР), связанных с хроническим кератозом, который в структуре патологий слизистой встречается в 50-75% случаев [3].

Причина заболевания изучена недостаточно. Во многих работах приводится мнение, что толчком к развитию красного плоского лишая могут быть многочисленные риск-факторы: токсико-аллергического, наследственного, вирусного или нейрогенного происхождения. На основании клинических наблюдений исследователи связывают возникновение КПЛ с влиянием экзогенных и эндогенных факторов на ткани и органы ротовой полости, приёмом некоторых лекарственных препаратов, общей соматической патологией [1].

Клиническая картина КПЛ характеризуется появлением на СОПР узелковых элементов при сочетании с экссудативно-гиперемическими, эрозивно-язвенными, буллезными и гиперкератотическими очагами поражения [1]. Одним из основных механизмов разрушения клеточных мембран является окислительный стресс (ОС), приводящий к гиперпродукции свободных радикалов и имеющий высокую активность. Усиление свободно-радикальных процессов и развитие ОС является одним из звеньев воспалительных процессов иммуногенеза при красном плоском лишае.

Нарушение сбалансированного состояния между процессами свободно-радикального окисления (СРО) и активностью антиоксидантной защиты (АОЗ) может приводить к нарушению целостности слизистой оболочки полости рта [5]. Изучены биохимические характеристики интенсивности СРО в сыворотке крови и смешанной слюне у пациентов с КПЛ СОПР на фоне первичного гипотиреоза, указывающие на повышение активности свободно-радикальных процессов при снижении антиоксидантной защиты. Обоснована своевременная коррекция выявленных патобиохимических нарушений при эндокринной патологии [4].

Варианты изменений интенсивности СРО в смешанной слюне являются отражением общих процессов, происходящих в ротовой полости и связанных с биохимическими процессами организма в целом [2].

Цель исследования – оценить интенсивность процессов свободно-радикального окисления у пациентов с КПЛ СОПР в ротовой жидкости.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 66 пациентов с диагнозом КПЛ СОПР (основная группа), в возрасте от 35 до 65 лет, из них мужчин 18 (27,2%) и женщин 48 (72,8%). Средний возраст составил 54,3±1,3 года. Контрольную группу составили 33 практически здоровых лица, в возрасте от 35 до 65 лет, без поражений слизистой оболочки полости рта, в возрасте 52,3±1,7 года, 25 (75,7%) женщин и 8 (24,3%) мужчин.

Для характеристики интенсивности СРО в основной и контрольной группах производили забор ротовой жидкости в пробирки после предварительного полоскания полости рта 10 мл 0,9% раствором натрия хлорида. Слюна подвергалась предварительному замораживанию на 3-5 дней, с последующим размораживанием и центрифугированием с частотой вращения 1500 об/мин. Материалом для работы являлась надосадочная жидкость.

Интенсивность процессов свободно-радикального окисления в ротовой жидкости характеризовали методом хемилюминесценции (ХМЛ) на спектрометре LS 50B «PERKIN ELMER» [2]. Изучили спонтанную и индуцированную Fe2+ хемилюминесценцию.

Определяли: а) светосумму за 1 мин спонтанной ХМЛ (Ssp), величина, которой прямо коррелирует с интенсивностью генерации свободных радикалов; б) максимум «быстрой» вспышки (h) индуцированной ХМЛ, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов; в) светосумму (Sind-1) за 2 мин после "быстрой" вспышки, отражающую скорость накопления перекисных радикалов липидной природы. Кинетику ХМЛ, инициированную перекисью водорода в присутствии люминола, анализировали по следующим параметрам: а) светосумме за 1 мин люминол-зависимого свечения (Slum), величина которой зависит от содержания гидроксил-радикалов; б) максимуму индуцированного перекисью водорода свечения (H), указывающему на потенциальную способность биологического объекта к перекисному окислению; в) светосумме за 2 мин индуцированного перекисью водорода свечения (Sind-2), величина которой свидетельствует об активности антиоксидантной антирадикальной защиты. Показатели определяли в относительных единицах интенсивности свечения.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью методов вариационной статистики с расчётом средней арифметической величины (M), среднеквадратичного отклонения исследуемых признаков (σ) и ошибки средней арифметической величины (m), достоверным считали 95%-ный уровень значимости. Значимость различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение. Исследования ХМЛ смешанной слюны у больных с КПЛ СОПР показали повышение генерации радикалов кислорода и перекисей липидов: величина Ssp подтверждает интенсивность производства токсичных радикалов, превышая идентичный показатель контрольной группы в 1,4 раза (1,272±0,052 против 0,908±0,108 отн.ед.; P < 0,05).

Токсичное действие свободных радикалов проявляется в усилении процессов перекисного окисления липидов в основной группе, активация продукции гидроперекисей липидов (h) была в 1,69 раза выше (2,036±0,088 против 1,203 ± 0,132 отн.ед.; P< 0,05), чем у практически здоровых лиц.

Ведущим механизмом развития гиперактивации свободно-радикального окисления является увеличение скорости образования перекисных радикалов липидной природы (Sind-1), зафиксированной у больных с КПЛ СОПР, достоверно в 1,96 раза выше нормы (4,117±0,212 против 2,096 ± 0,254 отн.ед.; P< 0,05).

Установлено возрастание концентрации гидроксильных радикалов в смешанной слюне у пациентов с КПЛ СОПР в отличие от контрольной группы, что отражается в росте величины Slum в 1,26 раза (1,266±0,051 против 1,002 ± 0,099 отн.ед.; P< 0,05).

На фоне интенсивной генерации радикальных продуктов (H) смешанной слюны у лиц основной группы в 2,42 раза показатель выше (3,4±0,186 против 1,482±0,090 отн.ед.; P< 0,05), чем у практически здоровых лиц. Произошло снижение уровня антиоксидантной антирадикальной защиты (Sind-2) в 1,66 раза (3,555±0,120 против 2,137±0,066

отн.ед.; P< 0,05), что свидетельствует о недостаточной активности системы АОЗ больного КПЛ СОПР.

Проведенные исследования хемилюминесценции показали, что у больных с КПЛ СОПР выявлено нарушение равновесия между процессами СРО и антиоксидантной защиты, это связано с увеличением оксидантной нагрузки и снижением антиоксидантных ресурсов в смешанной слюне в основной группе по сравнению с идентичными данными у практически здоровых лиц.

Полученные результаты указывают на усиление генерации свободно-радикальных реакций на фоне ослабления антирадикальной защиты в группе с КПЛ СОПР, что свидетельствует о развитии локального окислительного стресса, который является одним из патогенетических звеньев воспалительных процессов, происходящих в слизистой оболочки полости рта.

Заключение. Выявленный дисбаланс в соотношении процессов «образования активных метаболитов – разрушения активных метаболитов» указывает на гиперпродукцию в смешанной слюне у пациентов с КПЛ СОПР токсичных продуктов СРО и срыв работы в системе АОЗ, требующий дифференцированного подхода к назначению корригирующей антиоксидантной терапии.

Изучение активности процессов СРО и системы АОЗ может быть условием повышения результативности проводимой терапии, путём внесения корректив в стандартные схемы лечения у данной категории больных с учётом функционального состояния антиокислительного барьера организма.

Литература

1. Аксамит Л.А. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Связь с общей патологией. Диагностика. Лечение / Л.А. Аксамит, А.А. Цветкова. – М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 288 с.

Aksamit L.A. Diseases of the oral mucosa. Connection with general pathology. Diagnostics. Treatment / L.A. Aksamit, A.A. Tsvetkova. – Moscow: MEDpress-inform, 2020. – 288 p.

2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – № 12. – С. 13-19.

Vladimirov Yu.A. Free radicals in biological systems / Yu.A. Vladimirov // Soros Educational Journal. – 2000. – No. 12. – P. 13-19.

3. Дмитриева Л.А. Терапевтическая стоматология / Л.А. Дмитриева, Ю.М. Максимовский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 888 с.

Dmitrieva L.A. Therapeutic dentistry / L.A. Dmitrieva, Yu.M. Maksimovsky. – Moscow: GEOTAR-Media, 2019. – 888 p.

4. Оценка эффективности местного лечения больных женщин с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая, ассоциированного с йоддефицитным состоянием / О.П. Самойлова, В.Д. Молоков, С.И. Носков [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 5. – С. 44-46.

Evaluation of the effectiveness of local treatment of patients with erosive and ulcerative form of lichen planus associated with iodine deficiency / O.P. Samoylova, V.D. Molokov, S.I. Noskov [et al.] // Siberian Medical Journal. – 2007. – No. 5. – P. 44-46.

5. Шанин Ю.Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зиновьев. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. – 128 с.

Shanin Yu.N. Antioxidant therapy in clinical practice / Yu.N. Shanin, V.Yu. Shanin, E.V. Zinoviev. – St. Petersburg: ELBI-SPb., 2003. – 128 p.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

С.Э. Аветисов, З.В. Сурнина, К.С. Аветисов, М. Ндари, С. Георгиев, И.П. Луцкан

СОСТОЯНИЕ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН РОГОВИЦЫ ПОСЛЕ ЭКСТРАКАПСУЛЯРНОЙ ЭКСТРАКЦИИ КАТАРАКТЫ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.08

УДК 617.736 (571.56)

Исследование заключалось в изучении структурных изменений нервных волокон роговицы (НВР) после экстракапсулярной экстракции катаракты на основе лазерной конфокальной микроскопии.

Независимо от сроков динамического наблюдения выявлено снижение длины и плотности НВР с умеренной тенденцией к восстановлению к 6-му мес. после вмешательства.

К факторам, индуцирующим изменения НВР после различных методик факохирургии, следует отнести их пересечение в процессе выполнения хирургического разреза и энергетическое воздействие на роговицу. При применении микроинвазивных методик с учетом минимизации протяженности разреза доминирующим фактором может являться ультразвуковое и/или лазерное излучение, а при использовании экстракапсулярной методики – непосредственно протяженный разрез роговицы, сопровождающийся пересечением НВР.

Ключевые слова: нервные волокна роговицы, экстракапсулярная экстракция катаракты, лазерная конфокальная микроскопия роговицы.

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»: **АВЕТИСОВ Сергей Эдуардович** – д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель; зав. кафедрой Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, orcid.org/000-0001-7115-4275, **СУРНИНА Зоя Васильевна** – к.м.н., с.н.с., MEDZOE@yandex.ru, orcid.org/0000-0001-5692-1800, **АВЕТИСОВ Константин Сергеевич** – д.м.н., зав. отделением, orcid.org/000-0001-9195-8908, **ГЕОРГИЕВ Стефан** – аспирант; хирург-офтальмолог Якутской республ. офтальмологич. больницы, orcid.org/0000-0002-5201-299X; **НДАРИ Мохамед** - аспирант Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, orcid.org/000-0002-09182635; **ЛУЦКАН Иван Петрович** – к.м.н., гл. врач ЯРОКБ, доцент Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, orcid.org/0000-0003-3440-1534.

The aim of the study was to study the structural changes in the corneal nerve fibers (CNF) after extracapsular cataract extraction based on laser confocal microscopy.

Regardless of the timing of follow-up, a decrease in the length and density of NVR was revealed with a moderate tendency to recovery by the 6th month. after the intervention.

The factors that induce changes in HVR after various phacosurgery techniques include their intersection during the surgical incision and the energy impact on the cornea. When using microinvasive techniques, taking into account the minimization of the length of the incision, the dominant factor may be ultrasonic and / or laser radiation, and when using extracapsular techniques, the directly extended corneal incision is accompanied by the intersection of the HVR.

Keywords: corneal nerve fibers, extracapsular cataract extraction, laser confocal microscopy of the cornea.

Введение. Термин «факохирургия» объединяет различные хирургические технологии полного или частичного удаления хрусталика. Последние десятилетия характеризуются практически полным переходом от экстракапсулярной экстракции катаракты к т.н. микроинвазивной факохирургии, в частности стандартной ультразвуковой и гибридной (фемтолазерной) факоэмульсификации [4, 6]. Возможные ограничения применения методик микроинвазивной факохирургии связаны с такими техническими элементами вмешательства, как энергетическая фрагментация и эмульсификация ядра – потенциальными источниками осложнений, обусловленных повреждениями связочно-капсулярного аппарата хрусталика и заднего эпителия роговицы. Вероятность указанных нарушений возрастает в ряде осложненных ситуаций, например при сочетании т.н. бурой катаракты с выраженными дистрофическими изменениями роговицы. В этих случаях методом выбора факохирургии до сих пор остается экстракапсулярная экстракция катаракты, предполагающая удаление «целого» ядра через широкий операционный разрез в лимбальной зоне роговицы.

Состояние роговицы после факохирургии остается одним из критериев успешности проведенного вмешательства. При этом, как правило, внимание акцентируют на «потери» клеток заднего эпителия и нарушениях оптической регулярности роговицы. В меньшей степени изучены изменения нервных волокон роговицы (НВР) – важного структурного компонента, обеспечивающего функцию ее чувствительности. На сегодняшний день детальное изучение состояния НВР является одним из направлений оценки структурно-функционального состояния роговицы. Основу структурного анализа составляют различные технологии конфокальной микроскопии – метода, позволяющего на уровне, близком к морфологическому, анализировать состояние различных анатомических слоев и компонентов роговицы. По данным литературы, на основании конфокальной микроскопии для структурной характеристики НВР используют диаметр [10, 11], плотность и длину волокон и их ветвей [17], коэффициенты анизометропии и симметричности направленности [7].

В ряде ранее проведенных исследований изучены изменения НВР при таких системных заболеваниях, как сахарный диабет, амилоидоз, болезнь Паркинсона, перенесенная коронавирусная инфекция, и других патологиях, сопровождающихся развитием полинейропатии [2,3,8,13,14]. Необходимость исследования НВР после различных методик факохирургии диктуется рядом обстоятельств: наличием разрезов роговицы различной локализации и протяженности, энергетическим воздействием на задние слои роговицы при выполнении микроинвазивных технологий и, наконец, возможностью предоперационных изменений роговицы различного генеза, а также сочетания патологических изменений хрусталика с различными эндокринологическими и неврологическими заболеваниями, влияющими на исходное состояние НВР. С учетом анатомических особенностей НВР («проникновение» в роговицу в зоне лимба) основной причиной их повреждения при проведении экстракапсулярной экстракции катаракты может быть т.н. роговичный разрез достаточно большой протяженности.

В ранее проведенных исследованиях отмечено снижение чувствительности роговицы в зоне разреза, уменьшение плотности и утолщение НВР после проведения микроинвазивной ультразвуковой факоэмульсификации [9,12,16]. При оценке состояния НВР после стандартной ультразвуковой и гибридной факоэмульсификации выявлены изменения, по мнению авторов, сопоставимые с возрастными изменениями, – уменьшение коэффициента анизотропии направленности и увеличение коэффициента симметричности направленности НВР [5].

Цель настоящего исследования - изучение структурных изменений НВР после экстракапсулярной экстракции катаракты на основе конфокальной микроскопии.

Материалы и методы исследования. Исследовался клинический материал 20 операций экстракапсулярной экстракции катаракты, выполненных 20 пациентам в возрасте от 52 до 74 лет. Критерии исключения из группы наблюдения: патологические изменения роговицы любого генеза и системная полинейропатия различной этиологии. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

В процессе экстракапсулярной экстракции в 0,5 мм от лимба выполняли роговичный разрез протяженностью с 10.00 до 02.00 ч шкалы циферблата, тангентную капсулотомию в верхней трети передней капсулы, экспрессию ядра, промывание хрусталиковой сумки, межкапсульную имплантацию интраокулярной линзы и удаление центральной части передней капсулы. Разрез герметизировали с помощью непрерывного Х-образного нейлонового шва с погружным узлом.

Оценку состояния НВР проводили до и через 7-10 дней, 2-2,5 и 6 мес. после операции. При выборе максимального срока послеоперационного наблюдения (6 мес.) учитывали известный и отмеченный в ранее проведенных исследованиях временной период процессов реиннервации при повреждении НВР [15].

Разработанный ранее алгоритм оценки состояния НВР основан на анализе получаемых с помощью лазерного конфокального микроскопа (прибор HRT III с роговичной насадкой Rostock Cornea, Германия) изображений с использованием оригинального программного обеспечения *Liner 1.2S* [1, 7]. В качестве основных критериев оценки структуры НВР использовали показатели длины и плотности основных ветвей НВР (в мм/мм^2 и ед/мм^2 соответственно) в центральной зоне роговицы.

Статистический анализ и оценку достоверности получаемых результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение. Различия исходных показателей находились в пределах возрастных колебаний, средние значения длины и плотности основных ветвей НВР составили 34,4±5,1 мм/мм^2 и 5,2±1,7 ед/мм^2 соответственно. В таблице представлены средние значения указанных показателей состояния НВР в различные сроки наблюдения.

Средние показатели длины и плотности основных НВР (M±δ)

Показатель	Срок обследования			
	1	2	3	4
Длина основных НВР, мм/мм^2	34,4 ± 5,1	19,1 ± 3,9*	21,3 ± 4,3*	26,8 ± 3,4*
Плотность основных НВР, ед/мм^2	5,2 ±1,7	2,2 ±0,9*	3,4 ±1,3*	3,9 ±1,6

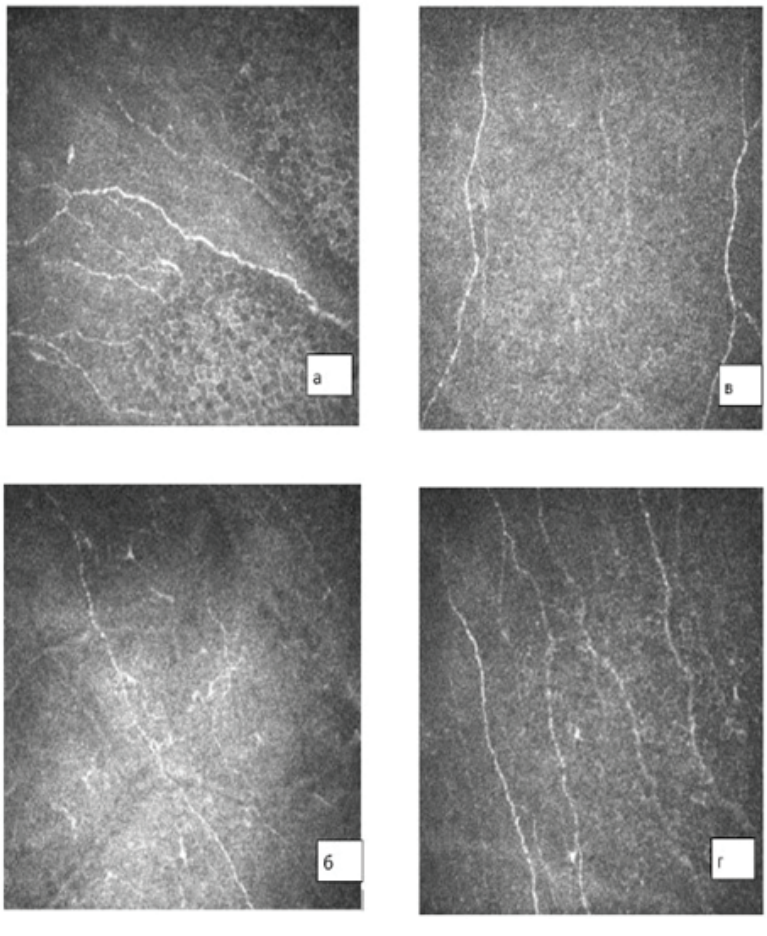
Примечание. 1 – до операции, 2 - через 7–10 дней после, 3 – через 2-2,5 мес., 4 - через 6 мес. после операции. *различия по сравнению с исходными данными статистически достоверны (p ≤0,05).

Независимо от сроков динамического наблюдения выявлено снижение длины и плотности основных НВР с умеренной тенденцией к восстановлению к 6-му мес. после вмешательства. Несмотря на это, статистически достоверное уменьшение среднего показателя длины основных НВР сохранялось в течение всего срока наблюдения, а плотности основных НВР – в течение 2-2,5 мес. В качестве клинического примера на рисунке представлены результаты конфокальной микроскопии до и после проведения экстракапсулярной экстракции катаракты.

В ранее проведенном исследовании изменения структуры НВР после стандартной ультразвуковой и гибридной факоэмульсификации были проанализированы с помощью коэффициентов анизотропии направленности и симметричности направленности, характеризующих состояние НВР на основе анализа их извитости и направленности [5]. Независимо от методики операции отмечена тенденция к уменьшению коэффициента анизотропии направленности и увеличению коэффициента симметричности направленности, что свидетельствует об увеличении извитости волокон и нарушении их ориентации. После гибридной факоэмульсификации уменьшение коэффициента анизотропии направленности через 2–2,5 мес. после вмешательства оказалось статистически менее значимым по сравнению со стандартной ультразвуковой методикой, что, возможно, обусловлено меньшей энергетической «нагрузкой» на роговицу в процессе фрагментации и эмульсификации ядра хрусталика.

К факторам, индуцирующим изменения НВР после различных методик факохирургии, следует отнести пересечение волокон в процессе выполнения хирургического разреза и энергетическое воздействие на роговицу. При применении микроинвазивных методик с учетом минимизации протяженности разреза доминирующим фактором может являться ультразвуковое и/или лазерное излучение, а при использовании экстракапсулярной методики – непосредственно протяженный разрез роговицы, сопровождающийся пересечением НВР.

Заключение. При очевидной условности сравнения результатов оценки состояния НВР после экстракапсулярной экстракции катаракты и микроинвазивной факохирургии следует отметить, что в первом случае имеют место более выраженные изменения, сохраняющиеся даже в отдаленные сроки после операции. В клинической практике потенциальные нарушения структуры НВР после факохирургии следует учитывать в ситуациях, сопровождающихся выраженными исходными изменениями НВР (состояние после кератопластики и эксимерлазерной кераторефракционной хирургии, различные варианты системной полинейропатии).



Результаты лазерной конфокальной микроскопии и показатели длины (мм/мм^2) и плотности (ед/мм^2) основных НВР в различные сроки после экстракапсулярной экстракции катаракты: а) до операции - 54.91/7, б) через 10 дней – 18.69/3, в) через 2 мес. – 41.04/5, г) через 6 мес. – 54.10/6

Литература

1. Аветисов С.Э. Анатомо-функциональные особенности и методы исследования нервных волокон роговицы / Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В.// Вестник офтальмологии. - 2018. -Т. 134, № 6. - С. 102-106 [

Avetisov SE. Anatomical and functional features of corneal nerve fibers and methods of their evaluation./Avetisov SE, Chernenkova NA, Surnina ZV.// Journal of Ophthalmology. - 2018;134(6):102 106. https://doi.org/10.17116/oftalma2018134061102

2. Влияние слезной пленки на результаты прямой оценки чувствительности роговицы / Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А. [и др]. //Там же. -2020. Т. 136, № 2.- С. 81-85

The effect of the tear film on the results of a direct assessment of the sensitivity of the cornea. Avetisov SÉ, Surnina ZV, Novikov IA, [et all] // Ibid. -2020;136(2):81 85. https://doi.org/10.17116/oftalma202013602181.

3. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В. [и др] // Там же. - 2020.- Т. 136, № 5-2. - С. 155-162

Early diagnosis of diabetic polyneuropathy based on the results of corneal nerve fibers examination. Avetisov SE, Chernenkova NA, Surnina ZV, [et all.]// Ibid. - 2020; 136 (5):155 162. https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052155

4. Гибридная факоэмульсификация: новый этап в совершенствовании хирургии катаракты/ Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Юсеф Ю.Н. и др. // Там же. - 2014;130(2):4 7.

Hybrid phacoemulsification: a new stage in the improvement of cataract surgery/ Avetisov SÉ, Mamikonian VR, Iusef IuN, [et all.] // Ibid. - 2014;130(2):4 7.

5. Изменения нервных волокон роговицы после микроинвазивной факохирургии (предварительное сообщение) Аветисов К.С., Юсеф Н.Ю., Сурнина З.В. [и др.]// Там же. -2020. -Т. 136, № 2.- С. 6-12.

Changes in corneal nerve fibers after microinvasive cataract surgery (a preliminary report). /Avetisov KS, Iusef NIu, Surnina ZV. [et all.] // Ibid. - 2020;136(2):6 12. https://doi.org/10.17116/oftalma20201360216

6. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном эта-

пе развития офтальмохирургии/Б.Э. Малюгин // Там же. - 2014;130(6):80-88.

Malyugin BE. Cataract surgery and intraocular correction at the present stage of development of ophthalmic surgery/ Malyugin BE. // Ibid. - 2014;130(6):80- 88.

7. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете./ Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Махотин С.С. // Там же. - 2015;4:5-11.

The new principle of morphometric research of nerve fibers based on confocal biomicroscopy in diabetes mellitus / Avetisov SE, Surnina ZV, Novikov IA, Mahotin SS. // Ibid.- 2015;4:5-11. https://doi.org /10.17116/oftalma201513145-11

8. Первые результаты клинико-диагностического анализа постковидной периферической невропатии / Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Георгиев С.// Там же. - 2021. - Т. 137. № 4. С. 58-64.

First results of clinical diagnostic analysis of post-COVID peripheral neuropathy. /Avetisov SE, Surnina ZV, Akhmedzhanova LT, Georgiev S.// Ibid.- 2021;137(4):58 64. https://doi.org/10.17116/oftalma202113704158

9. Сметанкин И.Г. Сравнительная оценка некоторых морфологических изменений роговицы после факоэмульсификации катаракты методами конфокальной микроскопии и оптической когерентной томографии / Сметанкин И.Г., Агаркова Д.И. // Там же.- 2012;6:30-32.

Smetankin IG, Agarkova DI. Comparative evaluation of some morphological changes in the cornea after cataract phacoemulsification by confocal microscopy and optical coherence tomography./ Smetankin IG, Agarkova DI. // Ibid. - 2012;6:30-32.

10. Age-related differences in the normal human cornea: a laser scanning in vivo confocal microscopy study/. Niederer R, Perumal D, Sherwin T. [et al.] // Br J Ophthalmol. 2007;91:1165-1169. https://doi.org/10.1136/bjo.2006.112656

11. Assessing of sub-basal nerve plexus of the living healthy human cornea by in vivo confocal microscopy. Grupcheva CN, Wong T, Riley AF. [et al.] // Clin Exp Ophthalmol. 2002;45:3030-3035. https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2002.00507.x

12. Kim H, Chung J, Kang S, [et al.] Change in corneal sensitivity and cornealnerve after cataract surgery. //Cornea. 2009;28(11):20-25. https://doi.org/ 10.1097/ico.0b013e3181aea0e3

13. Papanas N., Ziegler D. New vistas in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. //Journal of Diabetes Investigation. 2014; 47(3): 690-698. doi:10.1007/s12020-014-0285-z

14. Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. //J Diabetes Complications. 2011 Jan-Feb;25(1):44-51. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2009.09.006. Epub 2009 Nov 6. PMID: 19896871.

15. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. /Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, [et all.] // J.Acta Ophthalmol. 2019 Mar;97(2):137-145. doi: 10.1111/aos.13844.

16. Sitompiu R, Sancoyo GS, Hutauruc JA, [et al]. Sensitivity change in cornea and tear layer due to incision difference on cataract surgery with either manual small-incision cataract surgery or phacoemulsification. //Cornea. 2008;27:13-18. https://doi.org/10.1097/ico.0b013e31817f29d8

17. Structure-function relationship between corneal nerves and conventional small-fiber tests in type 1 diabetes. Sivaskandarajah GA, Halpern EM, Lovblom LE.[et al]. // Diabetes Care. 2013;36(9):2748-2755. https://doi.org/10.2337/dc12-2075

А.В. Павлова, А.С. Асекритова, Е.С. Кылбанова, О.В. Татаринова, Е.В. Шахтшнейдер

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ С МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОДТВЕРЖДЕНИЕМ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.09

УДК 616.153.922-008.61

В статье представлены первые клинические случаи с результатами молекулярно-генетического подтверждения мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов липидного кабинета ГАУ РС(Я) «РКБ №3» (г. Якутск) с диагнозом «вероятная» семейная гиперхолестеринемия.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, липопротеины низкой плотности, липидограмма, генетическая мутация, статины, каскадный скрининг.

The article presents first clinical cases with results of the molecular genetic confirmation of low-density lipoprotein receptor gene mutation in patients of the Lipid Cabinet of SAI RS(Ya) "Republican Clinical Hospital No.3" with the diagnosis of "probable" familial hypercholesterolemia.

Keywords: familial hypercholesterolemia, low-density lipoproteins (LDL), lipidogram, genetic mutation, statins, cascade screening.

ПАВЛОВА Анна Владимировна – врач кардиолог Центра предиктивной медицины и биоинформатики ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница №3», г. Якутск, pavlovaav11@gmail.com; **АСЕКРИТОВА Александра Степановна** – к.м.н., зав. Центром предиктивной медицины и биоинформатики ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница №3», доцент Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, aleksaykt@mail.ru; **КЫЛБАНОВА Елена Семеновна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, kyles@list.ru; **ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна** – д.м.н., гл. врач ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница №3», с.н.с. ЯНЦ КМП, tov3568@mail.ru; **ШАХТШНЕЙДЕР Елена Владимировна** – к.м.н., руковод. сектора ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, зам. руковод. филиала по научной работе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Якутск, 2117409@mail.ru.

Введение. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) характеризуется повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и является самой распространенной генетической причиной раннего развития инфаркта миокарда и стенокардии. Это заболевание обусловлено патогенными мутациями, чаще в гене рецептора ЛПНП *(LDLR)*, реже белков АРОВ и PCSK9. СГХС значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, клиническая манифестация которых происходит в молодом возрасте, и приводит к 20-кратному увеличению вероятности сердечно-сосудистой смертности [1,6]. От потенциально предотвратимых сердечных приступов ежегодно в мире погибают около 200 тыс. больных [7,8], а своевременно начатая гиполипидемическая терапия значительно продлевает жизнь таких пациентов [1,8,9].

Согласно результатам последних исследований, частота встречаемости гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в европейских странах составляет в среднем 1 случай на 500 чел. [8], а по некоторым данным, может достигать 1 случая на 200-250 чел., т.е. от 14 до 34 млн случаев в мире [8,9]. Предположительно количество лиц с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии в России более 1 млн, и подавляющее большинство из

них в настоящее время не выявлено [2,3]. Это связано с тем, что в России диагноз семейная гиперхолестеринемия ставится очень редко, отсутствует единая система учета этих больных, в связи с чем истинная распространенность заболевания до сих пор остается неизвестной [1,5,6]. По данным исследования ЭССЕ-РФ [4,6], которое проводилось в 13 регионах РФ, распространенность «определенной» и «вероятной» семейной гиперхолестеринемии изучена только в 3 регионах: в Кемеровской и Тюменских областях составляет 1 на 108 чел., а в Приморском крае распространенность семейной гиперхолестеринемии составила 1 на 172 чел. В остальных 10 регионах в исследование вошли 16360 чел., из них у 10% обследованных требуется дальнейшая верификация семейной гиперхолестеринемии [2]. По результатам 3-летней работы Российского регистра РЕНЕССАНС, в регистр включен 1691 пациент из 17 регионов России с диагнозами «определенная» и «вероятная» семейная гиперхолестеринемия [2,3,5].

Во всем мире вопрос ранней диагностики семейной гиперхолестеринемии актуален как никогда. Национальная система здравоохранения Великобритании в своем долгосрочном плане (National Health System long-term plan) в 2019 г. заявила о том, что к 2023 г. будет начато лечение 25% от прогнозируемого числа выявленных пациентов с семейной гиперхолестеринемией [7,10]. Это будет обеспечено проведением генетического тестирования индексных пациентов с диагнозом семейная гиперхолестеринемия и каскадным скринингом родственников [7].

Каскадный скрининг имеет клиническую и экономическую ценность, так как обеспечивает выявление людей, страдающих семейной гиперхолестеринемией, в молодом возрасте - до дебюта сердечно-сосудистой катастрофы атеросклеротического генеза. Ранняя диагностика предоставляет пациенту выбор соответствующего образа жизни и возможность назначения липидснижающей терапии, что дает шанс на снижение риска преждевременной ишемической болезни сердца, инсульта и возможной инвалидизации в будущем.

Исходя из вышесказанного, выявление пациентов с СГХС в клинической практике - важная задача первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [4].

Материалы и методы. В липидном кабинете Центра предиктивной медицины и биоинформатики ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница №3» (г. Якутск) за 2021 и 2022 гг. нами обследовано 535 пациентов, из них 355 женщин и 180 мужчин. Средний возраст женщин составил 63 года, мужчин – 67 лет. У 42 пациентов из 535 обследованных лиц был диагностированный ранний инфаркт миокарда (до 50 лет мужчины и до 55 лет женщины). Клиническое обследование включало: оценку показателей липидограммы, глюкозы крови, гормонов щитовидной железы, ЭКГ; при наличии: холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей, коронарографию. Большинство обследованных были якутской национальности и относились к поликлиническому отделению ГАУ РС(Я) «РКБ№3». Было отобрано 9 пациентов, согласно Голландским диагностическим критериям, с диагнозом «вероятная» и «определенная» наследственная семейная гиперхолестеринемия, которым было проведено прямое автоматическое секвенирование промотора и экзонов гена *LDLR* на методико-приборной базе сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). По результатам молекулярно-генетического исследования у 2 пациентов выявлены патогенные мутации в гене *LDLR* в гетерозиготной форме.

Результаты. Представлены два случая семейной гиперхолестеринемии.

Пациент 1. Женщина С., 68 лет, обратилась в июле 2021 г. на прием в липидный кабинет по поводу высокого холестерина крови. Из анамнеза известно, что страдает ИБС в течение длительного времени. Перенесла инфаркт миокарда в 2002 г. В 2003 г. была проведена реконструкция левого желудочка с пластикой по Дору, пластика митрального клапана по Альфиери, маммарное коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, аортокоронарное шунтирование диагональной ветви правой коронарной артерии, в 2011 г. - стентирование проксимального сегмента огибающей артерии. Последняя коронарная ангиография была проведена в 2017 г., заключение: Коронаросклероз. Стеноз ствола левой коронарной артерии до 25%. Стеноз огибающей артерии в среднем сегменте до 30%, стеноз устья ветви тупого края до 40%. Левовенечный тип. Шунты функционируют.

В 2018 г. диагностированы жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, в связи с чем пациентке имплантировали бивентрикулярный ЭКС с функцией дефибриллятора в эндокардиальном варианте Medtronic Protecta CPT-D PSF 625220S в режиме DDD. Срабатывание дефибриллятора в 2019 г. В 2020 г. диагностировано смещение электрода и была проведена его замена. Первый контроль после коррекции левожелудочкового электрода для ресинхронизирующей стимуляции сердца проведен в 2021 г.

Повышение общего холестерина сыворотки крови до 14 ммоль/л в течение длительного времени. Ранее семейную гиперхолестеринемию не диагностировали. По Голландским критериям получено 8 баллов – «определенная» СГХС.

Семейный анамнез: у матери был инфаркт миокарда в 62 года, умерла в 64 года, вероятно, от инфаркта миокарда. Отец умер от острого инфаркта в 60 лет. Бабушка пробанда умерла в 84 года, информация о дедушке отсутствует. Сестра пациентки умерла в 50 лет, возможно, от сосудистой катастрофы. У племянницы пациентки повышенный холестерин крови до 10 ммоль/л. У пациентки (со слов) 3 детей: у дочери (39 лет) умеренное повышение холестерина до 5 ммоль/л, у сыновей 5,3 (44 года) и 4,8 ммоль/л (30 лет) – все соматически здоровы.

Для генетической верификации диагноза было выполнено таргетное прямое секвенирование кодирующих и некодирующих районов генов *LDLR* по Сэнгеру. Биоинформационный анализ полученных данных выявил замену rs773328511 (NM_000527.5 LDLR c.810C>A p.Cys270Ter) в гетерозиготной форме в гене *LDLR*.

Текущий статус пациентки: рост 170 см, вес 62 кг, ИМТ 21,5 кг/м^2. На данный момент пациентка принимает лечение по ИБС согласно клиническим рекомендациям, в том числе валсартан+сакубитрил 50 мг, на фоне которого отмечается стабильная гемодинамика. По плановому ХМ-ЭКГ в мае 2022 г. короткие пробежки желудочковой тахикардии из 3 комплексов. Мозговой натрийуретический пептид 258 пг/мл. Толерантность к физической нагрузке умеренно снижена, дальнейшего прогрессивного снижения в течение последних 2 лет не отмечено. Уровень общего холестерина 10,3 ммоль/л, ЛПНП 7,69 ммоль/л на фоне приема розувастатина 20 мг, дозу увеличить не удалось из-за признаков миопатии.

При проведении фармакогенетического исследования гена *SLCO1B1*5* у пациентки была обнаружена комбинация аллелей с.521CC, что говорит об очень высоком риске поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры. Около 5 лет назад в комбинации с розувастатином 20 мг был назначен эзетимиб в дозе 10 мг, эффективность приема которого ретроспективно установить не удалось. Пациентка не смогла постоянно принимать данный препарат в связи с высокой стоимостью. Пациентке инициирована комбинированная терапия розувастатином 20 мг в сут и эволокумаб 140 мг 1 раз в 2 недели. После первой инъекции эволокумаба у пациентки появились жалобы на миалгию, артралгию, которые ограничивают повседневную активность. При обследовании креатинин фосфокиназа, АЛТ, АСТ, креатинин и другие биохимические показатели были в пределах нормальных значений. Показатели липидограммы: ОХС 8,33 ммоль/л, ЛПНП 6,22 ммоль/л, ТГ 1,47 ммоль/л, ЛПВП 1,53 ммоль/л. Пациентке возобновлен прием эволокумаба в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели, доза розувастатина снижена до 10 мг. Планово очно консультирована НИИ ПК им. акад. Е.Н. Мешалкина, рекомендовано дальнейшее консервативное ведение.

Клинический диагноз: Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, определенная (по Голландским критериям 16 баллов, по S.Broome – определенный диагноз геСГХС). ИБС. Стенокардия напряжения ФК 2. ПИКС 2002 г. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Частая желудочковая экстрасистолия с неустойчивым коротким пароксизмом желудочковой тахикардии. Транзиторный синдром WPW.

Операции:

1. Реконструкция левого желудочка с пластикой по Дору, пластика митрального клапана по Альфиери, маммарное коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, аортокоронарное шунтирование диагональной ветви правой коронарной артерии 2003г.

2. СКАГ от 2017 г: Коронаросклероз. Стеноз ствола левой коронарной артерии до 25%. Стеноз огибающей артерии в среднем сегменте до 30%, стеноз устья ветви тупого края до 40%. Левовенечный тип. Шунты функционируют.

3. Имплантация ЭКС с функцией дефибриллятора в эндокардиальном варианте Medtronic Protecta CPT-D PSF 625220S в режиме DDD в 2018 г. Срабатывание дефибриллятора в 2019 г.

Фон: Гипертоническая болезнь III степени. Контролируемая артериальная гипертензия. Риск ССО 4.

Осложнение: Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной ФВ 42% (S), стадия IIa. ФК II (NYHA). Вторичная дилатация полостей сердца.

Сопутствующие заболевания: Дисциркуляторная энцефалопатия II степени на фоне атеросклероза и ГБ. Генетически обусловленный высокий риск статининдуцированной миопатии.

Пациентка взята на диспансерный учет, включена в Республиканский регистр СГХС. В плане проведение каскадного скрининга (при согласии пациентки), оценка эффективности и безопасности комбинированной холестеринснижающей терапии.

Пациент 2. Мужчина Ф., 29 лет. Женат, детей нет. Обратился в декабре 2021 г. в липидный кабинет по поводу высокого уровня общего холестерина до 11 ммоль/л. Страдает ожирением II степени. При физикальном обследовании липидной дуги роговицы сухожильных ксантом не обнаружено. По результатам биохимического анализа крови у пациента были получены высокие показатели липидограммы, ммоль/л: общий холестерин 9,72; ТГ 1,83; ЛПНП 7,31. При сборе наследственного анамнеза установлено, что у отца был нефатальный ранний инфаркт миокарда в 42 года, но дальнейшая судьба неизвестна. По материнской линии случаев ранних сосудистых катастроф не было. Родных братьев и сестер нет. Согласно Голландским критериям у пациента 6 баллов - «вероятная» СГХС. При дальнейшем обследовании УЗИ сердца, УЗИ брахиоцефальных артерий, холтеровское мониторирование ЭКГ без особенностей. Патология щитовидной железы и сахарный диабет исключены.

Текущий статус пациента: рост 185 см, вес 123 кг, ИМТ 36 кг/м^2. На данный момент принимает лечение: аторвастатин 60 мг, приверженность к терапии низкая, диету не соблюдает, уровень физической активности низкий. По последним результатам анализов на фоне нерегулярного приема аторвастатина 60 мг: ОХС 9,28 ммоль/л, ЛПНП 6,76 ммоль/л, ЛПВП 1,5 ммоль/л, ТГ2,92 ммоль/л, показатели АЛТ и АСТ в норме. При проведении фармакогенетического исследования гена *SLCO1B1*5* у пациента получена комбинация аллелей с.521CC, что говорит об очень высоком риске поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры. Доза аторвастатина была снижена до 40 мг и настоятельно рекомендован регулярный прием. После оценки эффективности и безопасности статинотерапии будет определена тактика дальнейшего медикаментозного лечения.

Для генетической верификации диагноза было выполнено таргетное прямое секвенирование кодирующих и некодирующих районов генов *LDLR* по Сэнгеру. Биоинформационный анализ полученных данных выявил замену rs121908038 (NM_000527.5 LDLR c.1202 T>A p.Leu401His) в гетерозиготной форме в гене *LDLR*.

Клинический диагноз: Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, определенная (по Голландским критериям 14 баллов, по S.Broome определенный диагноз геСГХС). Ожирение II степени (ИМТ 36 кг/м^2).

Пациент взят на диспансерный учет, включен в Республиканский регистр СГХС. Цель лечения – первичная профилактика атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений. Проведение каскадного скрининга не представляется возможным. В плане генетическое консультирование по планированию семьи, подбор эффективной липидснижающей терапии.

Заключение. Несмотря на безусловную необходимость раннего выявления семейной гиперхолестеринемии для первичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хочется отметить, что в нашей практике мы столкнулись с той же проблемой, которая была обозначена в исследовании РЕНЕССАНС: несмотря на наличие СГХС и выраженной гиперхолестеринемии, пациенты не желают принимать липидснижающую терапию, а также имеет место быть низкая заинтересованность индексного пациента в проведении каскадного скрининга [5]. Данная проблема решается, но требует индивидуального подхода и длительного доверительного контакта с пациентом.

Ранее в Республике Саха (Якутия) целенаправленного выявления пациентов с СГХС не проводилось, остаются неисследованными этнические особенности данного заболевания, что требует дальнейшего исследования.

Литература

1. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения / Ю.А. Карпов, В.В. Кухарчук, С.А. Бойцов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. 2015;2(19):5-16.

Consensus statement of the russian national atherosclerosis society (rnas) familial hypercholesterolemia in russia: outstanding issues in diagnosis and management / Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A. [et al.] // Atherosclerosis and dyslipidemia. 2015;2(19):5-16.

2. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников / А.Н. Мешков, А.И. Ершова, С.А. Шальнова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020.16(1):24-32.

Cross-sectional study to estimate the prevalence of familial hypercholesterolemia in selected regions of the russian federation: relevance, design of the study and initial characteristics of the participants / Meshkov A.N., Ershova A.I., Shalnova S.A. [et al.] // Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2020.16(1):24-32. DOI 10.20996/1819-6446-2020-02-17.

3. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) / М.В. Ежов, С.А. Близнюк, Н.А. Тмоян [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):7–13.

Register Of Patients With Familial Hypercholesterolemia And Patients Of Very High Cardiovascular Risk With Lipid-Lowering Therapy Underperformance (Renessans) / Yezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A. [et al.] // Russian Journal of Cardiology 2019;24 (5):7–13. DOI 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13

4. Рожкова Т.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в амбулаторной практике / Т.А. Рожкова, М.Ю. Зубарева // Евразийский кардиологический журнал. 2016, №3:74-75.

Rozhkova T. A. Identification of patients with familial hypercholesterolemia in outpatient practice / T. A. Rozhkova, M. Yu. Zubareva // Eurasian Journal of Cardiology. 2016, No.3:74-75.

5. Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно- сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС / У.В. Чубыкина, М.В. Ежов, Д.В. Дупляков [и др.] // Кардиологический вестник. 2020,3(15): 27-36.

Cardiovascular events and effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk: 3-year follow-up of the renaissance registry / Chubykina U.V., Ezhov M.V., Duplyakov D.V. [et all.] // Russian Cardiology Bulletin. 2020,3(15): 27-36. DOI 10.36396/MS.2020.16.3.004.

6. Эпидемиология и особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии в российской популяции / А.А. Хрипунова, О.И. Боева, А.Р. Джанибекова [и др.] // Терапия. 2020. 5(39):147-156. Epidemiology And Diagnostics Of Familial Hypercholesterolemia In The Russian Population / Khripunova A.A., Boeva O.I., Dzhanibekova A.R. [et al.] // Therapy. 2020. 5(39):147-156. DOI 10.18565/therapy.2020.5.147-156.

7. Marta Futema. Genetic testing for familial hypercholesterolemia—past, present and future / Marta Futema, Alison Taylor-Beadling, Maggie Williams, Steve E. Humphries, Journal of lipid research. 2021; 62-100139: https://www.jlr.org/article/S0022-2275(21)00121-8/fulltext

8. Nordestgaard B.G. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society / Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. [et al.] // Eur Heart J. 2017; 34(45): 3478-90a. DOI: 10.1093/eurheartj/eht273

9. Mach F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / Mach F, Baigent C, Catapano AL [et al.] //ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. 2020; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/ eurheartj/ehz455. https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(19)31459-5/fulltext

10. О долгосрочном плане NHS URL: https://www.longtermplan.nhs.uk / On the long-term plan NHS URL: https://www.longtermplan.nhs.uk/ (reference date: 30.07.2022).

Ф.М. Терютин, В.Г. Пшенникова, Г.П. Романов,
А.В. Соловьев, Л.А. Кларов, Н.А. Лебедева, Н.А. Барашков

АНАЛИЗ ПОРОГОВ СЛУХА У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА, СВЯЗАННЫМИ С МУТАЦИЯМИ ГЕНА *GJB2* (Cx26) В БУРЯТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.10

УДК 575.224.29; 616.28-008

Нами в Республике Бурятия проведен анализ состояния слуха у 26 пациентов с нарушением слуха, у которых были выявлены биаллельные мутации гена *GJB2* (Cx26). Генотип-фенотипические сопоставления показали, что при всех 7 *GJB2*-генотипах: c.[35delG];[35delG]; c.[-23+1G>A];[35delG]; c.[-23+1G>A];[-23+1G>A]; c.[-23+1G>A];[516G>C]; c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; c.[35delC];[299_300delAT]; c.[235delC];[235delC] выявляются врожденная (выявленная до 1 года), симметричная, сенсоневральная формы потери слуха, вариабельные по тяжести как между различными *GJB2*-генотипами, так и внутри одного *GJB2*-генотипа. На основе медианных порогов слышимости в РДЧ$_{0.5,1.0,2.0,4.0кГц}$ были выделены три фенотипа - «мягкий», «средний» и «тяжелый». В результате генотип-фенотипического сопоставления *GJB2*-генотипы c.[-23+1G>A];[-23+1G>A] и c.[-23+1G>A];[516G>C] были отнесены к генотипам со «средней» (медиана 66.875 дБ и 64.375 дБ соответственно), а остальные - c.[35delG];[35delG]; c.[-23+1G>A];[35delG]; c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; c.[35delC];[299_300delAT]; c.[235delC];[235delC] – к генотипам с «тяжелой» формой фенотипического эффекта. Генотипов с «мягким» фенотипическим эффектом не выявлено. При этом пороги слышимости у *GJB2*-генотипов со «средней» формой фенотипического эффекта были достоверно лучше, чем в референсной группе с *GJB2*-генотипом c.[35delG];[35delG].

Ключевые слова: глухота, ген *GJB2*, генотип-фенотипический анализ, степень потери слуха, Республика Бурятия

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., лаб., **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильеви** – к.б.н., н.с., **КЛАРОВ Леонид Александрович** – м.н.с., **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., **ЛЕБЕДЕВА Наталья Афанасьевна** – к.м.н., доцент ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральн. ун-т им. М.К. Аммосова».

In this work, the hearing analysis of 26 patients with hearing impairment, who had biallelic mutations of the *GJB2* gene (Sh26) was carried out in the Republic of Buryatia. Genotype-phenotypic comparisons showed that for all 7 *GJB2* genotypes: c.[35delG];[35delG]; c.[-23+1G>A];[35delG]; c.[-23+1G>A];[-23+1G>A]; c.[-23+1G>A];[516G>C]; c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; c.[35delC];[299_300delAT]; c.[235delC];[235delC] congenital (detected before one year – 76.0%), symmetrical (84.6%), sensorineural (100.0%) form of hearing loss are detected, variable in severity both between different *GJB2* genotypes and within the same *GJB2* genotype (grade III in 9.6%, grade IV in 17.3%, deafness in 73.1%). Based on the median hearing thresholds PTA$_{0.5,1.0,2.0,4.0\ kHz}$, three phenotypes were identified - "mild phenotype", "medium phenotype" and "severe phenotype". We conducted a genotype-phenotypic comparison, as a result of which *GJB2*-genotypes c.[-23+1G>A];[-23+1G>A] and c.[-23+1G>A];[516G>C] were assigned to genotypes with “average” (median 66.875 dB and 64.375 dB, respectively), and the remaining *GJB2*-genotypes: c.[35delG];[35delG]; c.[-23+1G>A];[35delG]; c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; c.[35delC];[299_300delAT]; c.[235delC];[235delC] - to genotypes with a "severe" form of the

phenotypic effect. No genotypes with a "mild" phenotypic effect have been identified. At the same time, the hearing thresholds for *GJB2* genotypes with the "average" form of the phenotypic effect (c.[-23+1G>A(;)-23+1G>A] and c.[-23+1G>A(;)516G>C]) were significantly better (p=0.02268) than in the reference group with *GJB2* genotype c.[35delG];[35delG].

Keywords: deafness, *GJB2* gene, genotype-phenotypic analysis, degree of hearing loss, Republic of Buryatia.

Введение. Известно, что до 50% случаев врожденной глухоты имеют наследственную этиологию [10]. При этом генетические причины чрезвычайно разнообразны, но доля мутаций в гене *GJB2* (13q11-q12), кодирующем белок межклеточных щелевых контактов - коннексин 26 (26 кДа) [8], существенна и в среднем составляет около 17,3% [5]. С пониманием этиологии и патогенеза аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа стали актуальны исследования, направленные на генотип-фенотипические сопоставления нарушений слуха у пациентов в зависимости от характера мутационных повреждений в гене *GJB2*. При этом из всех известных мутаций гена *GJB2* генотип-фенотипические исследования в основном касались наиболее частой для Европы мутации c.35delG в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии с другими более редкими патогенными вариантами гена *GJB2*, а также распространенных в Азии мутаций c.235delC и p.Val37Ile [3, 6, 9, 15]. В этих исследованиях были выявлены *GJB2*-генотипы, при которых отмечался сравнительно «мягкий» фенотип. Так, потеря слуха у пациентов с генотипами: p.[Val37Ile];[Val37Ile] (медиана РДЧ 27дБ), p.[Met34Thr];[Met34Thr] (медиана РДЧ 30дБ) и p[Met34Thr];[Val-37Ile] (медиана РДЧ 23дБ) была достоверно меньше, чем у пациентов с более «тяжелыми» генотипами – c.[35delG];[35delG] (медиана РДЧ 102дБ), c.[35delG];[del(GJB6-D13S1830)] (медиана РДЧ 108дБ) (p<.0001) и c.[235delC];[235delC] (медиана РДЧ 100.68дБ) [6, 15]. В целом авторы пришли к выводу, что так называемые транскейтинг-мутации (делеции, нонсенс-мутации) приводят к большей потере слуха, чем нетранскейтинг-мутации (миссенс-мутации) [9]. Генотип-фенотипические сопоставления также были проведены в отношении гомозиготного *GJB2*-генотипа c.[-23+1G>A];[-23+1G>A] среди глухих пациентов в Якутии [1].

В 2021 г. были проведены исследования, направленные на диагностику наследственной несиндромальной потери слуха в Республике Бурятия (Восточная Сибирь). С помощью прямого секвенирования были определены спектр и частота мутаций гена *GJB2* у 165 индивидов с нарушениями слуха. В исследованной выборке было обнаружено 13 известных аллельных вариантов гена *GJB2* (c.-254C>T, c.-49G>A, c.-23+1G>A, c.35delG, c.79G>A, c.101T>C, c.109G>A, c.235delC, c.299_300delAT, c.327_328delinsA, c.341A>G, c.457G>A и c.516G>C). В целом вклад биаллельных мутаций гена *GJB2* в этиологию потери слуха в общей выборке пациентов в Бурятии составил 15,8% (26/165). [2]. Следуя общим тенденциям генотип-фенотипических сопоставлений, **целью** настоящего исследования мы определили анализ порогов слуха у индивидов с биаллельными мутациями гена *GJB2* в Бурятии.

Материал и методы исследования. Материалом для научно-исследовательской работы стали 165 инвалидов по слуху в Республике Бурятия.

Предусмотренные рамками работы обследования у врача сурдолога-оториноларинголога проводились с информированного добровольного согласия участников или их родителей. Данная научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «ЯНЦ КМП» (г. Якутск, протокол №16 от 16 апреля 2009 г.).

Были проведены осмотр лор-органов, аудиометрия, забор крови из локтевой вены для молекулярно-генетического анализа.

Пороговая тональная аудиометрия выполнена при помощи тимпанометра-аудиометра «AA222» («Interacoustics», Дания) по воздушному проведению на частотах 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 и 8,0 кГц и по костному проведению на частотах 0,25; 0,5; 1,0 и 4,0 кГц шагом 5,0 дБ.

Образцы (n=165) геномной ДНК были экстрагированы из лейкоцитов. Амплификацию фрагментов гена *GJB2*, включающих экзоны 1 и 2 гена *GJB2* с фланкирующими областями, проводили с помощью ПЦР на термоциклере MJ Mini («Bio-Rad»), с использованием последовательности праймеров, описанных ранее [7, 11, 13]. Определение первичной нуклеотидной последовательности осуществляли на капиллярном секвенаторе ABI Prism 3130XL Genetic Analyser («Applied Biosystems», USA) (ЦКП «Геномика», Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск). Определение вариантов последовательности производилось сопоставлением с референсными последовательностями гена *GJB2* M86849.2 и U43932.1 («GenBank») при помощи программы Chromas.

Из 165 обследованных глухих пациентов с нарушениями слуха у 26 чел. были обнаружены биаллельные мутации гена *GJB2* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Среди них было выявлено 7 различных патологических *GJB2*-генотип**ов**: c.[35delG];[35delG] (всего 16 индивидов, русские, из которых 9 мужчин, 7 женщин в возрасте от 32 до 76 лет, средний возраст 55 лет ± 12,25), c.[-23+1G>A];[35delG] (всего 5 индивидов, русские, из которых 2 мужчин, 3 женщины в возрасте от 19 до 59 лет, средний возраст 47 лет ± 17,33), c.[-23+1G>A];[-23+1G>A] (1 бурятка, 58 лет), c.[-23+1G>A];[516G>C] (1 бурятка, 46 лет), c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA] (1 бурят, 47 лет), c.[35delC];[299_300delAT] (1 русская, 65 лет), c.[235delC];[235delC] (1 бурятка, 39 лет). Этническую принадлежность выясняли с помощью анкеты-опросника (до третьего поколения включительно). Для сравнения порогов слуха в качестве референсной группы были выбраны индивиды с *GJB2*-генотипом c.[35delG];[35delG] как самым многочисленным (n=16) и хорошо изученным.

Аудиологический анализ. Аудиограммы, имеющие обрыв, были нормализованы путем внесения максимальных показателей (120,0 дБ) в местах отсутствия ответа пациента согласно рекомендациям международного бюро аудиофонологов (www.biap.org.). 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 $РДЧ_{0.5,1.0,2.0,4.0\ кГц}$. Потерю слуха считали асимметричной при межушной разнице порогов слышимости в $РДЧ_{0.5,1.0,2.0,4.0}$ кГц более 15,0 дБ. Степень потери слуха оценивали по среднему порогу слышимости в $РДЧ_{0.5,1.0,2.0,4.0\ кГц}$ по классификации, принятой ВОЗ: I сте-

пень – 26,0-40,0 дБ, II – 41,0-55,0 дБ, III – 56,0-70,0 дБ, IV степень – 71,0-90,0 дБ, глухота – >91,0 дБ. Фенотипы с I-II степенью потери слуха мы отнесли к «мягкой», с III-IV степенью потери слуха – к «средней», и глухотой – к «тяжелой» форме фенотипа. Для детального аудиологического анализа использовано не количество людей, а количество ушей (26 пациентов = 52 уха), т.к. функциональные способности парных органов у человека могут быть разными и патологический эффект генотипа может быть выражен по-разному.

Статистический анализ. При статистической обработке использовано программное обеспечение StatPlus (2021 «AnalystSoft Inc.»). Медианные пороги слуха шести *GJB2*-генотипов были сравнены попарно с референсной группой генотипа c.[35delG];[35delG] по U-критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. В настоящей работе из 165 участников с нарушением слуха нами были отобраны аудиологические данные 26 индивидов с биаллельными мутациями гена *GJB2* (Cx26) в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Среди выявленных 26 пациентов обнаружено семь различных *GJB2*-генотипов: c.[35delG];[35delG], c.[-23+1G>A];[35delG], c.[235delC];[235delC], c.[-23+1G>A];[-23+1G>A], c.[-23+1G>A];[516G>C], c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA], c.[35delC];[299_300delAT].

Сроки выявления нарушения слуха у индивидов с биаллельными мутациями гена GJB2. Предполагая, что тяжелая потеря слуха после рождения будет опознана раньше, чем при менее выраженной потере слуха, мы провели опрос о возрасте установления диагноза тугоухости. Этот критерий может помочь выявить вариабельность фенотипа при различных *GJB2*-генотипах и даже внутри одного *GJB2*-генотипа. В результате выявлено, что у подавляющего большинства *GJB2*-позитивных пациентов было преимущественно раннее выявление потери слуха (до 1 года жизни включительно) - 76,0% (ДИ 57,7%-88,9%), позднее выявление (после 1 года) было зарегистрировано у 23,0% (ДИ 11,0%-42,3%) ($p<0,05$) (табл. 1).

При генотипах c.[-23+1G>A];[35delG], c.[-23+1G>A];[-23+1G>A], c.[-23+1G>A];[516G>C], c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA], c.[35delC];[299_300delAT] (n=5) тугоухость была выявлена до 1 года. Позднее выявление нарушений слуха (в 6 лет) было зарегистрировано в 1 случае при генотипе c.[235delC];[235delC]. Наиболее вариабельным по срокам выявления нарушений слуха оказался наиболее многочисленный генотип c.[35delG];[35delG] (n=16). Так, у 11 пациентов с данным генотипом тугоухость была выявлена до 1 года, у 5 пациентов - в 2 и 3 года, и в одном случае в 6 лет. Интересно отметить, что при генотипе c.[-23+1G>A];[35delG] достоверно чаще регистрировалось раннее (до 1 года 100,0%, ДИ 54,1-99,6%), чем позднее выявление тугоухости (0%, ДИ 0,43-45,9%) (табл. 1). Исходя из того, что все пациенты с биаллельными мутациями гена *GJB2* были рождены до введения аудиологического скрининга новорожденных и детей первого года жизни, можно предположить, что большинство наблюдаемых *GJB2*-генотипов приводят к преимущественно тяжелой и, соответственно, рано выявляемой потере слуха.

Данные аудиометрии у индивидов с патологическим GJB2-генотипом. Результаты тональной пороговой аудиометрии показали, что при всех выявленных *GJB2*-генотипах (100%) регистрируется сенсоневральный тип потери слуха (n=26 индивидов, 52 уха). При этом у большинства в выборке (n=22; 84,6%) потеря слуха была симметрична. Исключение составили четыре индивида с разными *GJB2*-генотипами (15,4%), у которых при отсутствии видимой отологической проблемы были зафиксированы ассиметричные пороги слуха. У данных пациентов ме-

Таблица 1

Сроки выявления нарушения слуха среди GJB2-позитивных пациентов

GJB2-генотип	Кол-во пациентов	Возраст выявления нарушения слуха	Кол-во пациентов	Раннее выявление, до 1 года, %(%)	Позднее выявление, после 1 года, %(%)
c.[35delG];[35delG]	16	до 1 года	11	11 68,7 (44,0-85,8)	5 31,3 (14,2-56,0)
		в 2 года	1		
		в 3 года	3		
		в 6 лет	1		
c.[-23+1G>A];[35delG]	5	до 1 года	5	**5** **100 (54,1-99,6)**	**0** **0 (0,43-45,9)**
c.[-23+1G>A];[-23+1G>A]	1	до 1 года	1	1 100 (58,0-98,7)	0 0 (0,13-84,2)
c.[-23+1G>A];[516G>C]	1	до 1 года	1	1 100 (58,0-98,7)	0 0 (0,13-84,2)
c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]	1	до 1 года	1	1 100 (58,0-98,7)	0 0 (0,13-84,2)
c.[35delC];[299_300delAT]	1	до 1 года	1	1 100 (58,0-98,7)	0 0 (0,13-84,2)
c.[235delC];[235delC]	1	в 6 лет	1	0 0 (0,13-84,2)	1 100 (58,0-98,7)
Всего 7 *GJB2*-генотипов	Всего 26 пациентов (ДИ)			**20** **76 (57,7- 88,9)**	**6** **23 (11,0-42,3)**

Примечание. n - количество пациентов, ДИ - доверительные интервалы ($p<0.05$). Статистически достоверные отличия выделены жирным шрифтом.

Таблица 2

Тяжесть потери слуха и форма фенотипа при различных GJB2-генотипах

GJB2-генотип	Степень потери слуха	Медиана порогов слышимости в РДЧ$_{0.5,1.0,2.0,4.0\ кГц}$, дБ	U-критерий Манна-Уитни *p*	Форма фенотипа
c.[35delG];[35delG] (n=16, 32 уха)	IV (n=5) Глухота (n=27)	115,0	Референсная группа	Тяжелая
c.[-23+1G>A];[35delG] (n=5, 10 ушей)	IV (n=3) Глухота (n=7)	106,25	0,23097	Тяжелая
c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA] (n=1, 2 уха)	IV (n=1) Глухота (n=1)	96,875	0,23320	Тяжелая
c.[35delC];[299_300delAT] (n=1, 2 уха)	III (n=1) Глухота (n=1)	92,5	0,24774	Тяжелая
c.[235delC];[235delC] (n=1, 2 уха)	Глухота (n=2)	117,5	0,24372	Тяжелая
c.[-23+1G>A];[-23+1G>A] (n=1, 2 уха)	**III (n=2)**	**66,875**	**0,02268**	**Средняя**
c.[-23+1G>A];[516G>C] (n=1, 2 уха)	**III (n=2)**	**64,375**	**0,02268**	**Средняя**

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия ($p<0.05$).

жушная разница порогов слышимости колебалась от 36,6 дБ при генотипе c.[35delG];[35delG], 20,0 дБ при генотипе c.[-23+1G>A];[35delG], 31,5 дБ при генотипе c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA], до 45,0 дБ при генотипе c.[35delC];[299_300delAT]. В целом по выборке *GJB2*-позитивных пациентов потеря слуха варьировала от III степени до глухоты: сенсоневральная тугоухость III степени у 9,6% (n=5 ушей), сенсоневральная тугоухость IV степени у 17,3% (n=9 ушей), сенсоневральная глухота у 73,1% (n=38 ушей).

Для генотип-фенотипического сравнения между выявленными *GJB2*-генотипами референсным был выбран генотип c.[35delG];[35delG] как наиболее хорошо изученный в мире и наиболее частый в нашей выборке. В референсной группе пациентов медиана порога слышимости в РДЧ$_{0.5,1.0,2.0,4.0\ кГц}$ находилась на уровне 115,0 дБ. Проведенное сравнение медианных порогов слышимости в РДЧ$_{0.5,1.0,2.0,4.0\ кГц}$ референсной группы с другими выявленными *GJB2*-генотипами продемонстрировало сопоставимые пороги слышимости при *GJB2*-генотипах: c.[-23+1G>A];[35delG] (медиана 106,25 дБ), c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA] (медиана 96,875 дБ), c.[35delC];[299_300delAT] (медиана 92,5 дБ) и c.[235delC];[235delC] (медиана 117,5 дБ) ($p>0.05$). Медиана порогов слуха референсного и данных четырех *GJB2*-генотипов соответствовала потере слуха в степени глухота. В связи с этим данные генотипы c.[-23+1G>A];[35delG], c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA], c.[35delC];[299_300delAT], c.[235delC];[235delC], включая референсный c.[35delG];[35delG], были отнесены к генотипам с тяжелым фенотипическим эффектом (табл. 2).

Достоверно лучшие пороги слышимости по сравнению с референсным генотипом продемонстрировали два *GJB2*-генотипа: c.[-23+1G>A];[-23+1G>A] (медиана 66,875 дБ) и c.[-23+1G>A];[516G>C] (медиана 64,375 дБ) (p=0,02268) (табл. 2). Медианные пороги слуха данных двух *GJB2*-генотипов соответствовали III степени потери слуха. В результате мы отнесли эти два *GJB2*-генотипа c.[-23+1G>A];[-23+1G>A] и c.[-23+1G>A];[516G>C] к генотипам со «средней» формой фенотипического эффекта. В соответствии с полученными данными генотипов с «мягким» фенотипическим эффектом, соответствующих I-II степени потери слуха не выявлено.

Ранее было показано, что для пациентов с генотипом c.[35delG];[35delG] медиана в РДЧ$_{0.5,1.0,2.0kHz}$ была равна 102 дБ [9]. Вероятно, наблюдаемая разница (~ в 13 дБ) в глубине потери слуха нашего исследования с исследованием Snoeckx et al. [9] обусловлена разницей учитываемых частот. В исследованиях Snoeckx et al. [9] диапазон частот был ограничен тремя измеряемыми частотами (РДЧ$_{0.5,1.0,2.0kHz)}$, в то время как в нашем исследовании замеры были проведены по четырем частотам (РДЧ$_{0.5,1.0,2.0,4.0\ кГц}$). Кроме того, в этом многоцентровом исследовании было показано, что при мутации c.-23+1G>A в компаунде с мутацией c.35delG [9] регистрируется значительно более «мягкий» фенотип. В настоящей работе показано, что мутация c.-23+1G>A в гомозиготном состоянии (медиана 66,875 дБ) и в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутацией c.516G>C (медиана 64,375 дБ) также имеет достоверно (p=0,02268) меньшую потерю слуха (средний по тяжести фенотип) по сравнению с фенотипически более «тяжелым» референсным генотипом c.[35delG];[35delG] (медиана 115,0 дБ) (табл. 2). Однако следует отметить, что ранее на более масштабной выборке пациентов с генотипом c.[-23+1G>A];[-23+1G>A], при медиане в 85.41 дБ (что соответствует IV степени потери слуха) была показана широкая индивидуальная вариабельность порогов слышимости, варьирующая от легкой степени потери слуха до глухоты [1].

Выводы

Таким образом, анализ состояния слуха у индивидов с мутациями гена *GJB2* (Cx26) в Бурятии выявил следующее:

1. Все 7 наблюдаемых *GJB2*-генотипов: c.[35delG];[35delG]; c.[-23+1G>A];[35delG]; c.[-23+1G>A];[-23+1G>A]; c.[-23+1G>A];[516G>C]; c.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; c.[35delC];[299_300delAT]; c.[235delC];[235delC] характеризуются врожденной (выявленной до 1 года – 76,0%), симметричной (84,6%), сенсоневральной (100%) потерей слуха, вариабельной по тяжести как между различными *GJB2*-генотипами, так и внутри одного *GJB2*-генотипа (III степень у 9,6%, IV у 17,3, глухота у 73,1%).

2. На основе медианных порогов слышимости в РДЧ$_{0.5,1.0,2.0,4.0кГц}$ два *GJB2*-генотипа c.[-23+1G>A];[-23+1G>A] и c.[-23+1G>A];[516G>C] были отнесены к генотипам со

«средней» формой (медиана 66,875 дБ и 64,375 дБ соответственно), а остальные 5 генотипов с.[35delG]; [35delG]; с.[-23+1G>A];[35delG]; с.[-23+1G>A];[327_328delGGinsA]; с.[35delC];[299_300delAT]; с.[235delC];[235delC] – к генотипам с «тяжелой» формой фенотипического эффекта.

3. Медианные пороги слышимости в РДЧ$_{0.5,1.0,2.0,4.0кГц}$ у *GJB2*-генотипов со «средней» формой фенотипического эффекта (с.[-23+1G>A];[-23+1G>A] и с.[-23+1G>A];[516G>C]) были достоверно лучше (p=0,02268), чем в референсной группе с *GJB2*-генотипом с.[35delG];[35delG].

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ (№20-015-00328_А).

Литература

1. Аудиологический анализ у пациентов с потерей слуха, гомозиготных по мутации с.-23+1G>A гена *GJB2* в Якутии / Ф.М. Терютин, Н.А. Барашков, Н.Л. Кунельская [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81. – №. 1. – С. 19-24. doi:10.17116/otorino201681119-24

Audiological analysis in patients with hearing loss homozygous for the c.-23+1G>A mutation of the *GJB2* gene in Yakutia / F.M. Teryutin, N.A. Barashkov, N.L. Kunelskaya [and others] // Bulletin of Otorhinolaryngology. - 2016. - T. 81. - No. 1. - P. 19-24. doi:10.17116/otorino201681119-24

2. Спектр и частота мутаций гена GJB2 (Cx26) у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия / В.Г. Пшенникова, А.М. Чердонова, Ф.М. Терютин [и др.] // Медицинская генетика. - 2021;20(7):26-36. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.07.26-36

Spectrum and frequency of mutations in the GJB2 (Cx26) gene in patients with hearing impairment in the Republic of Buryatia / V.G. Pshennikova, A.M. Cherdonova, F.M. Teryutin [et al.] // Medical genetics. - 2021;20(7):26-36. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.07.26-36

3. A genotype-phenotype correlation for *GJB2* (connexin 26) deafness. / K. Cryns, E. Orzan, A. Murgia [et al.] // Journal of Medical Genetics. - 2004 4;41(3):147-154. doi: 10.1136/jmg.2003.013896.

4. 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]. // Journal of Human Genetics. - 2011;56(9):631-639. doi: 10.1038/jhg.2011.72.

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

6. Clinical features of patients with GJB2 (connexin 26) mutations: severity of hearing loss is correlated with genotypes and protein expression patterns. / T. Oguchi, A. Ohtsuka, S. Hashimoto [et al]. // J Hum Genet. - 2005;50(2):76-83. doi: 10.1007/s10038-004-0223-7.

7. Connexin 26 mutations in hereditary non- syndromic sensorineural deafness. / D.P. Kelsell, J. Dunlop, H.P Stevens [et al.] // Nature. 1997;387(6628):80-83. doi: 10.1038/387080a0.

8. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis / T. Kikuchi, R. Kimura, D. Paul. [et al] // Anatomy and Embryology. 1995. № 2 (191). doi: 10.3109/00016489409126097.

9. GJB2 Mutations and Degree of Hearing Loss: A Multicenter Study / R.L. Snoeckx, P.L.M. Huygen, D. Feldmann [et al.] // Am J Hum Genet. - 2005 Dec; 77(6): 945–957. Published online 2005 Oct 19. doi: 10.1086/497996

10. Morton P.C. Newborn Hearing Screening - A Silent Revolution / P.C. Morton, W.E. Nance // New England Journal of Medicine. - 2006. № 20 (354). P. 2151–2164. doi: 10.1056/NEJMra050700.

11. 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.] // The American Journal of Human Genetics. - 1998;62(4):792-799. doi: 10.1086/301807.

12. Phenotypic variability of patients homozygous for the GJB2 mutation 35delG cannot be explained by the influence of one major modifier gene / N. Hilgert, M.J. Huentelman, A.Q. Thorburn [et al.] // European Journal of Human Genetics. - 2008;17(4):517-524. doi:10.1038/ejhg.2008.201.

13. Sirmaci A. The c.IVS1+1G>A mutation in the *GJB2* gene is prevalent and large deletions involving the *GJB6* gene are not present in the Turkish population. /A. Sirmaci, D. Akcayoz-Duman, M. Tekin // Journal of Genetics. - 2006;85(3):213-216. doi: 10.1007/bf02935334.

14. Spectrum of *GJB2* mutations causing deafness in the British Bangladeshi population. / Y. Bajaj, T. Sirimanna, D.M. Albert [et al.] // Clinical Otolaryngology. - 2008;33(4):313-318. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01754.x.

15. Tsukada K. Deafness Gene Study Consortium. A large cohort study of *GJB2* mutation in Japanese hearing loss patients. / K. Tsukada, S. Nishio, S. Usami // Clinical Genetics. - 2010;78(5):464-470. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01407.x.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

Н.И. Павлова, А.А. Бочуров, А.В. Крылов, В.А. Алексеев

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.11

УДК: 575.176

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *HTR2A* И *5-HTT* С КУРЕНИЕМ У ЯКУТОВ

Целью нашего исследования являлось определить, связаны ли полиморфизмы rs6311 гена *HTR2A* и полиморфизмы 5HTTLPR и rs25531 гена *5-HTT* с курением в популяции якутов. Результаты исследования связи полиморфизма rs6311 гена *HTR2A* с курением показали, что в группе курящих аллель *A* встречался несколько чаще, чем в группе некурящих. Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма 5-HTTLPR гена *5-HTT* показал преобладание короткой аллели S и генотипа *SS* в обеих выборках. У курящих наблюдалась достоверно более высокая частота встречаемости аллеля риска L по сравнению с некурящими. При анализе объединенных в группы полиморфизмов 5-HTTLPR и rs25531 было установлено, что в выборке курящих частота аллеля L' была в четыре раза выше, чем в выборке некурящих. Анализ распределения сочетаний генотипов обоих исследованных генов выявил преобладание людей с сочетанием генотипов GG гена *HTR2A* и S'S' гена *5-HTT*, которое показало протективное действие к курению Достоверную связь с курением показало сочетание гетерозиготных генотипов AG гена *HTR2A* и L'S' гена *5-HTT*. В данном исследовании установлена достоверная связь полиморфизмов гена *5-HTT* с курением в популяции якутов. В связи с эквивалентной серотониновой экспрессией аллелей S и LG полиморфизмов 5HTTLPR и rs25531 более информативным является их обобщенный анализ.

Ключевые слова: никотиновая зависимость, курение, *5-HTT, HTR2A,* rs6311, 5HTTLPR, rs25531, популяция якутов

ЯНЦ комплексных медицинских проблем: **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **БОЧУРОВ Алексей Алексеевич** – м.н.с., **КРЫЛОВ Алексей Васильевич** – м.н.с.; магистрант Ин-та естествен. наук СВФУ им. М.К. Аммосова, **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с. Арктического медицин. центра.

The aim of our study was to determine whether the rs6311 polymorphisms of the *HTR2A* gene and the 5HTTLPR and rs25531 polymorphisms of the *5-HTT* gene are associated with smoking in the Yakut population. The results of the analysis of the relationship between the rs6311 polymorphism of the *HTR2A* gene and smoking showed that in the group of smokers, allele A was somewhat more common than in the group of non-smokers (OR - 1.138, 95% CI = [0.742-1.138]). The analysis of the distribution of alleles and genotypes of the 5-HTTLPR polymorphism of the *5-HTT* gene showed the predominance of the short S allele (74.8–89.4%) and the SS genotype (61.7–81.5%) in both samples. Smokers had a significantly ($p<0.05$) higher frequency of the risk allele L (OR -2.830, 95% CI= [1.674 -4.783]) compared to non-smokers.

When analyzing the 5-HTTLPR and rs25531 polymorphisms grouped into groups, it was found that the frequency of the L' allele was four times higher in the sample of smokers (p<0.001) than in the sample of non-smokers. An analysis of the distribution of combinations of genotypes of both studied genes showed a predominance of people with a combination of GG genotypes of the *HTR2A* gene and S'S' of the *5-HTT* gene, which showed a protective effect on smoking. A significant association with smoking was shown by the combination of heterozygous genotypes AG of the *HTR2A* gene and L'S' of the *5-HTT* gene. This study established a significant association of *5-HTT* gene polymorphisms with smoking in the Yakut population. In connection with the equivalent serotonin expression of the S and LG alleles, 5HTTLPR and rs25531 polymorphisms, it is more informative to carry out their generalized analysis.

Keywords: nicotine addiction, smoking, *5-HTT, HTR2A,* rs6311, 5HTTLPR, rs25531, Yakut population

Введение. Никотиновая зависимость – самое распространенное и тяжелое заболевание, входящее в группу заболеваний МКБ-10 F17 - «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ» [1]. Зависимость возникает на основе вступления никотина в реакцию с альфа-4-бетта-2-ацетилхолиновыми рецепторами мозга, что приводит к формированию устойчивой тяги к табаку, синдрому отмены, развивающемуся при прекращении курения, и целому ряду побочных эффектов.

Никотиновая зависимость тесно связана с психологическими и социальными факторами [2, 5, 6]. Индивидуальные различия в склонности к аддиктивному поведению, в том числе никотиновой зависимости, частично опосредованы генетическими факторами. Текущие оценки наследуемости всех основных аддиктивных расстройств варьируются от 40 до 80 % [3]. На долю генетических факторов никотиновой зависимости приходится от 50 до 75 % [9, 12].

Одним из эффектов никотина является изменение уровней серотонина, следовательно, гены, кодирующие рецепторы или транспортеры, участвующие в серотонинергических путях, являются потенциальными кандидатами в механизме никотиновой зависимости [18].

Ген *HTR2A* кодирует рецептор серотонина, который является ключевым в моноаминергической регуляции организма, определяющим биологические функции и поведение человека. Полиморфный вариант rs6311 (-1438 A>G) потенциально ассоциирован с нарушением эффективности посттранскрипционных процессов и считается фактором риска нервно-психических и когнитивных патологий [20]. Наличие аллеля А увеличивает транскрипционную активность гена, в нескольких исследованиях было установлено, что данный аллель ассоциирован с курением [13-16].

Полиморфная область 5-HTTLPR (rs4795541) является функциональным полиморфизмом инсерции/делеции из 44 пар оснований, в промоторной области гена транспортера серотонина - *5-HTT* [7]. Данный полиморфизм был идентифицирован двумя аллельными вариантами, длинной (*L* с 16 повторами) и короткой (*S* с 14 повторами) формами, которые влияют на эффективность транскрипции гена *5-HTT.* Полиморфизм rs25531 находится в пределах данного полиморфизма и приводит к двум вариантам аллеля *L* - LA с более высокой экспрессией и LG с более низкой экспрессией, что указывает на то, что 5-HTTLPR может быть функционально триаллельным, а не биаллельным [19]. Несмотря на большое количество ассоциативных исследований данного полиморфизма с никотиновой зависимостью, данные о том, какой аллельный вариант 5-HTTLPR способствует курению, неоднозначны [12].

Цель нашего исследования - определить, связаны ли полиморфизмы rs6311 гена *HTR2A* и полиморфизмы 5HTTLPR и rs25531 гена *5-HTT* с курением в популяции якутов.

Материал и методы исследования. Экспериментальную часть исследования проводили в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Материалом исследования являлись образцы ДНК 223 добровольцев из коллекции биоматериала популяций Республики Саха (Якутия) ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег.№USU_507512). В исследование были включены 56 женщин и 167 мужчин якутской национальности, без хронических заболеваний, из них 115 курящих и 108 некурящих, средний возраст составил 46±0,08**.** Все участники заполнили анкету, одобренную локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП, и добровольно подписали информированное согласие на проведение генетического исследования.

Для проведения молекулярно-генетического анализа образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови коммерческим набором для выделения ДНК Newteryx (г. Якутск, Россия).

Исследование полиморфизмов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) (табл. 1).

Таблица 1

Условия проведения ПЦР-ПДРФ анализа

Полиморфизм	Структура праймеров	Размер продукта	Условия отжига	Фермент рестрикции	Интерпретация
rs6311	F:AACCAACTTATTTCCTACCAC R:AAGCTGCAAGGTAGCAACAGC	469 п.н.	57°C	*Msp* I	Генотип *AA* – 469 п.н.; Генотип *GG* – 243+226 п.н.; Генотип *AG* - 469, 243+226 п.н.
5-HTTLPR	F:GAGGGACTGAGCTGGACAACCCAC R:GGCGTTGCCGCTCTGAATGC	486 п.н., 529 п.н	62°C	-	Аллель *S* - 486 п.н., Аллель *L* - 529 п.н
rs25531				*Msp* I	Генотип *LA* -125+62+343 п.н.; Генотип *LG* - 125+62+ 174+167 п.н. Генотип *SA* - 125+62+ 299 п.н.

Примечание. п.н. – пар нуклеотидов.

Статистический анализ полученных результатов исследования был проведен с помощью программ Office Microsoft Excel 2010, Statistica 8.0. Частоту rs6311, 5-HTTLPR и rs25531 определяли путем прямого подсчета.

При анализе сопряженности частоты неблагоприятного аллеля с курением использовали четырехпольную таблицу сопряженности и критерий χ-квадрат с поправкой Йейтса. Для расчета отношения шансов использовали формулу $OR = \frac{A*D}{B*C}$, где *OR* – отношение шансов; *A, B, C, D* – количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности. Для оценки значимости отношения шансов рассчитывались границы 95%-ного доверительного интервала (95 % CI). Результаты считались значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *HTR2A* (rs6311) в группе курящих и некурящих не выявил достоверных отличий, в обеих группах преобладал аллель *G* и гомозиготный генотип *GG* (табл. 2).

Результаты анализа связи полиморфизма rs6311 гена *HTR2A* с курением показали, что в группе курящих аллель *A* встречался несколько чаще, чем в группе некурящих (OR - 1,138; 95 % CI= [0,742-1,138]), однако значимость различий была недостоверной (p=0,628) и доверительный интервал показал широкий диапазон.

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма 5-HTTLPR гена *5-HTT* показал преобладание короткой аллели *S* (74,8–89,4%) и генотипа *SS* (61,7-81,5%) в обеих выборках (табл. 3).

У курящих наблюдалась достоверно (p<0,05) более высокая частота встречаемости аллеля риска *L* (OR -2,830; 95 % CI= [1,674 -4,783]) по сравнению с некурящими.

В связи с эквивалентной серотониновой экспрессией аллелей *S* и *LG*, полиморфизмов 5HTTLPR и rs25531 и более точного анализа связи с курением генотипы *LGLG*, *LGS* и *SS* были объединены в группу генотип *S'S'*. Генотип *LALA* в генотип *L'L'*, а генотипы *LALG* и *LAS* в группу *L'S'* (табл. 4).

При анализе объединенных в группы полиморфизмов 5-HTTLPR и rs25531 было установлено, что в выборке курящих частота аллеля *L'* (p<0,001) в четыре раза была выше, чем в выборке некурящих (OR -4,844; 95 % CI= [2,503-9,372]).

Для исследования связи обоих ге-

Таблица 2

Расчет отношения шансов полиморфизма rs6311 гена *HTR2A* с курением

Генотип и аллель	Курящие n (%)	Некурящие n (%)	X^2	OR (95 % CI)	p-значение
Генотип *AA*	4 (3,5)	4 (3,7)	0,650	1,138 (0,742-1,746)	0,723
Генотип *AG*	53 (46,1)	44 (40,7)			
Генотип *GG*	58 (50,4)	60 (55,6)			
Аллель *A*	26,5 ± 0,029	24,1 ± 0,029	0,235		0,628
Аллель *G*	73,5 ± 0,029	75,9 ± 0,029			

Примечание. В табл. 2-5: n – количество. Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса, OR– отношение шансов, CI – доверительный интервал.

Таблица 3

Расчет отношения шансов биаллельного полиморфизма 5-HTTLPR с курением

Генотип и аллель	Курящие n (%)	Некурящие n (%)	X^2	OR (95 % CI)	p-значение
Генотип *LL*	14 (12,2)	3 (2,8)	12,323	2,830 (1,674-4,783)	0,002
Генотип *SL*	30 (26,1)	17 (15,7)			
Генотип *SS*	71 (61,7)	88 (81,5)			
Аллель *L*	25,2 ± 2,863	10,6± 2,099	14,943		0,000
Аллель *S*	74,8 ± 2,863	89,4± 2,099			

Таблица 4

Расчет отношения шансов объединенных в группы полиморфизмов 5-HTTLPR и rs25531 с курением

Генотип и аллель	Курящие n (%)	Некурящие n (%)	X^2	OR	p-значение
Генотип *L'L'*	11 (9,6)	1 (0,9)	20,204	4,844 (2,503-9,372)	0,000
Генотип *L'S'*	29 (25,2)	10 (9,3)			
Генотип *S'S'*	75 (65,2)	97 (89,8)			
Аллель *L'*	22,2 ± 2,739	5,6 ± 1,559	24,009		0,000
Аллель *S'*	77,8 ± 2,739	94,4 ± 1,559			

Таблица 5

Распределение сочетания генотипов гена *HTR2A* и гена *5-HTT* с расчетом отношения шансов к курению

HTR2A	*5-HTT*	Курящие n (%)	Некурящие n (%)	X^2	OR	p-значение
AA	*L'L'*	2 (1,7)	0 (0,0)	0,444	-	0,506
AA	*L'S'*	1 (0,9)	0 (0,0)	0,001	-	0,975
AA	*S'S'*	1 (0,9)	4 (3,7)	0,953	0,228 (0,025-2,074)	0,33
AG	*L'L'*	3 (2,6)	0 (0,0)	1,228	-	0,268
AG	*L'S'*	13 (11,3)	1 (0,9)	8,508	**13,637 (1,752-106,144)**	0,004
AG	*S'S'*	37 (32,2)	43 (39,8)	1,101	0,717 (0,414-1,242)	0,295
GG	*L'L'*	6 (5,2)	1 (0,9)	2,11	5,890 (0,697-49,750)	0,147
GG	*L'S'*	15 (13,0)	9 (8,3)	0,843	1,650 (0,690-3,946)	0,359
GG	*S'S'*	37 (32,2)	50 (46,3)	4,094	**0,550 (0,319-0,948)**	0,044

нов (*HTR2A* и *5-HTT*) с курением, в выборках курящих и некурящих, были проанализированы различные сочетания генотипов (табл. 5).

Анализ распределения сочетаний генотипов выявил преобладание людей с сочетанием генотипов *GG* гена *HTR2A* и *S'S'* гена *5-HTT*, которое показало протективное действие к курению (OR - 0,550; 95 % CI= [0,319-0,948]). Достоверную связь с курением показало сочетание гетерозиготных генотипов AG гена *HTR2A* и *L'S'* гена *5-HTT* (OR -13,637; 95 % CI= [1,752-106,144]).

В связи с различной частотой встречаемости исследованных полиморфизмов в различных этнических выборках мы не можем статистически достоверно утверждать, что обнаруженная нами связь данных полиморфизмов и курения подходит для всех людей. Данный пилотный эксперимент позволяет сделать лишь небольшие выводы по изучению вышеназванных генов в популяции якутов. Так, полученные нами результаты согласуются с исследованиями Lerman C. и соавт.и Ishikawa H. и соавт., которые также обнаружили протективное действие аллеля *S* к курению [10, 11]. В исследованиях Sieminska A. и др (2008) среди польского населения, не обнаружили связи полиморфизма 5-HTTLPR с курением [17]. Многие исследователи изучали данный полиморфизм с аддиктивным поведением и в работах Stefan Bleich и др (2007) обнаружили связь аллеля *L* – с обсессивно-компульсивным влечением к алкоголю [4]. В исследовании Gerra G и др (2005) частота короткого генотипа *S* была выше у курящих, чем у не курящих подростков [8].

Заключение. В данном исследовании установлена достоверная связь полиморфизмов гена *5-HTT* с курением в популяции якутов. В связи с эквивалентной серотониновой экспрессии аллелей *S* и *LG*, полиморфизмов 5HTTLPR и rs25531 более информативно проводить их обобщенный анализ. Для полиморфизма rs6311 гена *HTR2A* статистически достоверной связи с курением не было обнаружено, вероятно, из-за того, что частота аллеля A имеет относительно редкую встречаемость, которую необходимо принимать во внимание и, возможно, требуется более поздняя валидация популяции. Несмотря на обнаружение связи между полиморфизмами гена *5-HTT* и курения, требуются дополнительные исследования в аналогичных популяциях, но с более крупными размерами выборки для дальнейшего изучения взаимодействия с другими генами кандидатами и аддиктивного поведения.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения (1995). МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр: Т.1, ч. 2. [Электронный ресурс] / ВОЗ. – Электрон. текстовые дан. – Режим доступа: https://apps.who.int/iris/handle/10665/87721

World Health Organization. (1995). ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision: Volume 1: Part 2. [Electronic resource]. World Health Organization.https://apps.who.int/iris/handle/10665/87721

2. Губин Д.Г. Методы оценки табачной зависимости. / Губин Д.Г., Калягин А.Н. // Сибирский медицинский журнал. – 2011 – № 8 – С. 121-124

Gubin D.G. Methods for assessing tobacco dependence/ Gubin D.G., Kalyagin A.N. // Siberian Medical Journal. - 2011;8:121-124

3. Жариков К.М. Генетическая зависимость к никотину и алкоголю / Жариков К.М., Аметова Э.И., Нафиков А.В., Астафьев Б.В. // Бюлл. медицинских интернет-конференций. - 2019. - № 6 (9) – С. 259

Zharikov K.M., Ametova E.I., Nafikov A.V., Astafiev B.V. Genetic addiction to nicotine and alcohol. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2019;6(9):259

4. Bleich S. Association of the long allele of the 5-HTTLPR polymorphism with compulsive craving in alcohol dependence / Bleich S., Bönsch D., Rauh J., Bayerlein K., Fiszer R., Frieling H., Hillemacher T. // Alcohol and Alcoholism. – 2007 – No. 6 (42) – P. 509–512

5. Bretelera M.H.M. Compulsive smoking: the development of a Rasch homogeneous scale of nicotine dependence / Bretelera M.H.M., Hilberinkb S.R., Zeemanc G., Lammersa S.M.M. // Addictive Behaviors. – 2004 – № 1 (29) – P.199-205

6. Chasson G.S. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and symptoms with nicotine dependence: Observational epidemiologic evidence from US-representative and psychiatric outpatient population-based samples. / Chasson G.S., Cho J., Zimmerman M., Leventhal A.M. // Journal of Psychiatric Research. – 2022 – No. 146 – P. 156-162

7. David S.P. The serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and treatment response to nicotine patch: follow-up of a randomized controlled trial. / David S.P., Munafo M.R., Murphy M.F., Walton R.T., Johnstone E.C. // Nicotine Tob Res. – 2007 – No. 2 (9) – P. 225-31.

8. Gerra G. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with smoking behavior among adolescents / Gerra G, Garofano L, Zaimovic A, Moi G, Branchi B, Bussandri M, Brambilla F, Donnini C. // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. – 2005 - No. 1 (135B) – P. 73-78

9. Goldman D. The genetics of addictions: uncovering the genes. / Goldman D., Oroszi G., Ducci F. // Nat Rev Genet – 2005 - No. 6 (7) – P. 521–532.

10. Ishikawa H. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. / Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, Yamakawa-Kobayashi K, Endo K, Lin YL, Yanagi H, Tsuchiya S, Kawata K, Hamaguchi H, Arinami T. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 1999 - No. 8(9) – P. 831-833.

11. Lerman C. Interacting effects of the serotonin transporter gene and neuroticism in smoking practices and nicotine dependence / Lerman C, Caporaso N.E., Audrain J., Main D., Boyd N.R., Shields P.G. // Mol Psychiatry – 2000 - No. 5 – P. 189–192

12. Mingione C.J. Childhood adversity, serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype, and risk for cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol dependent adults. / Mingione C.J, Heffner J.L, Blom T.J, Anthenelli R.M. // Drug Alcohol Depend. – 2012. – No. 1-3 (123) – P.201-206.

13. Neto E.S. Study of polymorphic variants of the serotonin 2A receptor gene (5-HT2A) and its possible effects on smoking habits of a population from northeastern Brazil. / Neto E.S., Magulas J.O., Sousa J.J.S., Moura A.C.M., Pinto G.R., Yoshioka F.K.N., Canalle R., Motta F.J.N. // Genet. Mol. Res. – 2014 - No. 4 (13) - gmr3197

14. Pavlova N.I. Analysis of the Association of 5-Hydroxytryptamine Receptor 2A Gene Variants in Nicotine Addiction in the Yakut Population. / Pavlova N.I., Diakonova A.T., Alekseev V.A., Bochurov A.A., Dodokhov V.V., Kurtanov Kh.A. // International Journal of Biomedicine. – 2022 – No. 1 (12) – P.151-154.

15. Perez-Rubio G. Polymorphisms in HTR2A and DRD4 Predispose to Smoking and Smoking Quantity. / Perez-Rubio G., Ramirez-Venegas A., Noe Diaz V., Garcia Gomez L., Elvira Fabian K., Garcia Carmona S., Lopez-Flores L.A/, Ambrocio-Ortiz E., Contreras Romero R., Alcantar-Ayala N., Sansores R.H., Falfan-Valencia R. // PLoS One. – 2017 – No. 1 (12) – e0170019

16. Polina E.R. The serotonin 2A receptor gene in alcohol dependence and tobacco smoking. / Polina E.R, Contini V., Hutz M.H., Bau C.H. // Drug Alcohol Depend. – 2009 - No. 101 – P. 128-131.

17. Sieminska, A. Lack of association between serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and smoking among Polish population: a case-control study. / Sieminska A, Buczkowski K, Jassem E, Tkacz E. // BMC Med Genet – 2008 – No.9 – P. 76

18. Verde Z. Association of HTR2A-1438G/A Genetic Polymorphism With Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. / Verde Z, Santiago C, Chicharro LM, Bandrés F, Gómez-Gallego F, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas P. // Arch Bronconeumol (Engl Ed). – 2019 – No. 3 (55) – P. 128-133

19. Wendland J.R. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. / Wendland J.R., Martin B.J., Kruse M.R., Lesch K.P., Murphy D.L. // Mol Psychiatry. – 2006 - No.11 – P. 224–226.

20. Zabotina A.M. The Influence of Rs6311 and Rs6313 Polymorphisms of Serotonin 2a Receptor Gene (HTR2A) on Its mRNA and Protein Levels in Peripheral Blood Leukocytes in Treatment with Antipsychotics. / Zabotina, A.M., Belinskaya, M.A., Zhuravlev, A.S., Nasyrova R.F., Sosin D.N., Ershov E.E., Taraskina A.E., Krupitsky E.M. // Cell Tiss. Biol. – 2018 – No. 12 – P. 382–390

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

Т.К. Давыдова, С.К. Кононова, Н.В. Саввина, Н.А. Шнайдер

БИОЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С БОЛЕЗНЬЮ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕВРОНА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.12

УДК 614.2

Изучены биоэтические проблемы пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) для улучшения организации специализированной медицинской помощи. Биоэтические проблемы при БАС возникают на любой стадии заболевания при обращении больного к врачу. Помощь психологов, деятельность биоэтических комитетов в медицинских организациях при информировании о заболевании пациентов и их родственников, информированность врачей неврологов о мерах социальной поддержки со стороны государства могут помочь при организации мероприятий медико-социальной помощи для улучшения качества жизни пациентов с БАС.

Ключевые слова: биоэтика, болезни двигательного неврона, боковой амиотрофический склероз, искусственная вентиляция легких, паллиативная помощь.

The bioethical problems of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) were studied to improve the organization of specialized medical care. Bioethical problems in ALS arise at any stage of the disease when the patient consults a doctor. The assistance of psychologpists, the activities of bioethical committees in medical organizations in informing patients and their relatives about the disease, the awareness of neurologists about the measures of social support from the state can help in organizing medical and social assistance measures to improve the quality of life of patients with ALS.

Keywords: bioethics, motor neuron diseases, amyotrophic lateral sclerosis, artificial lung ventilation, palliative care.

Введение. Боковой амиотрофический склероз (БАС) - это тяжелое заболевание неизвестной этиологии и патогенеза, сопровождающееся гибелью центральных и периферических мотоневронов, неуклонным прогрессированием и неизбежным летальным исходом. Заболеваемость БАС в мире составляет 1,89 на 100 тыс. населения, а распространенность – 5,2 случая на 100 тыс. населения [17]. 7% больных БАС болеют дольше 5 лет, средняя продолжительность жизни составляет 2,5 года при бульбарном и 3,5 года при спинальном дебюте БАС. В последние годы отмечается увеличение заболеваемости болезнью двигательного неврона (БДН) в мире [11].

Клиника заболевания проявляется развитием двигательных нарушений, бульбарным и псевдобульбарным синдромом, в результате чего больной становится обездвиженным, не может принимать пищу и разговаривать. Основной причиной смерти при БАС становится рестриктивная или рестриктивно-обструктивная дыхательная недостаточность, которая развивается из-за пареза мышц диафрагмы, дыхательных мышц и аспирации пищи и слюны при бульбарных нарушениях[7].

Ведение пациента с БАС является для врача очень сложной задачей в виду тяжести, быстропрогредиентного течения и неизлечимости заболевания. В сложном комплексе медико-социальных задач одними из основных являются биоэтические проблемы, сопровождающие больного с БАС до конца его жизни. Сложность биоэтических проблем у врача невролога возникает на всех этапах оказания специализированной медицинской помощи (СМП). На I этапе амбулаторной СМП, при подозрении на БАС, врач стоит перед дилеммой: сообщить ли об этом пациенту и его родственникам или дождаться окончательной установки диагноза после обследования. При оказании СМП на II этапе в круглосуточном стационаре, когда проведена дифференциальная диагностика с БАС-подобными заболеваниями и установлен окончательный диагноз БАС, перед лечащим врачом также стоит нелегкая задача о сообщении диагноза пациенту и его родственникам. При этом психологическая работа должна осуществляться отдельно с пациентом и его близкими людьми, которые в будущем будут осуществлять за ним уход. Решение о проведении паллиативной терапии, социальных, финансовых вопросов, а также предварительные распоряжения пациента должны осуществляться задолго до того, когда возникнет необходимость проведения энтерального питания или вспомогательной вентиляции легких. Все это требует применения комплекса социальных, медицинских, юридических мероприятий, основной из которых является биоэтическая проблема, затрагивающая моральные и нравственные аспекты как со стороны врача, так и со стороны пациента и его родственников. В Российской Федерации нет единого стандарта ведения пациентов с неизлечимыми и фатальными заболеваниями, в том числе и с БАС.

Цель: решение биоэтических проблем пациентов с БАС для улучшения организации специализированной медицинской помощи.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены пациенты с БАС (n=11), их родственники (n=11) и врачи неврологи (n=30). 3 пациента из 11 нуждались в периодической искусственной вентиляции легких. Все участники исследования дали письменное информированное согласие для участия в исследовании.

ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна – к.м.н., в.н.с. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», tanya.davydova.56@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0001-9525-1512; **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – гл.н.с.-руковод. отдела ЯНЦ КМП, konsard@rambler.ru; **САВВИНА Надежда Валерьевна** – д.м.н., зав. кафедрой Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, ORCID ID: 0000-0003-2441-6193; **ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна** – д.м.н., в.н.с. Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, ORCID ID: 0000-0002-2840-837X.

Критерии включения: больные с клинически достоверным БАС с применением Эль-Эскориальных критериев [5]; родственники пациентов с БАС, у которых нет психического заболевания; врачи, имеющие специализацию «неврология».

Критерии исключения: пациенты, имеющие БАС-имитирующие синдромы; пациенты и их родственники, не подписавшие письменное информированное согласие на проведение исследования; пациенты с тяжелой степенью БДН, которые не могут самостоятельно участвовать в исследовании; родственники пациентов, имеющие психические заболевания.

Методы исследования. Клинический метод включал исследование по Эль–Эскориальным критериям для установки достоверного БАС и оценку соматического статуса. Для изучения психоэмоционального состояния пациентов и их близкого окружения использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Для определения степени готовности принятия информации о своем заболевании применялся метод медицинского интервью с пациентами и их близким родственником, осуществляющим уход за больным БАС. У врачей неврологов использовался метод анкетирования.

Статистический анализ результатов исследований проводился с помощью программы Excel для определения средних величин.

Результаты и обсуждение. В выборку пациентов включено 11 пациентов с достоверным БАС по Эль-Эскориальным критериям. По этнической принадлежности 8 (72,7%) чел. – представители якутской этнической группы, 3 (27, 3%) пациента – русской этнической группы. Средний возраст составил 53±11,8 года. Возраст варьировал в пределах 30-72 лет. У 5 пациентов диагноз БАС был установлен впервые. У остальных 6 пациентов диагноз был установлен от 1,5 до 5 лет назад.

Обследование по шкале HADS показало, что все больные испытывают клинически выраженную тревогу и депрессию. Однако опрос по шкале HADS родственников пациентов не выявил клинических признаков депрессии, тогда как уровень тревоги также значительно превышал нормальные показатели. Так, в группе больных с БАС уровень тревоги в среднем составил 17,74±0,48 балла, депрессии - 13,60±0,68. У родственников пациентов с БАС уровень тревоги составил 13,8 ±0,32 балла. Средний уровень депрессии у членов семей составила 5,9±0,62 балла.

Таким образом, наше исследование показывает, что все пациенты и члены их семей испытывают выраженное психоэмоциональное напряжение, связанное с заболеванием.

Кроме этого, ни в одном случае не была произведена помощь клинического психолога, так как в поликлиниках, к которым были прикреплены данные пациенты, не предусмотрены штаты этого специалиста из-за отсутствия тарифа обязательного медицинского страхования (ОМС) на эту медицинскую услугу. В круглосуточных стационарах, исключая стационары Регионального сосудистого центра, также по этой причине не предусмотрены вакансии клинических психологов. Эту функцию по возможности выполняет лечащий врач невролог.

При анкетировании врачи неврологи ответили на следующие вопросы (каждый ответ из 100% опрошенных врачей):

1. Считаете ли вы, что необходимо скрыть диагноз под БАС-подобным заболеванием, например, вертеброгенной миелопатией, чтобы не вызвать у больного депрессию, суицид, сосудистые кризы, могущие привести к острым нарушениям мозгового кровообращения и острому коронарному синдрому и др., или дать ему полную информацию о заболевании? 7,4% врачей ответили «скрыть диагноз», а 92,6% из опрошенных врачей считают, что не следует утаивать от больного его заболевание;

2. Необходима ли помощь психолога пациенту с БАС и его родственникам? В 100% ответ был «Да».

3. Есть ли в вашей организации штат психолога? Опрос среди врачей государственных бюджетных и автономных учреждений показал, что психолог есть в 48 % этих учреждений.

4. Есть ли в вашей организации локальный комитет по биоэтике? Опрос показал, что только в 20% медицинских организаций организованы локальные комитет по биоэтике;

5. Знакомы ли вы с содержанием приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых на дому» от 31 мая 2019 г., где в перечень включены аппараты искусственной вентиляции легких общего назначения, предоставляемые для использования на дому. 19% врачей не были знакомы с этим приказом;

6. Какие меры медико-социальной помощи Вы бы рекомендовали? Врачи неврологи рекомендуют:

- наблюдение мультидисциплинарными бригадами, в том числе с выездами на дому – 3,2%;
- ведение больных специально обученными специалистами – неврологами – и лечение больных в специализированных клиниках БАС – 31,2%;
- создание центров медико-социальной помощи пациентам с БАС – 3,2%;
- создание единого регистра БАС – 3,1 %;
- создание локальных комитетов по биоэтике – 51,1%;
- упрощение процедуры получения аппарата ИВЛ на дому через центры паллиативной помощи – 3,1%.

Метод клинического интервью выявил, что пациентов волновали следующие вопросы:

1) Как БАС отразится на продолжительности жизни? (92%);
2) Смогут ли они справляться со своей ежедневной работой? (85%);
3) Передается ли это заболевание по наследству? (65%);
4) Почему он заболел этим заболеванием? (97%);
5) Ведется ли поиск эффективного лекарственного средства? (86%);
6) Есть ли меры государственной поддержки для пациентов с БАС? (45%).

Наблюдение за пациентами с БАС выявило биоэтические проблемы на разных этапах развития заболевания. От того, как будет преподнесен диагноз, зависит состояние больного: сможет ли пациент принять неизбежность летального исхода, выберет ли он позицию смирения и непротивления болезни или найдет внутренние силы жить с этим неизлечимым и фатальным заболеванием. И это обстоятельство накладывает на лечащего врача большую моральную ответственность в связи с необходимостью сообщения диагноза больному и его окружению. При сообщении диагноза БАС пациенту и его близким людям необходимо соблюдать нравственные нормы медицинской этики и деонтологии.

Биоэтические проблемы при сообщении о диагнозе бокового амиотрофического склероза. Руководствуясь пунктом 1 статьи 22 Федерального закона № 323 от 21.11.2011(ред. от 03.07.2016), врач должен сообщить

информацию, ничего не скрывая. В случае неблагоприятного прогноза сообщать о характере болезни следует в деликатной форме гражданину или его супругу (супруге), одному из близких родственников, если пациент не запретил сообщать им об этом и (или) не определил иное лицо, которому должна быть передана такая информация. Из-за отсутствия единого алгоритма действий в РФ в подобных ситуациях, врач действует на свое усмотрение и так, как принято действовать в этих случаях в данном медицинском учреждении [1]. При решении сообщения о диагнозе БАС необходимо иметь в виду, как воспримет диагноз пациент и его родственники.

При озвучивании диагноза лечащему врачу следует учесть особенности характера пациента, насколько тесные связи у него с членами семьи, есть ли, кроме родственников, другие близкие люди. Важно заранее оценить ситуацию и выбрать тактику озвучивания диагноза: сможет ли пациент принять диагноз наедине или предпочтительнее сообщить диагноз в кругу родственников или близких людей. Поддержка близких и родных в период информирования о фатальном заболевании очень важна[6].

Таким образом, врач должен предусмотреть, какие эмоции вызовет у больного известие о его диагнозе и внутренне быть готовым к ним, чтобы суметь объективно отреагировать. Иногда врачи для того, чтобы избежать тяжелой моральной ситуации при общении с больным, откладывают сообщение диагноза до дня выписки из стационара. Такая позиция со стороны врача, на которого пациенты возлагают надежды и верят в него, нежелательна и неприемлема. Мы считаем, что диагноз необходимо сообщать до выписки из стационара, чтобы больной мог собраться с мыслями и оценить создавшуюся ситуацию с родными, а также обсудить, какую медико-социальную помощь он может получить после выписки из стационара.

Биоэтические проблемы при подключении к аппарату искусственной вентиляции легких пациентам с БАС. Для паллиативного лечения БАС существует «золотой стандарт» паллиативной терапии БАС, который включает искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), чрескожную эндоскопическую гастростомию, энтеральное питание, препарат рилузол (не зарегистрирован в РФ) и симптоматическое фармацевтическое и не фармацевтическое лечение[8].

Врачебному персоналу следует помнить о том, что установка аппарата ИВЛ для замещения дыхательной функции требует предварительного разрешения биоэтических проблем. Перед установкой аппарата необходимо провести беседу с родственниками и пациентом. Следует отметить, что принятие решения о подключении к аппарату ИВЛ больного в первую очередь ложится на его семью и является очень важным нравственным шагом с ее стороны, так как от ухода за пациентом с ИВЛ зависит поддержание жизни больного члена семьи. В некоторых случаях больной решает не продолжать общение с врачами и отказывается обсуждать свой диагноз с близкими, впадает в уныние и отказывается лечиться [15]. В таких случаях необходима не только помощь близких людей, но и психолога, чтобы они помогли справиться больному с осознанием болезни и направить на путь решения проблемы, а не отстранения от неё. В литературе описаны случаи аффективного поведения и многочисленных суицидальных попыток в подобных ситуациях, например, при болезни Гентингтона [9]. Семья или близкое окружение больного при выборе подключения к аппарату ИВЛ должны учесть свои финансовые возможности, ознакомиться с требованиями по уходу за пациентом, находящимся на аппарате ПНВЛ или ИВЛ в домашних условиях. Перед подключением аппарата ИВЛ необходимо получить информированное согласие на установку аппарата.

Решение вопроса о применении аппарата ИВЛ на дому до июня 2019 г. для большинства пациентов с БАС было неразрешимой проблемой не только из-за финансовых трудностей приобретения оборудования для личного использования в домашних условиях, но и отсутствия государственной поддержки. 31 мая 2019 г. было издано два приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (Минтруда России) № 348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых на дому» [4] и приказ № 345н/372н об утверждении «Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья» [2]. По приказу № 348н, в перечень входят аппараты искусственной вентиляции легких общего назначения, предоставляемые для использования на дому. Данные приказы являются хорошей государственной поддержкой для больных, получающих паллиативную помощь на дому, о них пациенты и медицинские работники недостаточно информированы. Из прошедших анкетирование 88% врачей неврологов указали на недостаточное обеспечение аппаратами ИВЛ.

В мировой практике есть опыт междисциплинарного подхода к симптоматическому лечению и уходу за пациентами с БАС, который можно было бы перенять и внедрить в российском здравоохранении на уровне первичной медико-социальной помощи [10,12, 16].

Сохранность интеллекта пациентов с БАС, с одной стороны, помогает им объективно оценить сложившуюся жизненную ситуацию и самостоятельно или совместно с близкими людьми решить вопрос об установке гастростомы и периодического подключения к аппарату искусственной вентиляции легких, а с другой - это понимание и осознание того, что паллиативная помощь представляет только временную меру. В то же время отсутствие пролежней, заместительная респираторная терапия аппаратом ИВЛ на фоне хорошего ухода, а также участие близкого окружения пациента с БДН в решении его проблем на сегодняшний день делают диагноз бокового амиотрофического склероза не столь фатальным. Междисциплинарный, паллиативный подход может продлить выживание и сохранить качество жизни [10,13,14]. Это требует разъяснения родственникам, что при своевременной профилактике осложнений, т.е. адекватном уходе за больным, правильном проведении ИВЛ, пациент с БАС может жить на ИВЛ в среднем до 1 года и больше [3].

В нашем исследовании двоим больным с БАС была проведена заместительная дыхательная терапия аппаратом ИВЛ в домашних условиях. Это женщина, 54 лет, саха, с бульбарным дебютом БАС и умеренным темпом прогрессирования болезни и мужчина 54 лет, русский, с шейным дебютом БАС и быстрым темпом прогрессирования. В первом случае перед подключением к аппарату ИВЛ была проведена предварительная беседа с пациенткой и ее мужем, было

получено информированное согласие на подключение к аппарату ИВЛ в домашних условиях. До приобретения аппарата ИВЛ больная находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии. Аппарат ИВЛ был приобретен на собственные средства. Женщина прожила 5 лет после подключения аппарата ИВЛ, питание осуществлялось через назогастральный зонд. Пациентка периодически осматривалась неврологом, терапевтом, хирургом, получала лечебную физкультуру, массаж, т.е. при ее ведении был осуществлен мультидисциплинарный подход. Во втором случае продолжительность жизни с аппаратом ИВЛ составила 2 года. Учитывая быстрый темп развития заболевания, информацию о возможном скором летальном исходе пациента с БАС было решено сообщить его жене, которая попросила не информировать об этом мужа, так как сам пациент находился в состоянии субдепрессии. Поскольку форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) была менее 50%, у пациента были показания для подключения к аппарату ИВЛ. Супругами было принято решение о подключении к аппарату ИВЛ. После получения письменного информированного согласия пациенту был установлен аппарат ИВЛ. В дальнейшем аппарат ИВЛ для использования в домашних условиях был взят в аренду.

Врачи и близкие больного должны учитывать неизбежные эмоционально-волевые нарушения, а также депрессии при БАС, которые могут привести к несвоевременному принятию больным решений относительно методов лечения, направленных на продление жизни. Необходимо убедить больного, что применение аппарата ИВЛ в домашних условиях является методом респираторной поддержки, а не реанимационным мероприятием, и не требует пребывания больного в условиях отделения реанимации и анестезиологии. При этом больной имеет возможность остаться в кругу семьи, может путешествовать и даже работать в дистанционном режиме. Членов семьи необходимо предупредить о реорганизации своего быта, подстроенного под уход за больным. Всем пациентам и членам их семей необходима помощь психолога и психотерапевта.

Заключение. Таким образом, наше исследование биоэтических проблем при организации специализированной помощи пациентам с боковым амиотрофическим склерозом выявило:

1) отсутствие единого алгоритма действий при решении биоэтических проблем в РФ;

2) недостаточность информирования врачей о нормативных документах государственной поддержки пациентам, которые нуждаются в ИВЛ в РС(Я);

3) недостаточность существующих мер медико-социальной поддержки в РС (Я) (недостаточную укомплектованность психологами медицинских учреждений; отсутствие локальных биоэтических комитетов в некоторых медицинских учреждениях в РС(Я); неиспользование опыта междисциплинарных бригад при ведении больных с БАС).

Психологическая поддержка в течение всего периода наблюдения пациентов, соблюдение этики и деонтологии, соблюдение прав пациента являются основой при организации специализированной помощи этой категории пациентов. Локальные этические комитеты лечебных учреждений должны помогать в обсуждении сложных этических проблем, возникших в клинической практике, и формулировании рекомендаций о том, как эти проблемы следует решать.

Литература

1. Алексеева Т.М. Деонтологические аспекты бокового амиотрофического склероза / Т.М. Алексеева, В.С. Демешонок, С.Н. Жулев // Нервно-мышечные болезни. - 2017. - №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/deontologicheskie-aspekty-bokovogo-amiotroficheskogo-skleroza

Alekseeva T.M. Deontological aspects of amyotrophic lateral sclerosis / T.M. Alekseeva, V.S. Demeshonok, S.N. Zhulev // Neuromuscular diseases. 2017. No. 4.

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (Минтруд России) от 31 мая 2019 г. N 348н «Об утверждении перечня медицинскихизделий, предназначенных дляподдержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых на дому».

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation (Ministry of Labour of Russia) date May 31, 2019. N 348n “On approval of the list of medical devices designed to maintain the functions of organs and systems of the human body provided at home”.

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (Минтруд России) от 31 мая 2019 г. N 345н/372н "Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья".

The order of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation (Ministry of Labour of Russia) dated May 31, 2019 N 345н / 372н "On approval of the Regulation on the organization of palliative care, including the interaction of medical organizations, social services and public associations, other non-profit organizations operating in the field of health".

4. Рекомендации по оказанию паллиативной помощи при боковом амиотрофическом склерозе / М.Н. Захарова, И.А. Авдюнина, Е.В. Лысогорская [и др.] // Нервно-мышечные болезни. — 2014. — № 4. — С. 4-11.

Recommendations for the provision of palliative care for amyotrophic lateral sclerosis / M.N. Zakharova, I.A. Avdyunina, E.V. Lysogorskaya (et al.] // Neuromuscular diseases. - 2014. – No. 4. - P. 4-11.

5. Brooks BR, MillerRG, SwasM [et al.]. El-Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.Amyotroph. Lateral scler. Other Motor Neuron Disord. 2000; Vol. 1 (5): 293-299.

6. Bassola B, Sansone V, Lusignani M. Being Yourself and Thinking About the Future in People With Motor Neuron Disease: A Grounded Theory of Self-care Processes.J.NeurosciNurs.2018; Jun.50 (3):138-143.

7. Cheng HWB, Chan OM, Chan CHR [et al]. End-of-life Characteristics and Palliative Care Provision for Patients With Motor Neuron Disease.Am J. Hosp. Palliat Care. 2018; Jun. 35 (6): 847-851. DOI: 10.1177 / 1049909117735832. Epub 2017 Oct 15.

8. Corcia P, Meininger V. Management of amyotrophic lateral sclerosis.J. Drugs.2008; 68 (8): 1037-48.

9. Farrer LA. Suicide and attempted suicide in Huntington disease: implications for preclinical testing of persons at risk.Am J. Med. Genet.1986; Jun. 24 (2): 305-11.

10. Hogden A, Foley G, Henderson RD. [et al.]Amyotrophic lateral sclerosis: improving care with a multidisciplinary approach. J. MultidiscipHealthc. 2017; May 19;10:205-215. DOI: 10.2147/JMDH.S134992. eCollection 2017.

11. Leighton DJ,Newton J, Stephenson LJ [et al.].Changing epidemiology of motor neurone disease in Scotland.J.Neurol. 2019; Apr.266(4): 817-825. DOI: 10.1007/s00415-019-09190-7. Epub.2019 Feb. 25, CARE-MND Consortium.

12. Mathis S, Couratier P, Julian A [et al.].Management and therapeutic perspectives in amyotrophic lateral sclerosis.Expert Rev. Neurother. 2017; Mar.17(3):263-276. DOI: 10.1080/14737175.2016.1227705. Epub. 2016. Sep. 20.

13. Oliveira AS, Pereira RDAmyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. Forever.Arq.Neuropsiquiatr. 2009; Sep.67(3A):750-82.

14. Testa DR, Lovati R, Ferrarini M [et al.]. Survival of 793 patiens with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. Amyotroph Lateral Scler.Other Motor Neuron Disord.2004; Vol. 5:208-212.

15. Veigh C, Donaghy C, Laughlin B [et al.]. Palliative care for patients with motor neurone disease and their bereaved carers: a qualitative study.BMCPalliat.Care. 2019; Apr. 26, 18(1):39. DOI: 10.1186/s12904-019-0423-8.

16. Vedlink JH.,Van den Berg LH, Wokke JH. The Future of Motor Neuron Disease: The Challenge Is in the Genes.J. Neurol. 2004; 251: 491-500.

17. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis.OrphanetJ.Rare Dis. 2009; Feb. 3, 4:3. DOI: 10.1186/1750-1172-4-3.

Л.Н. Афанасьева, Т.М. Климова, О.Ю. Александрова, Л.М. Когония, Т.И. Николаева, Т.Е. Белолюбская, Ф.Г. Иванова, П.В. Никифоров, В.Н. Лезнев, М.И. Тихонова

СКРИНИНГ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.13

УДК 616-006.04 (571.56)

В статье дана характеристика заболеваемости населения Республики Саха (Якутия) злокачественными новообразованиями (ЗНО), отобранными для скрининговых исследований, и представлена оценка результатов пилотного проекта «Онкопоиск-Саха».

Предварительные результаты проекта «Онкопоиск-Саха» показали перспективность его использования в скрининге и ранней диагностике рака в Якутии. Скрининговая программа с использованием интернет-платформ дополняет другие мероприятия, проводимые в рамках диспансеризации и профилактических осмотров, является востребованной с позиций соблюдения требований санитарно-эпидемиологической безопасности и ресурсосбережения.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, заболеваемость, смертность, онкоскрининг, рак печени, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легких, колоректальный рак, рак шейки матки.

The article describes the incidence of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) with malignant neoplasms selected for screening studies, and presents an assessment of the results of the Onkopoisk-Sakha pilot project.

Preliminary results of the pilot project "Onkopoisk-Sakha" have shown the promise of its use in screening and early diagnosis of cancer in Yakutia. The screening program using Internet platforms complements other activities carried out as part of medical examinations and preventive examinations, and is in demand from the standpoint of compliance with the requirements of sanitary and epidemiological safety and resource conservation.

Keywords: malignant neoplasms, morbidity, mortality, cancer screening, liver cancer, breast cancer, prostate cancer, lung cancer, colorectal cancer, cervical cancer.

АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, lenanik2007@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2592-5125; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», biomedykt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608; **АЛЕКСАНДРОВА Оксана Юрьевна** – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе и образованию ФГБНУ Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко, aou18@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0761-1838; **КОГОНИЯ Лали Михайловна** – д.м.н., проф. ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ORCID: 0000-0003-3326-4961; **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** – к.м.н., гл. врач ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, feodossiaiv@inbox.ru; **БЕЛОЛЮБСКАЯ Туяра Егоровна** – зам. директора ГУ «Якутский республиканский медцинский информационно-аналитический центр»; **ИВАНОВА Феодосия Гаврильевна** – к.м.н., руковод. отдела, доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, nti_nika@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7661-1279; **НИКИФОРОВ Петр Владимирович** – зам. гл. врача ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», н.с. НИЛ клеточных технологий и регенеративной медицины Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, nicciforof@mail.ru, ORCID:0000-0002-2758-155X; **ЛЕЗНЕВ Владимир Николаевич** – зам. гл. врача ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», leznjov@rambler.ru; **ТИХОНОВА Майя Ивановна** – руковод. Центра лучевой диагностики ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», oldtihonovam@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7954-4507.

Введение. Важной составляющей комплексных мер борьбы с раком является скрининг рака, направленный на раннее выявление бессимптомных злокачественных опухолей или предраковых состояний с помощью приглашения пациентов, которые соответствуют практически здоровой целевой популяции, но по определенным признакам их можно отнести к группам риска [2].

По данным Global Burden of Diseases Cancer Collaboration, за период с 2007 по 2017 г. заболеваемость онкологией в мире увеличилась на 33%, а по показателю DALY злокачественные новообразования (ЗНО) переместились с шестого на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Согласно прогнозу ВОЗ к 2050 г. онкологическая заболеваемость во всем мире возрастет до 54 млн, а смертность - до 16 млн случаев в год [10]. Общество несет существенные потери за счет снижения производительности в результате смертности от рака, вместе с тем инвестиции в программы, нацеленные на рак с высокой заболеваемостью и встречающийся у молодых людей, несут наибольшие сокращения потерь производительности для общества [8, 9].

Внедрение новых более эффективных методов ранней диагностики, лечения и профилактики онкологических заболеваний в экономически развитых странах способствует снижению смертности и увеличению продолжительности жизни населения. Так, в США с 1991 по 2017 г. непрерывное снижение уровня смертности от злокачественных новообразований привело к общему снижению смертности на 29% [3]. Одним из примеров, демонстрирующих возможности современного уровня медицины, является принятие в 2020 г. ВОЗ глобальной стратегии ликвидации рака шейки матки [5].

Как процесс скрининг включает в себя целую систему мероприятий от информирования и приглашения целевого контингента населения до обеспечения лечения и проведения оценки процесса с целью его улучшения [7]. Этот процесс является сложным и дорогостоящим мероприятием, поэтому, с точки зрения соблюдения баланса пользы и риска, в настоящее время доказана эффективность скрининга рака молочной железы у женщин 50-69 лет, шейки матки и толстой кишки; а также при регулярном участии у длительно курящих является эффективным скрининг рака легких, у больных вирусными гепатитами и циррозами печени – рака печени и у лиц с положительным тестом на ПСА – рака предстательной железы.

Республика Саха (Якутия) является крупнейшим по площади субъектом Российской Федерации (3 млн км^2) с населением по состоянию на начало 2020 г. в количестве 972 тыс. чел. (плотность населения – 0,31 чел. на 1 км^2). В последние годы наблюдается устойчивый рост заболеваемости ЗНО. По данным Росстата, в Якутии за период с 2010 по 2019 г. прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями составил в среднем 31,3% (с 213,8 до 280,7 на 100000 населения). В рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер» (Якутск, Россия) был разработан и с 11 августа 2020 г. в тестовом режиме реализуется онлайн-проект «Онкопоиск-Саха», направленный на скрининг и раннюю диагностику рака в Якутии (онкопоиск-саха.рф).

Цель исследования: дать современную характеристику заболеваемости населения Республики Саха (Якутия) злокачественными новообразованиями, отобранными для скрининговых исследований, и оценить результаты пилотного проекта «Онкопоиск-Саха».

Материалы и методы исследования. В исследовании были использованы данные, публикуемые МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России [1]. Результаты пилотного проекта «Онкопоиск-Саха» по скринингу ЗНО на базе ЯРОД приведены по состоянию на 15 сентября 2022 г. Анкетирование включает шесть локализаций рака: предстательной железы, легкого, молочной железы, печени, толстой и прямой кишки, шейки матки. Посредством создания личных кабинетов обеспечены персонифицированная электронная регистрация и хранение результатов в базе данных.

На первом этапе участники в удобное для себя время с использованием веб-приложения проходят регистрацию в личном кабинете и онлайн-опрос, при выявлении высокого риска развития онкопатологии предлагается пройти дообследование в медучреждении. У пациентов с повышенным риском развития или признаками ЗНО проводится дополнительное комплексное обследование.

В работе не ставилась задача проведения контролируемых исследований по оценке эффективности используемых методов скрининга и чувствительности тестов.

Результаты и обсуждение. Анализ средних значений стандартизованных по возрасту показателей (СП) заболеваемости за 10-летний период показал, что в целом заболеваемость ЗНО в РС (Я) была ниже, чем в среднем по РФ, как у мужчин, так и у женщин (табл.1). У мужчин в РС(Я) и РФ в целом с 2010 по 2019 г. в динамике отмечается относительно стабильная ситуация (+4 и +2,8% соответственно), у женщин – тенденция умеренного роста (+11,3 и +12,2%). При этом при рассмотрении локализаций ЗНО, внесенных в

Таблица 1

Сравнение стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО на 100 000 населения (мировой стандарт населения) [1]

Локализация	Территория	Годы										М (95%ДИ)
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
Мужчины												
Все новообразования (С00-97)	РС (Я)	250,1	255,8	249,0	228,6	248,9	270,9	245,3	255,2	247,4	260,0	251 (243-258)
	РФ	279,6	273,5	270,7	271,3	277,6	284,0	283,1	286,7	286,5	286,8	280 (275-285)
Трахея, бронхи, легкое (С33, 34)	РС (Я)	58,7	54,0	49,3	49,2	54,1	50,1	59,3	49,0	48,0	53,9	53 (50-56)
	РФ	54,0	51,1	50,0	49,2	48,8	49,9	48,9	49,0	47,5	45,4	49 (48-51)
Печень и внутрипеченочные желчные протоки (С22)	РС (Я)	18,1	17,6	18,6	20,2	18,2	21,1	18,0	19,8	20,2	18,8	19 (18-20)
	РФ	4,3	4,1	3,9	4,1	4,3	4,8	4,9	5,2	5,1	5,4	5 (4-5)
Предстательная железа (С61)	РС (Я)	14,8	13,3	12,9	14,3	18,9	33,7	19,1	24,3	21,8	25,6	20 (15-25)
	РФ	30,6	32,3	32,5	34,6	39,4	40,2	39,0	40,5	41,5	43,5	37 (34-41)
Прямая кишка, ректосигмовидное соединение, анус (С19-21)	РС (Я)	11,0	12,9	10,9	9,8	10,6	13,6	12,1	9,1	10,0	12,2	11 (10-12)
	РФ	14,6	14,1	14,3	13,9	14,3	14,9	14,9	15,1	15,4	15,8	15 (14-15)
Женщины												
Все новообразования (С00-97)	РС (Я)	179,6	186,5	183,8	187,1	185,8	207,1	184,7	191,8	194,0	199,9	190 (184-196)
	РФ	209,0	207,9	208,5	210,7	216,9	223,0	225,6	229,6	230,2	234,5	220 (212-227)
Трахея, бронхи, легкое (С33, 34)	РС (Я)	15,4	16,7	13,4	13,8	13,1	14,2	14,7	15,0	13,2	15,1	15 (14-15)
	РФ	7,1	7,0	6,8	7,2	7,3	7,7	7,7	8,1	8,3	8,0	8 (7-8)
Печень и внутрипеченочные желчные протоки (С22)	РС (Я)	10,5	10,9	9,9	9,0	10,8	12,0	9,6	7,1	11,4	10,2	10 (9-11)
	РФ	1,9	1,9	1,8	1,9	2,0	2,1	2,1	2,2	2,1	2,1	2 (2-2)
Молочная железа (С50)	РС (Я)	25,2	34,4	35,3	38,9	37,3	38,6	35,5	37,7	34,9	38,9	36 (33-39)
	РФ	45,8	45,2	46,2	47,1	48,9	49,8	50,9	52,0	51,6	53,3	49 (47-51)
Прямая кишка, ректосигмовидное соединение, анус (С19-21)	РС (Я)	7,5	8,0	9,5	8,6	8,2	8,0	7,5	7,3	10,4	9,2	8 (8-9)
	РФ	8,9	8,9	8,8	8,9	9,1	9,3	9,2	9,2	9,4	9,4	9 (9-9)
Шейка матки (С53)	РС (Я)	13,4	16,7	16,6	20,3	19,6	19,2	22,9	20,2	21,6	18,4	19 (17-21)
	РФ	13,7	13,7	13,9	14,2	14,5	15,0	15,5	15,8	15,8	15,4	15 (14-15)

Примечание. М (95%ДИ) — среднее значение за период 2010-2019 гг. (95% доверительный интервал).

программы скрининга, у населения как РС(Я), так и РФ в целом отмечаются существенные различия уровней СП в зависимости от пола.

Так, у мужского населения в РС(Я) заболеваемость раком печени (С22) была в 3,8 раза выше, чем в РФ в целом, а также отмечается незначительное превышение СП рака легких (С33, 34) на 8,2%. Если в РС(Я) в динамике с 2010 по 2019 г. СП рака легких и печени, несмотря на волнообразное течение, являются относительно стабильными (-8,2 и +3,9%), то в РФ в целом наблюдаются тенденции спада и роста (-15,9 и +25,6% соответственно). СП рака простаты (С61) в 1,9 и колоректального рака (С19-21) в 1,4 раза были ниже, чем по РФ в целом соответственно. Однако в динамике СП рака простаты имеют тенденцию роста как у мужчин в РС(Я) в 1,7 раза, так и по РФ в целом – в 1,4 раза. СП колоректального рака в динамике являются стабильными с незначительным ростом (+10,9% в РС(Я), +8,2% в РФ в целом).

У женского населения в РС(Я) СП рака легких (С33, 34) был выше среднероссийского в 1,9 раза, печени (С22) – в 5 раз и шейки матки (С53) – в 1,3 раза. СП рака молочной железы (С50) и колоректального рака (С19-21) были ниже среднероссийских в 1,4 раза и на 12,5% соответственно. При этом в динамике за 10-летний период СП рака молочной железы у женщин в РС(Я) выросли в 1,5 раза, колоректального рака – в 1,2 раза и рака шейки матки – в 1,4 раза, а рака легких и печени практически не изменились. У женщин по РФ в целом отмечается умеренный рост большинства СП заболеваемости рассматриваемых в данной работе нозологий, за исключением практически не изменившегося СП колоректального рака: рака молочной железы – на 16,4%, рака легких – на 12,7, шейки

Таблица 2

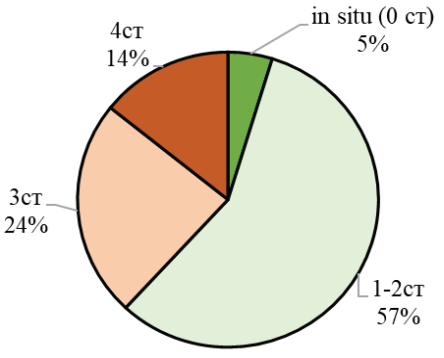
Выявляемость злокачественных новообразований среди лиц, принявших участие в скрининге (n=15521)

Анкеты	Всего		Выявлено ЗНО	
	абс.	%	чел.	на 1000
Анкетирование прошли (чел.)	15521	100	21	1,4
Всего заполнено анкет	18202	100	21	1,2
В том числе по скринингу				
рака легкого	3978	25,6	4	1,0
рака печени	4855	31,3	2	0,4
рака молочной железы	4380	28,2	5	1,1
рака предстательной железы	464	3,0	1	2,2
рака толстой и прямой кишки	2965	19,1	3	1,0
рака шейки матки	1560	10,1	2	1,3

Таблица 3

Результаты дополнительных комплексных обследований на выявление злокачественных новообразований

Вид исследования		Всего	Выявлено		Продолжают обследование	Причины отсева		
			ЗНО	другие состояния, подлежащие ДУ		патология не выявлена	выявлена иная патология	отказ от дальнейшего обследования
НДКТ	n	2045	4	9	6	1742	282	2
	%	100	0,2	0,4	0,3	85,2	13,8	0,1
УЗИ печени	n	2200	2	4	11	1450	719	14
	%	100	0,1	0,2	0,5	65,9	32,7	0,6
Маммография (женщины >40 лет)	n	926	3	0	7	809	106	1
	%	100	0,3	0	0,8	87,4	11,4	0,1
УЗИ молочной железы (женщины <40 лет)	n	480	2	9	11	357	96	5
	%	100	0,4	1,9	2,3	74,4	20,0	1,0
ИХА кала на скрытую кровь	n	1679	3	8	19	1583	37	29
	%	100	0,2	0,5	1,1	94,3	2,2	1,7
Онкомаркеры	n	4363	3	11	11	4325		13
	%	100	0,1	0,3	0,3	99,1		0,3
ПСА по скринингу рака предстательной железы	n	173	1			170		2
	%	100	0,6			98,3		1,2
Мазок шейки матки	n	932	2	10	7	600	294	6
	%	100	0,2	1,1	0,8	64,4	31,5	0,6
УЗИ щитовидной железы	n	28	1			23	3	1
	%	100	3,6			82,1	10,7	3,6
Всего	n	12483	21	51	72	11059	1207	73
	%	100	0,2	0,4	0,6	88,6	9,7	0,6



Стадии выявления злокачественных новообразований при скрининге «Онкопоиск»

матки – на 12,4, рака печени – на 10,5, колоректального рака – на 5,6%.

Таким образом, проведение скрининга по шести нозологиям ЗНО имеет важное место в борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Саха (Якутия). Высокую заболеваемость раком печени (С22) и легких (С33, 34) среди населения обоих полов, рака шейки матки (С53) среди женского населения, смертность по причине которых за исключением рака легких у мужчин превышает среднероссийские показатели, следует считать региональными особенностями эпидемиологической ситуации.

В пилотном проекте по скринингу ЗНО на базе ЯРОД (по состоянию на 15 сентября 2022 г.) принял участие 15521 чел., заполнивший 18202 анкеты (табл.2). Наибольшее количество заполненных анкет относится к скринингу рака печени (31,3%), а также рака легкого и молочной железы, что объясняется большей настороженностью населения в отношении развития рака этих локализаций. Из числа прошедших анкетирование у 21 пациента выявлено ЗНО, т.е. общая выявляемость составила 1,4 случая на 1000 анкетируемых лиц.

В ходе скрининга проведено всего 12826 исследований (табл.3), в результате которых выявлены 21 случай ЗНО и 51 случай предраковых состояний, в том числе с предраком по системе Lang-RADS (контроль НДКТ через 1-3-6 мес) – 9 и предраком по системе Bi-RADS (контроль маммографии через 6 мес) – 9 чел. Отсев составил всего 12410 чел., из них здоровы 11059 чел., 73 чел. отказались от дальнейшего обследования, 1207 чел. направлены в поликлиники по месту жительства с другой патологией. Прошли обследование в ЯРОД 511 чел., продолжают 72 чел., отказались от дальнейшего обследования 73 чел.

В результате проведения скрининга из внешне здоровой популяции выделяются лица, имеющие риски наличия или развития в последующем искомого заболевания, для возможного проведения более раннего вмешательства в целях улучшения их состояния здоровья [4]. В пилотном проекте из 21 выявленного при скрининговых исследованиях случая злокачественных новообразований 1 случай выявлен на 0 стадии (in situ), 12 – на 1-2 стадии, 5 случаев – на 3 стадии, 3 – на 4 стадии заболевания (рисунок). Удельный вес больных со злокачественным процессом 0-II стадии составил 62%. При этом 51 чел. взят под диспансерное наблюдение.

Заключение. Ранняя диагностика является основой в реализации комплексных мер в борьбе со злокачественными новообразованиями. Программы скрининга рака предполагают комплексные инициативы в сфере здравоохранения, включая несколько последовательных этапов – от отбора участников среди населения до выполнения скрининга, наблюдения после обследования и контроля качества. Внедрение интернет-платформ, дополняющих мероприятия по диспансеризации населения без предварительного посещения пациентами учреждений здравоохранения, является востребованным ввиду как соблюдения требований санитарно-эпидемиологической безопасности, так и ресурсосбережения.

Предварительные результаты пилотного проекта «Онкопоиск Саха» показали перспективность его использования в скрининге и ранней диагностике рака в Якутии.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2007-2019 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. https://old.oncology-association.ru/medstat

Malignant neoplasms in Russia in 2007-2019 (morbidity and mortality). M.: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. https://old.oncology-association.ru/medstat]

2. Cancer control: early detection. WHO Guide for effective programmes. Geneva: World Health Organization; 2007 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43743/1/9241547338_eng.pdf).

3. Cancer statistic, 2020. NCHS, https://doi.org/10.3322/caac.21590

4. Evaluation of screening for cancer // Oxford Textbook of Oncology / eds. M. Peckham, H. Pinedo, U. Veronesi. Oxford; New York; Tokyo: Oxford University Press, 1995. Vol. 1. P. 185–198.

5. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020. (https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107).

6. Oncology Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A systematic Analysis for Global Burden of Diseases Study / Global Burden of Diseases Cancer Collaboration // JAMA Oncol. 2019; 5(12):1749-1768. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996

7. Oncology: Evidence-Based Approach / S.H. Taplin, S. Dash, P. Zeller [et al.]. New York, NY: Springer Science+Business Media; 2006: 317–40.

8. Productivity Costs of Cancer Mortality in the United States: 2000–2020 /C. J. Bradley, K. R. Yabroff, B.Dahman [et al.] // J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1763–1770. DOI: 10.1093/jnci/djn384

9. Projecting productivity losses for cancer-related mortality 2011–2030 /P. Alison, C. Bradley, P. Hanly [et al.] // BMC Cancer (2016) 16:804. – DOI 10.1186/s12885-016-2854-4

10. World Cancer Report / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer / eds.: B.W. Stewart, P. Kleihues. – Lion: IARC Press, 2003. -351 p.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

С.И. Софронова, А.Н. Романова

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОРАЖЕННОСТИ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ ЮЖНОЙ ЗОНЫ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.14

УДК 616-01/09

Проведено комплексное обследование работающего населения Алданского района Республики Саха (Якутия) некоренной национальности. Выявлена высокая частота патологий со стороны органов пищеварительной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, в том числе впервые выявленных. Высокую частоту распространения имели избыточный вес и ожирение, известные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. У каждого 10-го респондента зарегистрирована онкопатология.

Ключевые слова: патологическая пораженность, работающее население, Южная Якутия.

A comprehensive survey of the working population of the Aldan district of the Republic of Sakha (Yakutia) was conducted. A high frequency of pathology on the part of the digestive, cardiovascular and endocrine systems, including the first identified, was revealed. Overweight and obesity had a high incidence, being a risk factor for the development of cardiovascular diseases. Oncological pathology was registered at every 10 respondents of the study.

Keywords: pathological lesion, working population, South Yakutia.

Развитие социально-экономической сферы любой страны во многом определяется трудовыми ресурсами, зависимыми от здоровья трудоспособного населения, которое в прямом или косвенном отношении зависит от ряда факторов. Учитывая, что Алданский район Республики Саха (Якутия) располагается на территории Эльконского уранового-рудного месторождения с возможным техногенным воздействием продуктов распада урана, актуальность исследования работающего и проживающего населения несомненна. Медико-демографический анализ по официальным данным Федеральной службы госстатистики по РС (Я) за 2000-2020 гг. показал высокие коэффициенты смертности населения Алданского района в сравнении с общереспубликанскими показателями (13,4-15,3 против 8,6-9,3 на 1000 населения). За 2020 г. смертность от болезней системы кровообращения (БСК) превысила общереспубликанские данные более чем в 2 раза (815,8 против 404,9 на 100 тыс. нас.). Смертность от новообразований по Алданскому району за 2020 г. также была более чем в 1,5 раза выше общереспубликанских показателей (соответственно 215,5 и 131,6 на 100 тыс. нас.). Показатели по заболеваемости болезнями системы кровообращения в этом районе за 2020 г. почти в 2 раза превышали общереспубликанские (328,1 против 186,6 на 1000 нас.), злокачественными новообразованиями (ЗНО) – были выше на 32,2 % (337,5 против 255,2 на 100 тыс. населения) [1].

Цель исследования - оценка состояния здоровья работающего населения Алданского района Республики Саха (Якутия) по результатам комплексного медицинского осмотра.

Материалы и методы исследования. С 27 марта 2022 г. по 3 апреля 2022 г. проведено одномоментное комплексное медицинское обследование работающего населения городов Алдан и Томмот Алданского района, проживающего в местах выработки горных пород. Исследование проведено силами выездной бригады практикующих врачей-специалистов ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» в следующем составе: терапевт, кардиолог, невролог, офтальмолог, онколог, врач ультразвуковой диагностики и эндоскопист. Согласно списку работников, были приглашены на осмотр специалистов каждый 3-й работник учреждения. Отклик составил 75%.

Проанализированы результаты обследования 175 жителей Алданского района трудоспособного возраста некоренной национальности, из них 66 мужчин и 109 женщин (37,7 и 62,3% соответственно), средний возраст которых составил у мужчин 43,4±1,08, у женщин 44,7±1,40 года.

Программа исследования взрослого населения включала в себя следующие разделы: информированное согласие респондента на проведение исследований (согласно протоколу локального комитета по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП от 10.03.2022 г., №56, решение 3); опрос по анкете для оценки объективного состояния; антропометрическое обследование с измерением роста и массы тела, с расчетом индекса массы тела, клинический осмотр и проведение инструментальных исследований. Индекс массы тела (ИМТ) или индекс Кетле II рассчитывали по формуле: ИМТ (кг/м²) = масса тела (кг)/рост (м²). Избыточная масса тела выставлялась при значении ИМТ ≥25 и <30 кг/м², ожирение регистрировали при ИМТ ≥ 30 кг/м² [Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр, 2018].

Измерение артериального давления (АД) проводилось дважды автоматическим тонометром «OMRON M2 Basic» (Япония) в положении сидя с расчетом среднего АД с пределом допустимой погрешности измерений ±3 мм рт.ст. (ESH/ESC, 2013). За артериальную гипертензию (АГ) принимался уровень АД≥140/90 мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов в период обследования (ACC/AHA Guideline, 2017).

Нозологический диагноз выставлялся специалистами согласно Международной классификации болезней X пересмотра.

Патологическая пораженность (П.п.) вычислялась по следующей формуле:

$$\text{П.п.} = \frac{\text{число заболеваний, зарегистрир. у населения}}{\text{число осмотрен. населения}} \text{x}100.$$

Статистический анализ проводился с применением пакета программ SPSS STATISTICS (версия 26.0). Качественные переменные описаны абсолютной и относительной частотой (процентами), количественные — с помощью

СОФРОНОВА Саргылана Ивановна – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела ЯНЦ КМП, sara2208@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0010-9850. **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор ЯНЦ КМП, ORCID: 0000-0002-4817-5315.

среднего значения и стандартной ошибки среднего значения. При сравнении групп использовали критерии Спирмена χ2. Статистическая значимость различий (p) принималась равной 5%.

Результаты и обсуждение. Комплексное медицинское обследование взрослого населения показало, что практически здоровыми, т.е. не имеющими ту или иную патологию, признаны всего 23 чел. (13,1%). По результатам исследования патология была выявлена у 152 из 175 чел. (86,9%). Патологическая пораженность составила 270,1 на 100 осмотренных, т.е. на одного человека в среднем приходится по 2-3 заболевания. Впервые в жизни установленный диагноз был выставлен у 43 чел. В структуре патологической пораженности лидирующее место занимали болезни органов пищеварения, которые были зарегистрированы у более половины участников исследования (57,7 на 100 осмотренных, или 21,4% от всех болезней) (табл.1). Вторую ранговую позицию с небольшой разницей занимали болезни системы кровообращения, которые также были зарегистрированы у более половины обследованного контингента (57,1 или 21,2%). На третьей позиции в структуре заболеваний были болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (51,4 или 19,1%). Общая доля наиболее распространенной патологии среди участников исследования составила более половины от общей нозологии. Кроме вышеуказанных классов болезней в структуре патологической пораженности значительный удельный вес занимали болезни глаза и его придаточного аппарата, костно-мышечной системы, соединительной ткани и мочеполовой системы.

Первую ранговую позицию по частоте патологической пораженности занимали болезни органов пищеварения. Наиболее частыми патологиями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у взрослого населения явились хронический холецистит – 54 случая, удельный вес 43,5 % от всей патологии ЖКТ, и хронический гастрит – 47 случаев и 37,9% соответственно. Возможно, это обусловлено некачественной питьевой водой, т.к. 35 чел., или каждый пятый респондент, указали в анкете, что пьют неочищенную воду из системы водоснабжения, добываемую из водозаборных скважин, должным образом не проходящую комплексную водоочистку, где также не исключено наличие радона, продукта распада урана.

Вторыми по частоте встречаемости отмечены БСК, которые в основном были представлены АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ). У более половины респондентов регистрировалась гипертоническая болезнь (ГБ) (n=98 или 56,0%), в том числе впервые выявленная у 25, что составило 14,3%. В основном ГБ представлена 2-й стадией – 45 чел., 1-я и 3-я стадии выставлены у 25 и 28 чел. соответственно. ИБС выявлена у 25 респондентов - 14,4% всех участников исследования, у более половины из них она зарегистрирована впервые (n=14, 8,0% соответственно), в их числе 1 пациент с подострой стадией инфаркта миокарда в экстренном порядке направлен на стационарное лечение в кардиологическое отделение центральной районной больницы. ЦВЗ в основном были представлены дисциркуляторной (гипертонической) энцефалопатией и последствиями ишемического инсульта (n=32, 18,3%).

Далее по частоте встречаемости у респондентов распределились болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ. Учитывая высокую частоту избыточной массы тела и ожирения у взрослого населения, соответственно, среди болезней эндокринной системы выявлено экзогенно-конституциональное ожирение (77 случаев, удельный вес 85,5% от всей патологии эндокринной системы). Сахарный диабет 2-го типа зарегистрирован у 7 участников исследования (7,8%).

Среди болезней глаза и его придаточного аппарата наиболее частая

Таблица 1

Структура патологии взрослого населения Алданского района РС (Я)

Класс болезней (по МКБ – 10)	Ранг	Патологическая пораженность (на 100 осмотренных)	Удельный вес (на 100 заболеваний)
A00-B99 Инфекционные и паразитарные болезни	XIII	0,6	0,2
C00-D48 Новообразования	VII	10,3	3,9
D50-D89 Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	XII	1,1	0,4
E00-E90 Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	**III**	51,4	19,1
G00-G99 Болезни нервной системы	VIII	4,0	1,5
H00-H59 Болезни глаза и его придаточного аппарата	IV	33,1	12,3
I00-I99 Болезни системы кровообращения	**II**	57,1	21,2
J00-J99 Болезни органов дыхания	IX	2,3	1,0
K00-K93 Болезни органов пищеварения	**I**	57,7	21,4
M00-M99 Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	VI	20,0	7,4
N00-N99 Болезни мочеполовой системы	V	26,8	9,9
Q00-Q99 Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	X	2,3	1,0
S00-T98 Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	XI	1,7	0,7
Все болезни		270,1	100,0

патология представлена в основном ангиопатией ретины (n=38 или 65,5% от всей патологии органов зрения).

Наиболее частая патология среди заболеваний органов мочеполовой системы представлена болезнями женских половых органов, среди которых лидировала дисплазия шейки матки (n=25 или 53,2% от всей имеющейся патологии мочеполовой системы).

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в основном были представлены остеохондрозом позвоночника (n=26), удельный вес от всей патологии в данной структуре составил 72,2%.

Новообразования занимали VII ранговую позицию в структуре патологической пораженности, встречались почти у каждого 10-го участника исследования (n=18 или 10,3 на 100 осмотренных). ЗНО зарегистрированы у 4 участников исследования: у 2 женщин рак шейки матки, у 1 мужчины рак желудка и еще у 1 мужчины хронический лимфолейкоз. Все лица находятся под наблюдением терапевта и онколога, не имеют признаков прогрессирования заболевания. Трем участникам исследования с подозрением на ЗНО мочеполовой системы рекомендовано обследование в Якутском республиканском онкологическом диспансере. В исследованиях Иванова П.М. показаны лидирующие позиции по распространенности ЗНО органов пищеварения и репродуктивной системы в промышленной зоне Якутии, что вызывает онконастороженность по отношению к больным с преканцерогенными заболеваниями [2, 5]. Другие новообразования представлены в основном доброкачественной миомой матки.

Для более детального анализа нами проведено гендерное сравнение патологической пораженности (табл.2). При сравнительном анализе на 100 осмотренных у женщин пораженность той или иной патологией значительно превышала показатели у мужчин - почти по три нозологии на женщину. Обусловлено это статистически значимо высокой встречаемостью патологии мочеполовой системы, в основном представленной болезнями женских половых органов. В работе Семеновой И.Н. [1] также подтверждена высокая частота заболеваемости мочеполовой системы у работающих женщин по сравнению с мужским населением горнорудной провинции России. При гендерном сравнении незначимо чаще встречались БСК у мужчин (n=41 или 62,1 на 100 осмотренных), чем у женщин (n=57 или 54,1 соответственно) (p=0,228). В остальном статистически значимых различий в патологической пораженности не отмечалось. Одинаково часто регистрировались болезни органов пищеварения, эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ.

По антропометрическим показателям, таким как средний ИМТ, значимых гендерных различий не получено - у мужчин 28,79±0,50, у женщин 28,96±0,57. По значению ИМТ 56 чел., или 32,2% от общего количества участников исследования, имели избыточную массу тела, ожирение зарегистрировано у 77 чел. (44,2%). При гендерном сравнении 27 мужчин (40,9%) и 29 женщин (26,9%) (χ^2=3,70 p=0,05) имели избыточную МТ. Ожирение, по ИМТ, сравнительно одинаково часто встречалось как у мужчин (n=29 или 43,9%), так и у женщин (n=48 или 44,4%), и значимо не отличалось (χ^2=0,004, p=0,948).

Таким образом, у некоренного населения Алданского района РС (Я) избыточный вес и ожирение имели высокую частоту распространения, являясь фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Высокая патологическая пораженность болезнями пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, возможно, обусловлена неблагоприятными экзогенными факторами, характером питания и образом жизни. Ранее проведенные комплексные

Таблица 2

Патологическая пораженность взрослого населения Алданского района РС (Я) в зависимости от гендерной принадлежности

Класс болезней (по МКБ – 10)	Количество на 100 осмотренных мужчин	Количество на 100 осмотренных женщин	χ^2	p
A00-B99 Инфекционные и паразитарные болезни	0	0,9	0,609	>0,05
C00-D48 Новообразования	7,6	11,9	0,843	>0,05
D50-D89 Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	0	1,8	1,225	>0,05
E00-E90 Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	50,0	52,3	0,086	>0,05
G00-G99 Болезни нервной системы	3,0	4,6	0,259	>0,05
H00-H59 Болезни глаза и его придаточного аппарата	27,3	36,7	1,647	>0,05
I00-I99 Болезни системы кровообращения	62,1	54,1	1,072	>0,05
J00-J99 Болезни органов дыхания	3,0	1,8	0,263	>0,05
K00-K93 Болезни органов пищеварения	57,5	57,8	0,008	>0,05
M00-M99 Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	18,1	21,1	0,219	>0,05
N00-N99 Болезни мочеполовой системы	9,1	37,6	17,026	0,000
Q00-Q99 Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	0	3,7	2,478	>0,05
S00-T98 Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	1,5	1,8	0,025	>0,05
Все болезни	239,2	286,1	0,303	>0,05

медико-биологические исследования также подтверждали высокую частоту данных нозологий [3].

Заключение. Анализ патологической пораженности работающего населения Южной зоны Якутии, являясь дополнительным звеном социально-гигиенического мониторинга, показал реальную картину патологии среди населения, что дает возможность формировать прогнозы распространенности заболеваний. Высокая частота патологии со стороны органов пищеварительной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем у трудоспособного населения Южной Якутии показывает неблагополучную картину состояния здоровья, возможно обусловленную негативным влиянием как внешних, так и внутренних факторов, что доказывают статистические данные по заболеваемости и смертности населения данного региона. А учитывая, что обследуемый контингент относился к некоренному или «пришлому» населению, можно предположить синдром хронического адаптационного перенапряжения. Впервые выявленная патология, в том числе подозрение на впервые диагностированные злокачественные новообразования, вызывает тревогу. Особое внимание заслуживает высокая частота выявляемости в ходе комплексного медицинского осмотра патологии сердечно-сосудистой системы, которая вовремя не диагностируется, приводя к фатальным последствиям. Возможно, причиной тому являются низкий уровень обращаемости за медицинской помощью, низкий охват населения диспансеризацией либо отсутствие высококвалифицированных специалистов на местах.

В данной статье мы не детализировали влияние факторов образа жизни респондентов и производственной среды. Первичное звено здравоохранения, в том числе цеховое, имеет большое значение в раннем выявлении и профилактике факторов риска наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний и своевременном эффективном медицинском обеспечении, а также в работе школ здоровья для пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарного диабета, гастрита, онкологическими заболеваниями и т.д.

Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Региональные особенности биохимических, иммунологических и морфологических показателей у коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия) в норме и патологии» (FGWU-2022-0014) и НИР Академии наук РС (Я) «Оценка уровней облучения населения Алданского района за счет природных источников облучения и рекомендации по проведению защитных мероприятий по их снижению».

Литература

1. Доклад «О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Республике Саха (Якутия) по итогам деятельности за 2020 год» [электронный ресурс] / Мин-во здравоохр. Респ. Саха (Якутия). - Якутск, 2021. – 166 с.

Public Health and Health Organization Report Based on the results of activities for 2020 in the Republic of Sakha (Yakutia) [Electronic resource] / Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia). Yakutsk, 2021. - 166 p.

2. Иванов П.М. Гидросфера и злокачественные новообразования в Якутии / П.М. Иванов, А.Ф. Абрамов, Л.Н. Афанасьева. - Якутск: Офсет, 2020. - 212 с.

P.M. Ivanov. Hydrosphere and malignant neoplasms in Yakutia / P.M. Ivanov, A.F. Abramov, L.N. Afanasyeva. - Yakutsk: Offset, 2020. - 212 p.

3. Мешков Н.А. Проспективный эпидемиологический анализ заболеваемости населения, проживающего вблизи районов падения отделяющихся частей ракет-носителей / Н.А. Мешков // Мир науки, культуры, образования. – 2012. - № 6 (37). – С. 493-499.

Meshkov N.A. Prospective epidemiological analysis of the morbidity of the population living near the areas of the fall of separable parts of launch vehicles / N.A. Meshkov // World of Science, culture, education. – 2012. - № 6 (37). – P. 493-499.

4. Оценка состояния здоровья работающего населения г. Сибай по результатам дополнительной диспансеризации / И.Н. Семенова, Ю.С. Рафикова, Я.Т. Суюндуков, О.М. Хакимзянов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8-2. – С. 410-413.

Assessment of the health status of the working population of Sibai according to the results of additional medical examination / I.N. Semenova, Yu.S. Rafikova, Ya.T. Suyundukov, O.M. Khakimzyanov // Fundamental research. - 2012. – No. 8-2. – pp. 410-413.

5. Факторы среды и заболеваемость населения южной промышленной зоны Якутии злокачественными новообразованиями / П.М. Иванов, А.Ф. Абрамов, М.И. Томский [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2017. - №2. - С. 4-8.

Environmental factors and morbidity of the population of the southern industrial zone of Yakutia with malignant neoplasms / P.M. Ivanov, A.F. Abramov, M.I. Tomsky, [et al.] // Yakut Medical Journal. - 2017. - No. 2. - P. 4-8.

П.М. Иванов, А.Ф. Абрамов, А.С. Гольдерова,
А.В. Максимов, М.П. Кириллина

ГИДРОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ЖИТЕЛЕЙ ПРИЛЕНСКОЙ ЗОНЫ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.15

УДК 616-006.04

Проведена оценка взаимосвязи заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗН) органов мочевыделительной системы органов с загрязняющими водную среду гидрохимическими факторами в Приленской зоне Якутии. За анализируемый период (2001-2015 гг.) установлены прямые корреляционные сильные связи между показателями ЗН органов мочевыделительной системы с уровнем хлоридов и синтетическими поверхностно-активными веществами. Также выявлены корреляционные связи средней силы с уровнем нитритов, магния, прозрачности, цветности и минерализацией воды территорий Приленской зоны за 1979-1985 гг.

Таким образом, территориальная вариабельность числа заболевших лиц раком органов мочевыделительной системы органов вполне может быть отражением корреляции уровня заболеваемости как с экзогенными, так и эндогенными факторами риска.

Ключевые слова: рак, органы мочевыделительной системы, гидрохимические факторы, Республика Саха (Якутия).

An assessment was made of the relationship between the incidence of malignant neoplasms of the urinary system and hydrochemical factors polluting the aquatic environment in the Prilenskaya zone of Yakutia. During the analyzed period (2001-2015), strong direct correlations were established between the parameters of the urinary tract organs with the level of chlorides and synthetic surfactants. Also, correlations of medium strength with the level of nitrites, magnesium, transparency, color and mineralization of water in the territories of the Prilenskaya zone for 1979-1985 were revealed.

Thus, the territorial variability in the number of people with cancer of the urinary system organs may well be a reflection of the correlation of the incidence rate, both exogenous and endogenous risk factors.

Keywords: cancer, organs of the urinary system, hydrochemical factors, Republic of Sakha (Yakutia).

Введение. Рак мочевыводящих путей встречается часто и включает в себя гамму поражений, начиная от небольших доброкачественных опухолей и заканчивая агрессивными новообразованиями с высокой смертностью. Преобладающим злокачественным новообразованием (ЗН) мочевыводящих путей является рак мочевого пузыря [13]. Рак мочевого пузыря является 10-м наиболее распространенным видом рака в мире, и заболеваемость им неуклонно растет во всем мире, особенно в развитых странах [8]. Согласно данным GLOBOCAN, в 2018 г. у 550 000 чел. был диагностирован рак мочевого пузыря. Это составляет примерно 3% всех новых диагнозов рака. Регионом с самым высоким уровнем рака мочевого пузыря среди женщин является Южная Европа (такая же, как и среди мужчин), где, по оценкам, ежегодно заболевание развивается у 26,5 мужчин на 100 тыс. и 5,5 женщин на 100 тыс. населения [11]. Регионами с самой низкой заболеваемостью раком мочевого пузыря являются Центральная и Западная Африка, Центральная Америка с индексом человеческого развития ниже среднего, возможно, из-за более низкого воздействия промышленных химических веществ и ограниченного доступа к табаку [6]. Уротелиальные клетки, выстилающие мочевой пузырь и мочевыводящие пути, постоянно подвергаются воздействию потенциально мутагенных агентов окружающей среды, которые фильтруются почками в мочу [9]. В России рак мочевого пузыря занимает 8-е место в структуре онкологической патологии у мужчин и 18-е место – у женщин [5]. Увеличение частоты встречаемости рака мочевого пузыря связано в первую очередь со сложной диагностикой заболевания на начальных стадиях, обусловленной бессимптомным течением или сходством клиники и симптомов с другими заболеваниями мочеполовых органов. Большинство случаев рака мочевого пузыря связывают с влиянием выделяемых с мочой канцерогенных веществ на уротелий [1].

В Республике Саха (Якутия) заболеваемость злокачественными новообразованиями органов мочевыделительной системы с 2001 по 2015 г. повысилась в 1,9 раза. В частности, данная патология у мужчин составила

ИВАНОВ Петр Михайлович – д.м.н., проф. Мед. ин-та СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, г. Якутск; **АБРАМОВ Алексей Федорович** – д.б.н., проф. ЯНИИСХ; **ГОЛЬДЕРОВА Айталина Семеновна** – д.м.н., проф. Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова, ORCID: 0000-0002-6739-9453; **МАКСИМОВ Александр Васильевич** – к.м.н., доцент Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова; **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, kirillinamp@mail.ru.

Таблица 1

Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями органов мочевыделительной системы по пятилетним периодам (2001-2015 гг.)

Год	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	n	%	N	%	n	%
2001	95	5,07	61	6,59	34	3,57
2005	106	5,43	72	7,27	34	3,54
2010	118	5,81	70	7,05	48	4,83
2015	181	7,16	107	8,92	74	5,57

8,92%, у женщин - 5,57% от всех ЗН за 2015 г. (табл.1) [2].

В Якутии качество питьевой воды является одной из ключевых проблем сохранения генофонда, совершенствования системы здравоохранения и утверждения здорового образа жизни населения. Одной из ключевых задач проводимых в РС(Я) исследований является выявление гидро-, биогеохимических факторов среды в зоне криолитозоны, имеющих значение в формировании высоких показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями населения. На качество поверхностных вод р. Лена и ее бассейна оказывает влияние хозяйственная деятельность объектов горнодобывающей промышленности, энергетики, коммунального хозяйства, водного транспорта, нефтебазового хозяйства, сельского хозяйства при непосредственном сбросе в них сточных вод, а также за счет поступления загрязняющих веществ на прилегающих к населенным пунктам территориях. Учитывая недостаточную изученность роли факторов гидросферы в процессах канцерогенеза, нами предпринята попытка сопоставления показателей заболеваемости органов мочевыделительной системы с химическими факторами водной среды.

Цель исследования – оценить взаимосвязь заболеваемости злокачественными новообразованиями органов мочевыделительной системы органов с загрязняющими водную среду гидрохимическими факторами в Приленской зоне Якутии.

Материал и методы исследования. Нами были проанализированы годовые отчетные данные ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер» и материалы химического состава воды р. Лена Министерства охраны природы РС(Я). Корреляционному анализу подвергнуты совокупные данные заболеваемости злокачественными новообразованиями мочевыделительной системы всего населения (на 100 тыс.) трех подзон (Нижнеленская, Среднеленская и Верхнеленская) Приленской зоны Республики Саха (Якутия) за период 2011-2015 гг. и концентрация химических веществ воды в тех же подзонах Приленской зоны за период 1979-1985 гг. Учитывая данные ряда исследований, выявивших связь рака мочевого пузыря с вредными веществами в питьевой воде, где рассматривалась длительность их воздействия от 30 [7] до 40 лет [12], нами был принят срок влияния загрязняющих веществ в воде до 30 лет.

Для выяснения силы влияния загрязняющих компонентов питьевой воды на частоту заболеваемости раком мочевыделительных органов нами были вычислены коэффициенты парной корреляции. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 19. Для изучения связей между переменными использовалась процедура парного корреляционного метода с использованием критерия Пирсона, где r – коэффициент корреляции. Коэффициент корреляции Пирсона (r-Пирсона) применяется для исследования взаимосвязи двух переменных, измеренных в метрических шкалах на одной и той же выборке. В статье представлены данные корреляционного анализа, критические значения уровня значимости (p) которых были меньше 0,05.

Результаты и обсуждение. Результаты исследований других медико-географических зон Якутии, учтенные по принципу причастности их территорий к бассейнам крупнейших рек, показали, что высокие уровни темпов роста общей онкологической заболеваемости населения обнаруживаются вдоль русла рек Алдан (150%), Амга (116%) и Вилюй (113%). По сравнению с этими зонами аналогичный показатель в Приленской зоне составил 105%, в частности в Нижнеленской подзоне – 102%, Среднеленской – 117 и Верхнеленской – 96%. Лидерами темпа роста по ЗН в Приленской зоне являются Мегино-Кангаласский (158%), Жиганский (123%) и Хангаласский (120%) районы. У мужчин максимальный темп роста заболеваемости ЗН отмечается в Жиганском районе (175%), у женщин – в Мегино-Кангаласском районе (154%) (табл. 2).

В РФ в 2010 г. было выявлено 18,7 тыс. больных с впервые установленным диагнозом рак почки, что составило 3,6% от числа всех ЗН, зарегистрированных в том же году. За период с 2001 по 2010 г. значительным был прирост частоты заболеваемости раком почки как у мужского (с 3,6 до 4,3%), так и женского (с 2,6 до 3,0%) населения. В 2010 г. «грубый» показатель заболеваемости всего населения составил 13,2 на 100 тыс. населения, что на 36,1% выше уровня 2001 г. (10,2), в т.ч. у мужчин – 15,7, у женщин – $11,1^{0}/_{0000}$. Уровни стандартизованных показателей заболеваемости составили для мужского и женского населения 12,1 и $6,6^{0}/_{0000}$ соответственно, а среднегодовой темп прироста – 3,1 и 2,1% соответственно. Максимумы заболеваемости приходятся на воз-

Таблица 2

Динамика показателей заболеваемости ЗН населения Приленской зоны по пятилетним периодам (на 100 тыс. населения)

Территории			Оба пола			Мужчины			Женщины		
Зона (подзона)		Район	2001-2005	2011-2015	темп роста	2001-2005	2011-2015	темп роста	2001-2005	2011-2015	темп роста
Приленская зона	А–Нижнеленская	Булунский	168,5	135,4	0,80	136,0	100,7	0,74	203,7	173,5	0,85
		Жиганский	201,8	248,4	1,23	163,3	286,8	1,75	238,6	211,4	0,89
	Среднеленская	Горный	147,2	146,7	1,00	150,3	158,9	1,06	144,3	135,1	0,94
		Кобяйский	198,1	177,4	0,90	208,2	168,0	0,81	188,2	186,3	0,99
		М.-Кангаласский	175,6	227,7	1,58	168,2	273,3	1,62	183,6	283,1	1,54
		Намский	145,7	176,0	1,21	158,5	179,4	1,13	133,8	172,9	1,29
		Хангаласский	189,1	227,7	1,20	215,3	253,7	1,18	164,1	202,6	1,23
		Якутский	214,5	243,5	1,14	215,9	234,4	1,09	213,3	251,8	1,18
	В–Верхнеленская	Ленский	252,9	207,6	0,82	260,6	187,2	0,72	245,1	228,0	0,93
		Олекминский	243,6	265,0	1,09	276,0	279,5	1,01	211,8	250,7	1,18

растную группу 70 лет и старше [3, 4].

За период 2001-2015 гг. в Приленской зоне общее число больных, взятых на учет с впервые в жизни установленным диагнозом ЗН, составило 5953 пациента, из них у 467 пациентов был выставлен рак органов мочевыделительной системы, что составило 7,8% от общего числа зарегистрированных больных и 18,8 на 100 тыс. населения. Наиболее поражаемую группу у обеих популяций сформировали лица старше 50 лет (73,6%). В возрасте от 0 до 14 лет было 29 детей, на долю которых приходится в среднем в год около 0,1% случаев заболеваемости раком почки в республике (в РФ в 2010 г. – 0,97%). Активный рост заболеваемости отмечается, начиная с 40-49 лет, достигая максимума (33,8) в возрастной группе 50-59 лет, за счет высокого роста частоты заболеваемости как у мужчин (38,5%), так и у женщин (30,8%). За анализируемый период консолидированные показатели заболеваемости раком мочевыделительной системы имели тенденцию к росту (с 18,0 до $22,7^{0}/_{0000}$) со средним годовым темпом прироста 4,75%. Так, среди 10 административных территорий, расположенных вдоль р. Лена, наиболее высоким среднегодовым темпом прироста заболеваемости выделяется Верхнеленская подзона 23,9% (с 7,6 до $22,2^{0}/_{0000}$), где развиты отрасли газа, нефтедобывающей промышленности, за ним следуют Среднеленская (сельское хозяйство) – 3,05% (соответственно с 19,8 до $23,0^{0}/_{0000}$) и Нижнеленская подзоны – 1,45% (с 14,7 до $15,8_{0/0000}$).

Одной из ключевых задач онкоэпидемиологических исследований является выявление факторов риска, имеющих значение в формировании высоких показателей заболеваемости населения раком органов мочевыделительной системы в некоторых выборочно взятых климатогеографических зонах территории Якутии. Анализ ежегодных показателей химического состава воды территорий Приленской зоны за 1979-1985 гг. свидетельствует о существенной мозаичности гидрохимической характеристики водной среды подзон р. Лена (табл.3).

Среди выделенных медико-географических территорий по уровню загрязненности водной среды выделяется Верхнеленская подзона, относящаяся к территориям интенсивного промышленного освоения с привлечением для работы специалистов-вахтовиков, где преимущественно развита инфраструктура алмазо-, нефти-, газодобычи. На территориях Верхней Лены, входящих в состав Иркутской области (Витим, Усть-Кут), располагается база Ленского пароходства, являющегося одним из ведущих трансграничных загрязнителей р. Лена. Так, в зоне верхнего течения р. Лена (подзона Южной Якутии) показатели бихроматной окисляемости, содержания взвешенных веществ и фенола превышают в 4 и более раз показатели нижнего течения (Арктическая подзона) р. Лена. От 3 до 4 раз превышали показатели загрязненности нефтепродуктами, минеральным и общим фосфором, водорастворимым CO_2 и нитридным азотом. От 2 до 3 раз превышали содержание хлоридов, общей минерализации, магния, синтетических поверхностно-активных веществ (СПАВ) и от 1,2 - 2 раз было выше содержание кремния, кальция, сульфатов, карбонатов (HCO_3) и показатели биохимической потребляемости кислорода за 5 сут ($БПК_5$). Обнаружено относительно низкое содержание цинка, водорастворимого кислорода (O_2), железа и меди.

Проведенный нами корреляционный анализ заболеваемости населения ЗН органов мочевыделительной системы (2011 и 2015 гг.) с гидрохимическими факторами по подзонам Приленской зоны (1979-1985 гг.) выявил наличие сильных прямых связей (на уровне $p \leq 0,01$) с уровнем хлоридов ($r=0,996$; $p=0,004$; ст.св=4) и СПАВ ($r=0,997$; $p=0,007$; ст.св.=4). Также выявлены корреляционные связи средней силы (на уровне $p \leq 0,05$) с уровнем нитритов ($r=0,972$; $p=0,028$; ст.св.=4), магния ($r=0,983$; $p=0,017$; ст.св.=4); прозрачности ($r=0,971$; $p=0,029$; ст.св.=4), цветности ($r=0,956$; $p=0,044$; ст.св.=4) и минерализацией ($r=0,951$; $p=0,049$; ст.св.=4) воды.

Полученные нами данные о сильной связи хлоридов с ЗН мочевыделительной связи согласуются с данными нескольких эпидемиологических ис-

Таблица 3

Сравнительная характеристика ежегодных показателей химического состава воды территорий Приленской зоны за 1979-1985 гг.

Химическое вещество	Всего в Приленской зоне	В т.ч. подзоны:			Соотношение показателей	
		А - Нижне-ленская	Б - Средне-ленская	В - Верхне-ленская	А : В	А : Б
Взвешенные в-ва	15,1	5,9	12,8	25,8	4,4:1,0	2,2:1,0
Прозрачность	61,7	17,2	70,2	80,5	4,7:1,0	4,1:1,0
РН	7,26	7,38	7,29	7,11	1,0:1,0	1,0:1,0
Углекислый газ	9,4	3,4	12,1	10,7	3,1:1,0	13,6:1,0
Кислород (O_2)	10,1	11,6	9,2	10,0	0,9:1,0	0,8:1,0
Биохроматн. окис-сть	34,7	8,7	43,7	49,9	5,7:1,0	5,0:1,0
БПК5	1,93	1,74	2,01	2,03	1,2:1,0	1,2:1,0
Цветность	35,0	22,8	40,3	38,4	1,7:1,0	1,8:1,0
Нефтепродукты	0,191	0,062	0,19	0,22	3,5:1,0	3,1:1,0
Фенолы	0,006	0,002	0,004	0,008	4,0:1,0	2,0:1,0
СПАВ	0,044	0,022	0,049	0,043	2,0:1,0	2,2:1,0
N аммонийный	0,13	0,1	0,17	0,1	1,0:1,0	1,7:1,0
N нитритный	0,06	0,02	0,07	0,05	3,1:1,0	4,4:1,0
N нитратный	0,02	0,05	0,02	0,01	0,2:1,0	0,4:1,0
N общий	0,27	0,29	0,33	0,21	0,7:1,0	1,1:1,0
P- минер.	0,032	0,005	0,066	0,018	3,6:1,0	13,2:1,0
P- общий	0,051	0,011	0,091	0,037	3,4:1,0	8,3:1,0
Железо	0,15	0,35	0,16	0,13	0,4:1,0	0,5:1,0
Кремний	2,3	1,4	2,8	2,6	1,9:1,0	2,0:1,0
Медь	2,6	5,3	2,8	2,2	0,4:1,0	0,5:1,0
Цинк	12,3	14,1	11,9	12,0	0,9:1,0	0,8:1,0
Карбонат (HCO_3–)	75,3	61,8	86,9	82,3	1,3:1,0	1,4:1,0
Сульфаты	33,1	21,5	35,7	39,4	1,8:1,0	1,7:1,0
Хлориды	63,76	23,29	71,17	60,1	2,6:1,0	3,1:1,0
Кальций	32,32	19,16	33,13	35,84	1,9:1,0	1,7:1,0
Магний	9,32	4,54	9,57	9,64	2,1:1,0	2,1:1,0
Минерализация	276, 0	132,4	271,3	297	2,2:1,0	2,0:1,0
Жесткость	1,88	1,33	2,16	2,06	1,5:1,0	1,6:1,0

следований, которые показали связь между риском рака мочевого пузыря и воздействием тригалометанов, основных побочных продуктов дезинфекции хлорированной воды, риски значительно возрастали при уровнях воздействия выше 25 мкг/л и при более чем 30-летнем воздействии хлорированной воды [12]. СПАВ привносятся в водоём в большом количестве с бытовыми сточными водами, со сточными водами промышленных предприятий, со стоками с сельхозугодий. За последние несколько лет увеличилось количество данных о возможных связях между содержанием нитратов в питьевой воде и риском развития рака. N-нитрозосоединения предположительно являются канцерогенами мочевого пузыря человека [10]. Оценивая роль отдельных гидрохимических факторов среды на возникновение рака мочевыделительной системы, можно отметить, что под воздействием факторов, оказывающих нередко разнонаправленное влияние на гомеостаз, возникают различные патофизиологические, патоморфологические изменения, приводящие к хронизации болезней, считающихся «преканцерогенными состояниями».

Заключение. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что Якутия относится к территориям с довольно выраженной контрастностью по уровню заболеваемости раком органов мочевыделительной системы. Можно допустить, что территориальная вариабельность числа лиц, заболевших раком органов мочевыделительной системы органов, вполне может быть отражением корреляции уровня заболеваемости как с экзогенными, так и эндогенными «факторами риска».

Литература

1. Давыдов М.И. Онкология. Клинические рекомендации / М.И. Давыдов, А.В. Петровский. - М., 2018. - 976 с.

Davydov M.I. Oncology. Clinical guidelines / M.I. Davydov, A.V. Petrovsky. - Moscow, 2018; 976 p.

2. Иванов П.М. Гидросфера и злокачественные новообразования в Якутии / П.М. Иванов, А.Ф. Абрамов, Л.Н. Афанасьева. - Якутск: Офсет, 2020. - 212 с.

Ivanov P.M., Hydrosphere and malignant neoplas8ms in Yakutia / P.M. Ivanov, A.F. Abramov, L.N. Afanasieva. - Yakutsk: Offset, 2020. - 212 p

3. Лаптева Н.И. Экологическое состояние территории России / Н.И. Лаптева; под ред. С.А. Ушакова, Каца. – М.: Академия, 2001. – С. 20-25.

Lapteva N.I., Ecological state of the territory of Russia [under the editorship of S.A. Ushakov, Ya.G. Kats]. - M.: Academy, 2001. - P. 20-25.

4. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (Заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоц развития России, 2012. – 260 с.

Chissov V.I. Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality) / V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. – M.: FSBI P.A. Herzen National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health and Social Development of Russia. 2012. - 260 p.

5. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость, смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2007. – 252 с.

Chissov V.I. Malignant neoplasms in Russia in 2006 (morbidity, mortality) / ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. — M: P.A. Herzen National Medical Research Radiological Centre, 2007. - 252 p.

6. Drinking water source and chlorination by-products. II. Risk of colon and rectal cancers / M E Hildesheim M, Cantor K, Lynch C [et al.] // Epidemiology. 1998; 9(1) :29-35.

7. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. [et al.] CA Cancer J. Clin. 2018;68: 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.

8. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer / Ferlay J., Ervik M., Lam F.[et al.]. Lyon, France: 2018. [(accessed on 10 January 2020)].

9. Ingested nitrate and nitrite and bladder cancer in Northern New England / Barry K, Jones R, Cantor K [et al.] Epidemiology. 2020 Jan; 31(1): 136–144.

10. Mushtaq J., Thurairaja R., Nair R. Bladder Cancer. Surgery. 2019; 37:529–537. doi: 10.1016/j.mpsur.2019.07.003.

11. Water disinfection by-products and bladder cancer: is there a European specificity? A pooled and meta-analysis of European case-control studies / Costet N., Villanueva C., Jaakkola J. [et al.]. Occup Environ Med. 2011; 68(5):379-85. doi: 10.1136/oem.2010.062703.

12. Yaxley JP. Urinary tract cancers: An overview for general practice / J Family Med Prim Care. 2016 Jul-Sep; 5(3): 533–538. doi: 10.4103/2249-4863.197258.

Л.Д. Олесова, А.И. Яковлева, Е.Д. Охлопкова, С.И. Софронова, Т.Е. Попова, А.Н. Романова

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ НАСЕЛЕНИЯ В ЗОНЕ ПОВЫШЕННОЙ ЕСТЕСТВЕННОЙ РАДИОАКТИВНОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.16

УДК 612.017.546.296

Проведенный лабораторный анализ основных параметров крови населения, проживающего на территории с неблагополучной естественной радиоактивностью 222Rn, выявил у населения Алданского района изменения биохимического спектра сыворотки крови, указывающего на наличие признаков дизадаптации. Частота изменений липидного профиля сопряжена с гендерной принадлежностью и курением. Сдвиг липидного обмена в сторону атерогенности более выражен у мужчин за счет увеличения атерогенных фракций липидов в крови, подверженных перекисному окислению, и понижения уровня антиатерогенной фракции липидов. Сдвиг метаболических потоков в сторону катаболизма, активация гликолиза, дислипидемия указывают на напряжение углеводного и липидного метаболизма, что является признаком дизадаптации организма и риском развития экологически обусловленных заболеваний, в том числе новообразований.

Ключевые слова: радон, метаболизм, липиды, углеводы, дизадаптация.

The laboratory analysis of the main parameters of the blood of the population living in the territory with unfavorable natural radioactivity of 222Rn revealed some changes in the biochemical spectrum of blood serum in the population of the Aldan region, indicating the presence of signs of disadaptation. The frequency of lipid profile changes is associated with gender and smoking. The shift of lipid metabolism towards atherogenicity is more pronounced in men due to an increase in the atherogenic fractions of lipids in the blood that are susceptible to peroxidation and a decrease

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., oles59@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., sashyak@mail.ru, **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., в.н.с.–руковод. лаб., elena_ohlopkova@mail.ru, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.–руковод. отдела, sara2208@mail.ru, **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора по научной работе, tata2504@yandex.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ranik@mail.ru.

in the level of the antiatherogenic fraction of lipids. The shift of metabolic flows towards catabolism, activation of glycolysis, dyslipidemia indicate the tension of carbohydrate and lipid metabolism, which is a sign of disadaptation of the body and the risk of developing environmentally conditioned diseases, including neoplasms.

Keywords: radon, metabolism, lipids, carbohydrates, disadaptation.

Введение. Одним из экологических рисков для здоровья человека является радиационная опасность, обусловленная аномальным содержанием радиоактивных элементов в природе. На территории Республики Саха (Якутия) подобному риску подвергается население Алданского района, где отмечается повышенная естественная радиоактивность горных пород Алданского щита и близкое расположение Эльконского урановорудного района, в котором сосредоточены основные запасы урана России. От отвалов горных пород продукт распада урана – изотоп радия радон (222Rn) – попадает в воду, почву и воздух. В источниках питьевого водоснабжения и воздухе помещений городов Алдан и Томмот, а также близлежащих поселков нередко отмечается его высокое содержание [1,3].

Радон считается канцерогенным агентом и является элементом риска для здоровья человека [12]. Индикатором негативных экологических воздействий на организм является уровень состояния здоровья населения с таким наиболее объективным показателем, как смертность. Общие коэффициенты смертности населения Алданского района высоки по сравнению с общереспубликанскими показателями (соответственно 13,4-14,2 против 8,6-7,8 на 100 тыс. населения). Смертность от болезней системы кровообращения занимает ведущее место и превышает более чем в 2 раза данные по РС(Я) (741,7 против 354,0 на 100 тыс. населения). Второе место занимает смертность от новообразований (в 2019 г. – 214,0 и в 2020 г. – 215,5 на 100 тыс. населения), третье – смертность от внешних причин (в 2019 г. – 146,9 и в 2020 г. – 143,3 на 100 тыс. населения). В структуре общей заболеваемости взрослых за 2000-2018 гг. определяющее значение имеют болезни органов дыхания, системы кровообращения, костно-мышечной системы [2].

Таким образом, в условиях неблагополучной естественной радиоактивности в Алданском районе состояние здоровья населения характеризуется устойчивой тенденцией ухудшения. А любой сдвиг от здоровья к заболеванию происходит на основе постепенного снижения адаптационных резервов организма, связанного с нарушением гомеостаза, а постоянство внутренней среды организма достигается биохимической адаптацией, позволяющей сохранить физиологически нормальное состояние организма [6]. В связи с этим определение биохимических параметров сыворотки крови является необходимым не только для выявления патологических процессов, происходящих в организме, но и для оценки признаков дизадаптации.

Цель: оценка биохимических показателей взрослого населения, проживающего на территории с повышенным уровнем воздействия природных источников излучения, для выявления признаков дизадаптации организма.

Материал и методы исследования. В весенний период 2022 г. проведено комплексное медико-биологическое обследование 175 чел. взрослого населения г. Алдан и г. Томмот Алданского района, мужчин было 66 (37,7%), женщин - 109 (62,3 %). Средний возраст составил ME 44,0(35,0; 52,0), у мужчин 45,0 (35,0; 53,0), у женщин 42,0 (36,0; 51,0). Исследование выполнялось в рамках НИР ЯНЦ КМП «Региональные особенности биохимических, иммунологических и морфологических показателей у коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия) в норме и патологии» (FGWU-2022-0014) и НИР Академии наук РС(Я) «Оценка уровней облучения населения Алданского района за счет природных источников облучения и рекомендации по проведению защитных мероприятий по их снижению». Исследование проведено с информированного согласия испытуемых и было одобрено решением локального этического комитета при ФГБНУ «ЯНЦ КМП».

Материалом исследования служила сыворотка венозной крови. Забор крови проводили из локтевой вены в утренние часы с 8 до 10 ч натощак после 12-часового воздержания от пищи. Для оценки состояния липидного обмена проведено определение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) энзиматическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Лабио» с использованием реактивов «Analyticon» (Германия). Холестерин липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле Friedewald et al. (1972). Коэффициенты атерогенности (КА) рассчитывали по формуле, предложенной А.Н. Климовым: КА=(ХС – ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП (Климов, Никульчева, 1999). Определены активности ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровни в сыворотке крови глюкозы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка и альбумина.

Для определения частоты нарушений липидного обмена использованы Российские рекомендации VII пересмотра Российского кардиологического общества 2020 г., составленные с учетом Европейских рекомендаций 2019 г. За гиперхолестеринемию (ГХС) принимался уровень ОХС ≥5,0 ммоль/л (190 мг/дл) с учетом риска сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE, повышенный уровень ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л (115 мг/дл) при низком, >2,6 ммоль/л при умеренном, >1,8 ммоль/л при высоком, >1,4 ммоль/л при очень высоком и экстремальном риске, сниженный уровень ХС ЛПВП – уровень ХС ЛПВП ≤1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин. К гипертриглицеридемии (ГТГ) относили уровень ТГ >1,7 ммоль/л (150 мг/дл). Гипергликемию натощак устанавливали при уровне глюкозы >5,6 ммоль/л. К лицам с данными нарушениями были отнесены также участники, получающие специфическое медикаментозное лечение по поводу этих состояний.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Применены стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин (M), ошибка среднего (m). Нормальность распределения проверена методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения количественных показателей использован критерий t-Стьюдента для оценки статистических гипотез, а в случае отклонения от нормального распределения – U-критерий Манна-Уитни. Оценка связей между переменными проведена с помощью парного корреляционного метода с использо-

ванием критериев Пирсона (для метрических переменных) и Спирмена (для переменных, измеренных в ранговой шкале), где r – коэффициент корреляции, p – значимость результата.

Результаты и обсуждение. Средние показатели всех биохимических параметров крови обследованной выборки не выходили за рамки нормальных значений, кроме незначительного превышения содержания ОХС и триглицеридов. Гендерное сравнение показало, что у мужчин значимо активны ферменты АЛТ и ЩФ, а состояние липидного обмена оказалось хуже, об этом свидетельствует повышенная величина КА (p=0,017), который отражает степень риска развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний сердца и сосудов. Дисбаланс липидного профиля у мужчин вызван значимо высоким уровнем ОХС, сравнительно пониженным уровнем антиатерогенной фракции липидов (ХС ЛПВП) (p=0,000) и сравнительно повышенным уровнем атерогенной фракции липидов (ХС ЛПНП) (p=0,000). У женщин, несмотря на высокий уровень ТГ, КА был в пределах нормального значения в силу компенсаторного повышения уровня ХС ЛПВП. Содержание креатинина, мочевой кислоты и альбумина в пределах нормальных значений было значимо выше у мужчин, а содержание мочевины у женщин (p<0,05) (табл.1).

Корреляционный анализ, проведенный между активностью ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ), участвующих в гомеостазе глюкозы, показал тесную прямую корреляционную связь на уровне выше r=0,600 (p=0,000).

С уровнем глюкозы положительно коррелировала активность ЛДГ (r=0,366; p=0,000), ГГТ (r=0,211; p=0,006) и КК (r=0,295; p=0,000). Кроме того, концентрация глюкозы была связана с уровнем общего белка (r=0,456; p=0,000), альбумина (r=0,389; p=0,000), мочевины (r=0,224; p=<0,004), мочевой кислоты (r=0,242; p=<0,001).

Получены прямые корреляционные связи активности ферментов с содержанием ОХС: АЛТ (r=0,261; p=0,001), АСТ (r=0,341; p=0,000), ГГТ (r=0,314; p=0,000), ЩФ (r=0,324; p=0,000).

Тесные корреляционные связи ферментов и субстратов объясняются тем, что постоянство шести биохимических показателей крови (общий белок и альбумин, глюкоза и холестерин, мочевина и креатинин) обеспечивается многочисленной системой ферментов. Основными ферментами, участвующими в магистральных потоках переаминирования, являются АСТ и АЛТ, где АСТ обеспечивает поступление субстратов в цикл трикарбоновых кислот, т.е. поддерживает адекватную биоэнергетику и термогенез, а АЛТ обеспечивает работу глюкозо-аланинового шунта для поддержания постоянства уровня глюкозы в крови. ГГТ, ЩФ, ЛДГ и КК также задействованы в одних и тех же метаболических путях и также являются основными ферментами, поддерживающими гомеостаз. Все ферменты участвуют в процессах адаптации к новым условиям среды, нагрузкам и т.д. Условным общим маркером метаболизма считается коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ), где АСТ показывает уровень катаболизма, АЛТ - уровень анаболизма, при этом метаболическое равновесие достигается при величине, равной 1,5, а колебания от 1,2 до 1,6 принимаются за адаптационный диапазон [4,5]. В клинической биохимии коэффициент де Ритиса используется в случае высокой активности ферментов для диагностики сердечной (>1,5) или печеночной (<1,5) патологии.

По нашим данным, средняя величина соотношения АСТ на АЛТ в пределах референтных значений равнялась 2,18, что показывает адаптивный метаболический сдвиг в сторону преобладания катаболической направленности метаболических потоков и особенно ярче у женщин (p=0,022).

Несмотря на среднее значение биохимических параметров, в пределах нормальных значений выявлены значимые различия в частоте снижения или повышения тех или иных показателей, сопряженных с гендерной принадлежностью (табл. 2).

Частота нарушений липидного спектра. Уровень ОХС был высоким у 54,5% мужчин и 37% женщин. Высокое значение ТГ выявлено у 42,4% мужчин и 37,7% женщин. Колебания уровня ОХС и ТГ не имели значимой сопряженности с гендерной принадлежностью, но нарушение ОХС заметно чаще регистрируется у мужчин, что подтверждается значимым высоким средним значением общего холестерина (5,65±0,23 ммоль/л).

Значимо сопряжены с гендерной принадлежностью изменения содержания ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, что также указывает на зависимость изменения КА от данных показателей. Уровень ХС ЛПВП в основном был нормальным или высоким. Его значение в пределах референтных значений было на 14,5% чаще у мужчин, а повышенный уровень, чуть превышающий верхнюю границу нор-

Таблица 1

Показатели биохимических параметров крови у жителей Алданского района

Показатель	Референтные значения	Среднее значение (M±m)			P
		всего n=173	мужчины n=66	женщины n=107	
Ферменты					
АЛТ	<30 Е/л	15,62±0,66	17,39±0,85	14,53±0,92	0,024
АСТ	<40 Е/л	30,56±1,05	32,62±1,61	29,29±1,38	0,120
АСТ/АЛТ	1,2-1,6	2,18±0,05	2,01±0,07	2,28±0,07	0,022
ЩФ	<258 Е/л	145,02±4,17	163,21±6,20	133,80±5,29	0,000
ГГТ	ж. <32, м.<50 Е/л	39,36±2,97	45,09±3,83	35,82±4,15	0,103
ЛДГ	225-450 Е/л	335,28±6,72	321,36±9,60	343,86±9,04	0,090
КК	<190 Е/л	122,62±13,02	117,58±12,91	125,73±19,54	0,728
Липиды					
ОХС	<5,0 ммоль/л	5,37±0,10	5,65±0,23	5,20±0,08	0,038
ТГ	<1,7 ммоль/л	1,89±0,10	1,80±0,12	2,02±0,19	0,304
ХС ЛПВП	>1,0 ммоль/л	1,98±0,04	1,70±0,06	2,15±0,05	0,000
ХС ЛПНП	<3,0 ммоль/л	2,53±0,09	3,03±0,19	2,22±1,00	0,000
ХС ЛПОНП	<1,5 ммоль/л	0,86±0,04	0,91±0,09	0,82±0,05	0,396
КА	<3,0	2,23±0,33	3,26±0,86	1,60±0,07	0,017
Субстраты					
Глюкоза	3,3-5,5 ммоль/л	5,22±0,06	5,14±0,08	5,26±0,10	0,354
Мочевина	1,7-8,3 ммоль/л	3,60±0,13	3,13±0,273	3,89±0,16	0,008
Креатинин	ж. <80, м. <97 нмоль/л	90,08±1,22	99,33±1,80	84,55±1,38	0,000
Моч. кислота	ж. <357, м. <488 мкмоль/л	324,12±6,01	358,48±9,73	302,92±6,92	0,000
Общ. белок	65-85 г/л	78,11±0,58	77,64±0,85	78,39±0,77	0,518
Альбумин	34 -48 г/л	46,45±0,39	47,45±0,78	45,82±0,40	0,046

Таблица 2

Частота нарушений биохимических показателей мужчин и женщин Алданского района, n/%

Показатель	Пол		Хи-квадрат Пирсона	df	p
	мужчины	женщины			
Холестерин (3,6-5,0 ммоль/л)					
Норма	28/42,4	65/60,7	5,536	2	0,063
<3,6	2/3,1	2/1,9			
>5,0	36/54,5	40/37,4			
Триглицериды (<1,7 ммоль/л)					
Норма	38/57,6	66/62,3	0,373	1	0,541
>1,7	28/42,4	40/37,7			
Холестерин ЛПВП (0,78-2,2 ммоль/л)					
Норма	55/83,3	64/59,3	18,397	2	0,000
<0,78	2/3,0	0/0,0			
>2,2	9/13,6	44/40,7			
Холестерин ЛПНП (<3,0 ммоль/л)					
Норма	37/56,1	86/80,4	11,548	1	0,001
>3,0	29/43,9	21/19,6			
Холестерин ЛПОНП (0,8 - 1,5 ммоль/л)					
Норма	59/89,4	101/92,5	11,548	1	0,001
>1,5	7/10,6	6/5,6			
Коэффициент атерогенности (<3)					
Норма	48/72,7	101/94,4	15,741	1	0,000
>3,0	18/27,3	6/5,6			
АЛТ (<30 Е/л)					
Норма	64/97,0	104/96,3	0,057	1	0,812
>30	2/3,0	4/3,7			
АСТ (40 Е/л)					
Норма	61/91,0	98/90,7	0,005	1	0,946
>40	6/9,0	10/9,3			
Коэффициент де Ритиса (1,2-1,6)					
Норма	17/25,8	23/21,3	2,294	2	0,318
>1,6	49/74,2	83/76,9			
ГГТ (ж. 7-32 Е/л, м. 11-50 Е/л)					
Норма	45/68,2	77/72,0	0,279	1	0,597
> нормы	21/31,8	30/28,0			
ЛДГ, Е/л					
Норма	64/97,0	81/76,4	15,808	2	0,000
<225	1/1,5	14/13,2			
>450	1/1,5	11/10,4			
Глюкоза (3,3-5,5 ммоль/л)					
Норма	52/78,8	75/71,4	1,169	1	0,280
>5,5	14/21,2	30/28,6			
Мочевая кислота (ж. 155-357; м. 268-488 мкмоль/л)					
Норма	57/86,4	85/78,7	8,296	1	0,004
>нормы	4/6,1	23/21,5			
<нормы	5/7,6	0/0,0			
Мочевина (1,7-8,3 ммоль/л)					
Норма	50/75,8	98/90,7	7,442	2	0,024
>нормы	3/ 4,5	3/2,8			
<нормы	13/19,7	7/6,5			
Креатинин (м. <97; ж. <80 мкмоль/л)					
Норма	25/39,7	48/44,4	2,359	2	0,307
>нормы	38/60,3	58/53,7			
<нормы	0/0,0	2/1,9			
Общий белок (65-85 г/л)					
Норма	58/87,9	78/74,3	8,756	2	0,020
<65,0	4/6,1	4/3,8			
>85,0	4/6,1	23/21,9			
Альбумин, г/л					
Норма	45/68,2	81/76,4	2,184	2	0,336
<34	1/1,5	3/2,8			
>48	20/30,3	22/20,8			

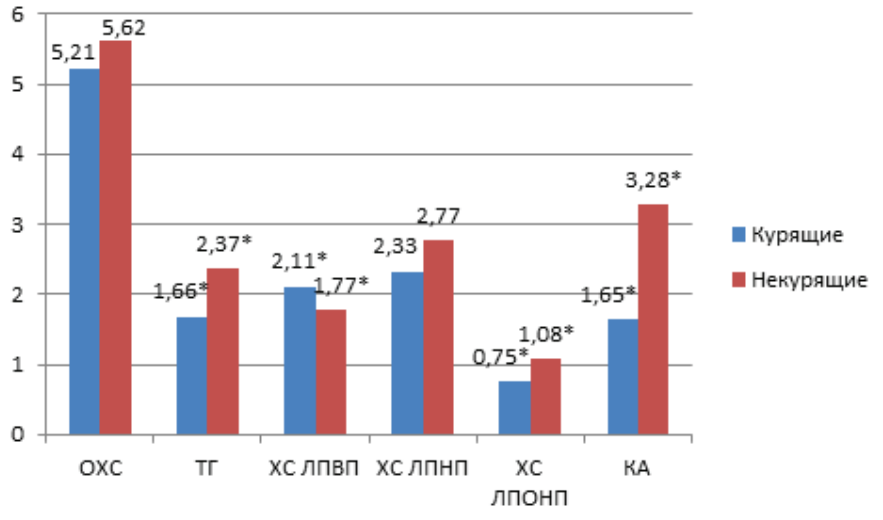
мы (>2,2 ммоль/л), был в 2 раза чаще у женщин (p=0,000). Среди обследуемых низкое значение ХС ЛПВП встречалось крайне редко – у двух мужчин. Содержание ХС ЛПНП в нормальных значениях выявлено у 80,4% женщин и 56,1% мужчин, следовательно, повышенный показатель данной атерогенной фракции липидов более чем в 2 раза чаще встречается у мужчин (p=0,01).

Величина КА в пределах нормального значения значимо чаще встречалась у женщин (94,4%), у мужчин этот показатель на 21,7% был ниже. Соответственно, высокое значение КА чаще выявлено у мужчин (p=0,000).

Сравнение средних значений биохимических параметров у курящих и некурящих показало значимые различия в содержании показателей липидного профиля. У курящих лиц уровень ХС ЛПВП значимо ниже, а ХС ЛПНП и КА значимо выше. Дисбаланс липидного профиля особенно ярче проявляется у курящих мужчин, о чем свидетельствует КА курящих мужчин, равный 4,72, и это выше в 2 раза, чем у некурящих мужчин (рисунок). Корреляционный анализ также показал отрицательную связь курения с ХС ЛПВП (r=-0,233; p=0,003), прямую связь - с ХС ЛПНП (r=0,156; p=0,047), ХС ЛПОНП (r=0,164; p=0,038) и КА (r=0,257; p=0,001) (рисунок).

Частота нарушений активности ферментов. Средние показатели активности ферментов трансаминаз АЛТ, АСТ, а также ЩФ, ЛДГ и КК находились в пределах референтных значений (табл.1). В зависимости от гендерной принадлежности выявлено значимое различие активности АЛТ и ЩФ в пределах нормальных значений: у мужчин активность данных ферментов была выше.

Нарушения активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ встречались в единичных случаях. Пониженная или повышенная активность ЛДГ значимо чаще встречалась у женщин (23,6%) (p = 0,000). ЛДГ – фермент, участвующий в конечной реакции гликолиза в анаэробных условиях (переход пирубата в лактат). ЛДГ поддерживает кислотно-щелочное равновесие и отличается стабильностью, обеспечивая константный уровень pH. Если взять за норму эталонный показатель ЛДГ, равный 250 МЕ/л, то у 78% населения Алданского района повышена активность этого фермента. Умеренно высокая активность ЛДГ и повышенный уровень глюкозы показывают интенсификацию анаэробного гликолиза. Гликолиз явля-



Показатели липидного профиля в зависимости от курения

ется центральным метаболическим путем, а промежуточные продукты являются отправной точкой разветвления других путей, в том числе путей синтеза аминокислот и жиров. Скорость гликолиза в опухолевых клетках в 200 раз выше, чем в нормальных клетках, т.е. источником энергии для быстро растущей опухоли в состоянии гипоксии является глюкоза. Это явление было описано Отто Варбургером (1930 г.) и названо эффектом Варбургера, согласно которому первопричиной возникновения рака ставится дисфункция митохондриального метаболизма [8]. Если зависимость раковых клеток от гликолиза для производства энергии хорошо изучена, то роль адипоцитов и перепрограммирования метаболизма липидов в энергетической поддержке роста раковой опухоли все еще изучается. Изменение метаболизма липидов приводит к изменениям состава мембран, распределения и функции белков, экспрессии генов и клеточных функций, а также вызывает развитие и прогрессирование многих заболеваний, таких как воспаление, гипертония, диабет, заболевания печени, болезни сердца, заболевания почек, неврологические расстройства, кистозный фиброз и рак [10,14,15].

В науке известны корреляции радона с заболеваемостью раком легких, особенно у курящих [11, 13] и, возможно, с длительной экспозицией высоких доз радона связаны рак почки, меланома, гематологический рак и первичные опухоли головного мозга [9,14]. По степени выраженности прироста показателей онкологической заболеваемости Алданский район находится на втором месте (1,50 %) после Усть-Майского района (1,79 %) [2]. По распространенности злокачественных новообразований среди населения Алданского района первое место занимают новообразования органов пищеварения (25,9%), затем органов дыхания (13,0 %) и далее мочевыделительной системы (6,3 %).

Рост активности ГГТ не имел зависимости от гендерной принадлежности, в обеих группах превышение активности фермента составило по 30%. Критерий Манна-Уитни выявил прямую связь активности ГГТ с курением (p=0,043). Средняя активность ГГТ у курящих (n=53) составила 44,89±4,75Е/л, у некурящих - 39,20 ±4,94Е/л. ГГТ составляет одну из детоксицирующих систем организма и является маркером интоксикации, аллергизации. Основная локализация ГГГ в печени. Незначительная активация фермента ГГТ – адаптивный механизм, вызванный дефицитом аминокислот в крови и открывающий доступ к белкам внутренних органов с целью устранения гипо- и диспротеимнемии [4].

Гипопротеинемия среди населения г. Алдана обнаружена только у 4 мужчин и 4 женщин, гипоальбуминемия – у 1 мужчины и 3 женщин. Общий белок и альбумин являются константными показателями. Их средние значения находились в пределах нормы, а выявленные колебания уровня общего белка значимо сопряжены с гендерной принадлежностью (p=0,001): у мужчин – 12,1%, у женщин – 26,7%. Повышенный уровень общего белка в 3,6 раза чаще встречался у женщин (21,9%), возможно, это связано с тем, что высо-

Таблица 3

Биохимические параметры крови у женщин г. Алдан и г. Томмот

Показатель	Референсные значения	Женщины, среднее значение (M±m)			P
		всего n=107	г. Алдан n=57	г. Томмот n=50	
Ферменты					
АЛТ	<30 ммоль/л	14,53±0,92	12,61±0,73	16,90±1,73	0,026
АСТ	<40 ммоль/л	29,29±1,38	27,00±1,03	31,62±2,68	0,096
АСТ/АЛТ	1,2-1,6	2,26±0,07	2,36±0,09	2,15±0,11	0,160
ЩФ	<258 Е/л	133,80±5,29	149,42±7,54	112,92±6,40	0,055
ГГТ	ж.<32, м.<50 Е/л	30,13±2,16	26,82±2,32	33,98±3,77	0,099
ЛДГ	225-450 Е/л	343,86±9,04	288,14±9,16	400,02±8,16	0,000
КК	<190 Е/л	125,73±19,54	66,36±6,36	152,42±9,43	0,000
Липиды					
ОХС	<5,0 ммоль/л	5,20±0,08	5,32±0,13	5,04±0,08	0,094
ТГ	<1,7 ммоль/л	2,02±0,19	1,32±0,13	2,37±0,15	0,000
ХС ЛПВП	>1,0 ммоль/л	2,15±0,05	2,14±0,07	2,17±0,06	0,789
ХС ЛПНП	<3,0 ммоль/л	2,22±1,00	2,55±0,12	1,85±0,13	0,000
ХС ЛПОНП	<1,5 ммоль/л	0,82±0,05	0,60±0,06	1,08±0,07	0,000
КА	<3,0	1,60±0,07	1,64±0,105	1,53±0,11	0,487
Субстраты					
Глюкоза	3,3-5,5 ммоль/л	5,26±0,10	4,93±0,12	5,83±0,17	0,000
Мочевина	<8,3 ммоль/л	3,97±0,19	2,84±0,14	5,34±0,28	0,000
Креатинин	<97 мкмоль/л	84,55±1,38	83,58±1,74	85,54±2,22	0,454
Моч. кислота	ж.<357, м.<488 мкмоль/л	302,92±6,92	277,72±8,53	331,14±9,77	0,000
Общ. белок	65-85 г/л	78,39±0,77	73,60±0,90	83,75±0,77	0,000
Альбумин	34 -48 г/л	45,82±0,40	43,94±0,55	47,87±0,42	0,000

кое содержание общего белка связано со стрессом. Сохранение оптимального уровня общего белка контролируется трансаминазами АЛТ, АСТ и ГГТ. У жителей Алданского района выявлены существенные коэффициенты корреляции уровня общего белка и альбумина с уровнем глюкозы (0,456; p=0,000 и 0,384; p=0,000 соответственно) и активностью ЛДГ (0,578; p=0,000 и 0,426; p=0,000 соответственно), что показывает сопряженность углеводного и белкового обмена.

Мочевина и креатинин – продукты азотистого обмена в крови, они являются одним из ключевых показателей деятельности почек. Оценка нарушений содержания мочевины и креатинина показала гендерную сопряженность изменений ее уровня. Высокие показатели выявлены у 3 мужчин и 3 женщин, а пониженные показатели встречались относительно чаще, особенно у мужчин (табл.2). Снижение концентрации мочевины в крови происходит при стрессе и является результатом повышенного включения азота белков крови в обменные механизмы организма. Средний уровень мочевины в обеих группах был в пределах нормы, но значимо выше у женщин. Определение уровня мочевины необходимо для оценки интенсивности катаболизма и зависит от соотношения активности трансаминаз [5].

Средний уровень креатинина был немного повышен как у мужчин, так и у женщин (табл.1). Частота его умеренного повышения не сопряжена с гендерной принадлежностью. Процент изменения его уровня составил у мужчин 60,3%, у женщин – 55,6%. Небольшое повышение креатинина, возможно, связано с объемом мышечной массы.

Нарушения уровня глюкозы, превышающего верхнюю границу нормы, не были сопряжен с полом (p = 0,280). Повышение уровня глюкозы выявлено у 14 мужчин и 30 женщин, что в процентном отношении составило 21,2 и 28,6% соответственно. У 6 чел. (3,4%) определен высокий уровень глюкозы, превышающий более 10 ммоль/л, из них трое не имели установленного диагноза. Коэффициент корреляции глюкозы с уровнем ТГ составил r=0,445; p=0,000, с ХС ЛПОНП - r=0,466; p=0,000.

Мочевая кислота является низкомолекулярным антиоксидантом. Ее среднее значение как у мужчин, так и у женщин находится в пределах нормального содержания, а изменения ее уровня также сопряжены с гендерной принадлежностью: у женщин повышенное содержание мочевой кислоты было в 3,5 раза значимо чаще, чем у мужчин (p<0,004).

В табл. 3 приведен сравнительный анализ биохимических показателей женщин, проживающих в городах Алдан и Томмот. Среднее содержание всех биохимических показателей в обеих группах находится в пределах нормальных величин, кроме ТГ и глюкозы, у женщин г. Томмот, которые немного превышали верхнюю границу нормы (p=0,000). Несмотря на более высокое значение ОХС в группе женщин г. Алдан, а ТГ в группе женщин г. Томмот в обеих группах КА был в пределах нормального значения. Это объясняется тем, что у женщин г. Алдан выше уровень ХС ЛПВП, а у женщин г. Томмот значение антиатерогенной фракции липидов - ХС ЛПНП ниже, чем у женщин г. Алдан (p<0,000). Кроме того, в группе женщин г. Томмот заметна активация ферментов АЛТ, ЛДГ, КК. Показатели углеводного и белкового обмена: уровень глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, общего белка и альбумина, были значимо выше, чем у женщин г. Алдана (p<0,05).

Город Томмот находится в 40 км к юго-востоку, а г. Алдан в 50 км к востоку от Эльконского урановорудного района. Обследованное нами население не занято непосредственно в добывающих предприятиях, поэтому влияние ионизирующего излучения опосредовано. Однако ежегодные замеры радиоактивного излучения питьевой воды и воздуха в помещениях показывают неблагополучную ситуацию. В 2021 г. в 87 пробах (20,4%) из подземных источников питьевого водоснабжения Алданского района выявлено превышение содержания радона (222Rn), а в 46 помещениях общественных зданий значение эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) радона превышало санитарные нормы, максимальное зарегистрированное значение ЭРОА 222Rn – 429 ± 86 Бк/м^3 [1]. В условиях низких температур в помещениях при термоизоляции и отсутствия проветривания концентрация радона достигает значительно более высоких значений [7,12], а холодный период в Якутии длится 6 месяцев. Необходимы дальнейшие исследования состояния здоровья работающего контингента горнорудных предприятий.

Заключение. Таким образом, у населения Алданского района изменения биохимического спектра сыворотки крови указывают на наличие признаков дизадаптации. Изменения липидного профиля сопряжены с гендерной принадлежностью. Нарушение метаболизма липидов в сторону атерогенности значимо чаще встречается у мужчин за счет увеличения атерогенных фракций липидов в крови, подверженных перекисному окислению и понижения уровня ХС ЛПВП, особенно у курящих. Наблюдаемый сдвиг метаболических потоков в сторону катаболизма, активация гликолиза, дислипидемия указывают на снижение адаптивных резервов организма. Дальнейшая интенсификация обогащения урановых руд увеличит воздействие ионизирующего излучения на население, что потребует продолжения медико-биологических, экологических исследований для профилактики экологически обусловленных заболеваний.

Литература

1. Государственный доклад о состоянии и охране окружающей среды Республики Саха (Якутия) в 2021 году. URL: https://minpriroda.sakha.gov.ru/uploads/ckfinder/userfiles/2022/08/02/files/Preview%20(25).pdf

State report on the state and protection of the environment of the Republic of Sakha (Yakutia) in 2021. URL: https://minpriroda.sakha.gov.ru/uploads/ckfinder/userfiles/2022/08/02/files/Preview%20(25).pdf

2. О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Республике Саха (Якутия) по итогам деятельности за 2020 г. (рукопись). – Якутск: Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия), 2021. – 142 с.

On the state of health of the population and the organization of health care in the Republic of Sakha (Yakutia) based on the results of activities for 2020 (manuscript). - Yakutsk: Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia), 2021. - 142p.

3. Радиационная обстановка РГП территории Республики Саха (Якутия) за 2021 г.file:///C:/Users/Master/Desktop/Радиационная%20обстановка_РГП%20территории%20РС(Я)%20за%202021%20г.pdf

Radiation situation of the RSE on the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) for 2021.file:///C:/Users/Master/Desktop/Радиационная%20обстановка_РГП%20территории%20РС(Я)%20за%202021%20г.pdf

4. Рослый И.М. Ферментемия-адаптивный механизм или маркер цитолиза / И.М. Рослый, С.В. Абрамов, В.И. Покровский // Вестник РАМН. - 2002. -№8.- С.3-8.

Rosly I.M., Abramov S.V., Pokrovsky V.I. Enzyme-adaptive mechanism or marker of cytolysis//Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. - 2002. -№8.- P.3-8.

5. Фокина Е.Г. Энзимологическая часть биохимического паспорта человека / Е.Г. Фокина, И.М. Рослый // Эпидемиология и гигиена. – 2013. -№ 4.- С.28-31.

Fokina E.G., Rosly I.M. Enzymological part of the human biochemical passport// Epidemiology and hygiene. - 2013. - No. 4. - P. 28-31.

6. Хочачка И. Биохимическая адаптация / И. Хочачка, Д. Сомеро. – М.: Мир, 1988. – 586 с.

Khochachka I, Somero D. Biochemical adaptation. Publishing house MIR. -1988. - 586s.

7. Сравнительный анализ накопления радона в зданиях различного класса энергоэф-

фективности на примере пяти российских городов / И.В. Ярмошенко, А.Д. Онищенко, Г.П. Малиновский [и др.] // Радиационная гигиена. - 2020.- Т. 13, № 2.- С. 47-56.

Comparative analysis of radon accumulation in buildings of different energy efficiency classes on the example of five Russian cities / Yarmoshenko I.V., Onishchenko A.D., Malinovsky G.P. [et al.] //Radiation hygiene. 2020.- Vol. 13.- No. 2.- S. 47-56.8.

8. Akram M. Mini-review on glycolysis and cancer. J Cancer Educ. 2013 Sep;28(3):454-7. doi: 10.1007/s13187-013-0486-9. PMID: 23728993.

9. Bräuner EV, Andersen ZJ, Andersen CE, Pedersen C, Gravesen P, Ulbak K, Hertel O, Loft S, Raaschou-Nielsen O. Residential radon and brain tumour incidence in a Danish cohort. PLoS One. 2013 Sep 16;8(9):e74435. doi: 10.1371/journal.pone.0074435. PMID: 24066143; PMCID: PMC3774631.

10. Cao Y. Adipocyte and lipid metabolism in cancer drug resistance. J Clin Invest. 2019 Jul 2;129(8):3006-3017. doi: 10.1172/JCI127201. PMID: 31264969; PMCID: PMC6668696.

11. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. BMJ. 2005 Jan 29;330(7485):223. doi: 10.1136/bmj.38308.477650.63. Epub 2004 Dec 21. PMID: 15613366; PMCID: PMC546066.

12. Grzywa-Celińska A, Krusiński A, Mazur J, Szewczyk K, Kozak K. Radon-The Element of Risk. The Impact of Radon Exposure on Human Health. Toxics. 2020 Dec 14;8(4):120. doi: 10.3390/toxics8040120. PMID: 33327615; PMCID: PMC7765099.

13. Henshaw DL, Eatough JP, Richardson RB. Radon as a causative factor in induction of myeloid leukaemia and other cancers. Lancet. 1990 Apr 28;335(8696):1008-12. doi: 10.1016/0140-6736(90)91071-h. PMID: 1970069.

14. Lammert, E.; Zee, M. Metabolism of Human Diseases: Organ Physiology and Pathophysiology; Springer: Berlin, Germany, 2014.

15. Mattes, R.D. Fat taste and lipid metabolism in humans. Physiol. Behav. 2005, 86, 691–697.

16. Zaballa I, Eidemüller M. Mechanistic study on lung cancer mortality after radon exposure in the Wismut cohort supports important role of clonal expansion in lung carcinogenesis. Radiat Environ Biophys. 2016 Aug;55(3):299-315. doi: 10.1007/s00411-016-0659-0. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27334643.

Т.А. Баянова, З.А. Зайкова, Д.А. Архинчеева, Л.В. Карпова, М.В. Рыбалко

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.17

УДК 616.98:578.828HIV-036.86

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ КАК ПРИЧИНА ИНВАЛИДИЗАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ

В статье представлен анализ данных государственной статистической отчетности об инвалидности населения Иркутской области вследствие ВИЧ-инфекции, диспансерном наблюдении за больными ВИЧ-инфекцией. Показана многолетняя динамика изменений 4-й стадии ВИЧ-инфекции в зависимости от вторичных проявлений. Рассчитана медиана среднего возраста больных по группам инвалидности среди мужчин и женщин, представлена структура причин инвалидизации. Дан прогноз относительно изменения групп инвалидности на 2022 г. Мероприятия по увеличению приверженности граждан с ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапии, профилактике вторичных и оппортунистических заболеваний позволят предотвратить раннюю инвалидизацию населения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, стадии ВИЧ-инфекции, инвалидность, причины инвалидности.

The article presents an analysis of the state statistical reporting data on the disability of the population of the Irkutsk region due to HIV infection, dispensary observation of patients with HIV infection. The long-term dynamics of changes in the 4th stage of HIV infection depending on secondary manifestations is shown. The median of the average age of patients by disability groups among men and women was calculated, the structure of the causes of disability was presented. A forecast is given regarding the change in disability groups for 2022. Measures to increase the adherence of citizens with HIV infection to antiretroviral therapy, the prevention of secondary and opportunistic diseases will prevent early disability of the population.

Keywords: HIV infection, stages of HIV infection, disability, causes of disability.

Введение. Пандемия ВИЧ-инфекции продолжается, оказывая влияние на основные показатели, характеризующие состояние здоровья населения. Стратегией развития здравоохранения до 2025 г. ВИЧ-инфекция определена как «угроза национальной безопасности в области охраны здоровья населения». По состоянию на 31 декабря 2021 г. в Российской Федерации с ВИЧ проживало 0,8% населения, в том числе в возрасте 15–49 лет – 1,5%. В 2021 г. Иркутская область лидировала по уровню заболеваемости (99,6 против 47,8 на 100 тыс. по РФ); по уровню поражённости занимала второе место после Кемеровской области с показателем 2042,5 на 100 тыс. (http://www.hivrussia.info). В настоящее время ВИЧ-инфекция отнесена к хроническим, поддающимся лечению инфекциям [7]. Благодаря антиретровирусной терапии (АРВТ) увеличивается продолжительность жизни больных с ВИЧ-инфекцией. Как следствие возрастает социальная значимость ВИЧ-инфекции, включая инвалидизацию населения [6, 8]. Общие показатели инвалидности вследствие ВИЧ-инфекции в Иркутской области изучены до 2019 г. [4, 5]. Однако учитывая социальную и экономическую значимость ВИЧ-инфекции в современных условиях, возникает необходимость дальнейшего изучения проблемы.

Цель исследования: изучить различные аспекты первичной инвалидности взрослого населения вследствие ВИЧ-инфекции за 2010-2021 гг.

Материалы и методы исследования. Проведено эпидемиологическое исследование по данным статистических отчетных форм №7-собес «Сведения о медико-социальной экспертизе лиц в возрасте 18 лет и старше» и №61 «Сведения о ВИЧ-инфекции» за 2010-2021 гг. Изучение доли больных с 4-й стадией ВИЧ-инфекции производилось по форме федерального государственного статистического наблюдения №61. Анализ первичной медицинской документации не проводился. Оценка групп инвалидности в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, перечень вторичных заболеваний, ген-

Иркутский ГМУ МЗ России: **БАЯНОВА Татьяна Александровна** – к.м.н., доцент, bayanova_tanya@mail.ru, ORCID:0000-0003-4289-3460, **ЗАЙКОВА Зоя Александровна** – к.м.н., доцент, ORCID:0000-0001-8104-4264. ФКУ «ГБ МСЭ по Иркутской области» Минтруда России: **АРХИНЧЕЕВА Дина Александровна** – врач-статистик, **КАРПОВА Лариса Васильевна** – руководитель I эксперт. состава, **РЫБАЛКО Маргарита Владимировна** – врач по медико-социальн. экспертизе I эксперт. состава.

дерное распределение проведены на основании электронной базы об освидетельствованных гражданах за 2021 г. (n=247).

Для оценки связи показателей использован парный коэффициент корреляции Спирмена. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета MS Excel (версия 2010). Коэффициент корреляции, уравнения регрессии, и χ^2 рассчитаны с применением программы EpiInfo.

Результаты и обсуждение. В 2021 г. в Иркутской области было зарегистрировано 30095 больных ВИЧ-инфекцией, из них под диспансерным наблюдением находилось 29781 чел. (98,9%). За период 2010-2021 гг. наблюдались изменения количества больных по стадиям заболевания. Так, число лиц, имеющих 2-ю и 3-ю стадии заболевания, снизилось ($\chi2=42,6$ и 7175,2 соответственно, $p<0,001$); с 4-й стадией, напротив, значительно увеличилось и составило 669,9 на 1000 состоящих под наблюдением ($\chi2=7274,3$; $p<0,001$) (табл.1).

Число больных, имеющих прогрессирующие вторичные заболевания, увеличивается. Спектр и частота данной патологии представлены в [2]. Четвертая клиническая стадия ВИЧ-инфекции – стадия вторичных проявлений – классифицируется в зависимости от клинических симптомов и нозологий: 4А, 4Б, 4В стадии [1]. Результаты проведенного анализа демонстрируют увеличение доли стадии 4А до 55,6% и уменьшение доли стадии 4Б до 27,2% к 2021 г. Удельный вес стадии 4В в начале исследуемого периода динамично снижался, с 2017 г. находился на уровне 17,0% (рис. 1). Таким образом, доля лиц с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией увеличивается.

Распространение ВИЧ-инфекции неизбежно влияет на инвалидизацию населения – коэффициент корреляции Спирмена составил 0,83 ($p<0,05$).

Динамика и структура инвалидности населения Иркутской области вследствие ВИЧ-инфекции изучены ранее [4,5]. Доля инвалидов вследствие ВИЧ-инфекции в общей структуре инвалидности населения области увеличилась с 1,4% в 2010 г. до 2,5% в 2021 г., с максимальным значением в 2018 г. – 4,6%. До 2013 г. ВИЧ-инфекция как причина инвалидности занимала одно из последних мест среди других причин, далее вошла в десять приоритетных причин, занимая от 6-го до 8-го места в 2021 г.

По данным ФКУ «ГБ МСЭ по Иркутской области» в 2021 г. впервые были признаны инвалидами вследствие ВИЧ-инфекции 247 чел., в том числе 166 мужчин (67,2%) и 81 женщина (32,8%). Жители городских поселений преобладали, удельный вес составил 86,2%. Медиана среднего возраста мужчин и женщин составила 40 лет.

В структуре первичной инвалидности вследствие ВИЧ-инфекции доля инвалидов II группы существенно преобладала – 58,3% против 14,6% (I группа) и 27,1% (III группа), причем и среди мужчин, и среди женщин. В целом доля инвалидов I и II группы сохраняется на высоком уровне [4], что подтверждает тяжелое течение заболевания. Анализ стадий ВИЧ-инфекции по группам показал, что у инвалидов I группы преобладает 4В стадия, удельный вес которой составил 86,1%, у инвалидов II и III групп - 4Б стадия, 51,7 и 56,1% соответственно. Обращает внимание, что у женщин II группы инвалидности 4В стадия превалирует (56,3%) (рис.2).

Таким образом, наблюдаются значительные изменения в структуре инвалидности по группам: удельный вес I группы инвалидности за период наблюдения увеличился в 1,5 раза (9,8% в 2010 г. против 14,6% в 2021 г.). При со-

Таблица 1

Стадии ВИЧ-инфекции у лиц, состоящих под диспансерным наблюдением за 2010 -2021 гг., в сравнении по данным ф. №61 (на 1000 больных)

Стадия ВИЧ-инфекции	2010 г.		2021 г.		$\chi2$; p
	состояло под наблюдением	на 1000 больных, состоящих на учете	состояло под наблюдением	на 1000 больных, состоящих на учете	
2-я (первичные проявления А, Б, В)	64	3,8	29	0,9	42,6; p<0,001
3-я (субклиническая)	12212	739,5	9801	329,1	7175,2;p<0,001
4-я (вторичные проявления А, Б, В)	4237	256,6	19951	669,9	7274,3; p<0,001
Всего	16513	-	29781	-	

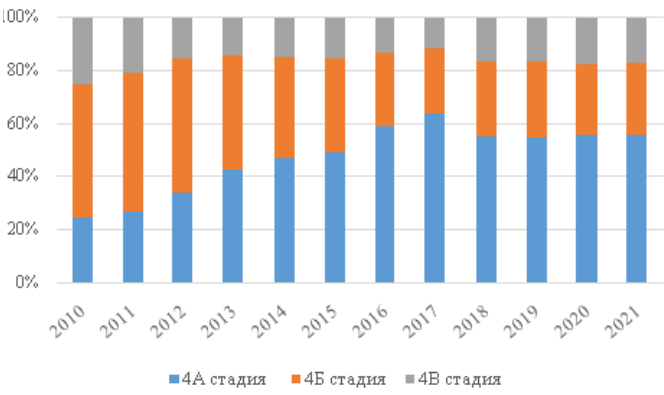


Рис. 1. Структура 4-й стадии ВИЧ-инфекции в зависимости от вторичных проявлений в 2010-2021 гг., %

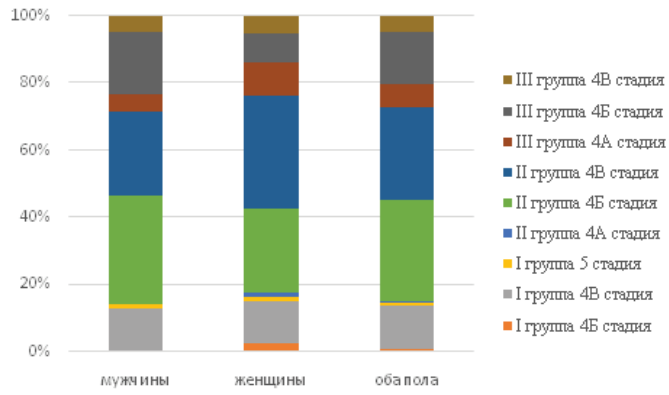


Рис. 2. Удельный вес стадий ВИЧ-инфекции по группам инвалидности, %

Таблица 2

Структура первичной инвалидности в зависимости от пола и возраста в Иркутской области в 2021 г.

Возрастная группа	Мужчины						Женщины						Всего					
	группа (абс. число)			группа (%)			группа (абс. число)			группа (%)			группа (абс. число)			группа (%)		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
До 29	1	5	1	4,3	5,3	2,1	1	3		7,7	6,3		2	8	1	5,6	5,6	1,5
30-34	1	14	5	4,3	14,6	10,6	4	8	5	30,8	16,7	25,0	5	22	10	13,9	15,3	14,9
35-39	9	23	18	39,1	24,0	38,3	4	8	5	30,8	16,7	25,0	13	31	23	36,1	21,5	34,3
40-44	4	33	16	17,4	34,4	34,0	4	16	6	30,8	33,2	30,0	8	49	22	22,2	34,0	32,8
45-49	4	18	4	17,4	18,8	8,5		8	3		16,7	15,0	4	26	7	11,1	18,1	10,4
50-54	1	3	1	4,3	3,1	2,1		2	1		4,2	5,0	1	5	2	2,8	3,5	3,0
55-59	2		2	8,7		4,3		2			4,2		2	2	2	5,6	1,4	3,0
60+	1			4,3				1			2,1		1	1	0	2,8	0,7	
Всего	23	96	47	13,9	57,6	28,5	13	48	20	16,0	59,3	24,7	36	144	67	14,6	58,3	27,1

хранении данной тенденции ожидается увеличение удельного веса I группы инвалидности в 2022 г. до 15,5±2,2%.

В возрастной структуре среди мужчин и женщин преобладают лица трудоспособного возраста (табл. 2). Медиана среднего возраста по группам инвалидности (I, II, III) у мужчин составила: 40; 41 и 39 лет; у женщин – 37; 40,5 и 39,5 лет соответственно.

Прогрессирование ВИЧ-инфекции, развитие вторичных и сопутствующих заболеваний определяет ряд факторов, в том числе наличие либо отсутствие АРВТ. ЮНЭЙДС одним из основных направлений противодействия ВИЧ-инфекции определены цели, согласно которым к 2030 г. 95% людей, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС) должны иметь информацию о своем ВИЧ-статусе, у 95% из них должен быть доступ к АРВТ и у 95% должно быть достигнуто подавление вирусной нагрузки. Сегодня считается доказанным, что АРВТ улучшает качество жизни и увеличивает продолжительность жизни больных, которая, по данным разных авторов, может быть, как в популяции в целом (без ВИЧ-инфекции) [6]. Важным аспектом достижения данных целей является приверженность АРВТ [3].

По данным проведенного исследования, за период наблюдения в Иркутской области число лиц, получающих АРВТ, увеличилось в 4,6 раза, в 2021 г. показатель охвата терапией составил 82,2%. Однако среди лиц, признанных инвалидами, доля больных в фазе ремиссии незначительно превышала долю лиц в фазе прогрессирования: 56,5 против 43,5%, причем 72,1% больных находились в фазе прогрессирования на фоне приема антиретровирусных препаратов.

В структуре состояний, связанных с ВИЧ-инфекцией, в соответствии с МКБ-10 у лиц, признанных инвалидами впервые, преобладал удельный вес инфекционных и паразитарных болезней (B20, в т.ч. B20.0-B20.9) – 83,4%. Среди них на долю микобактериальной инфекции (B20.0) пришлось 52,0%; ВИЧ с проявлениями множественных инфекций (B20.7) – 32,8%. Удельный вес инвалидов по причине ВИЧ с проявлениями энцефалопатии (B22) составил 8,1%, ВИЧ, проявляющийся в виде злокачественных новообразований (B21), – 4,0%.

Заключение. В условиях продолжающегося роста первичной заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции наблюдается увеличение числа больных в стадии вторичных заболеваний с необратимыми нарушениями здоровья. Среди вторичных заболеваний, послуживших причинами инвалидизации, лидируют инфекционные и паразитарные болезни, преимущественно туберкулез. Данные изменения происходят на фоне увеличения охвата АРВТ. По данным литературы можно предположить, что увеличение больных с 4-й стадией болезни в Иркутской области может быть связано как с поздним обращением больных, так и с недостаточной приверженностью лечению. Но эти гипотезы нуждаются в дальнейшем изучении.

Таким образом, для увеличения эффективности имеющихся национальных и региональных программ по профилактике ВИЧ-инфекции необходимо усилить работу по: 1) формированию приверженности больных диспансерному наблюдению и АРВТ, достижению обозначенных показателей по данному критерию; 2) своевременной профилактике и лечению вторичных, оппортунистических и сопутствующих заболеваний, что позволит предотвратить раннюю инвалидизацию, в том числе больных трудоспособного возраста.

Литература

1. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. акад. РАМН Покровского В.В. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2013. - С.126 – 127.

HIV infection and AIDS: national guidelines / ed. acad. RAMS Pokrovsky V.V. - M. :GEOTAR - Media, 2013. - P. 126 - 127.

2. Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции / В.В. Рассохин, Н.А. Беляков, В.В. Розенталь [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2014. - Т. 6, № 1. - С. 7-18.

Secondary and somatic diseases in HIV infection / V.V. Rassokhin, N.A. Belyakov, V.V. Rosenthal [et al.] // HIV infection and immunosuppression. - 2014. - V. 6, No. 1. - P. 7-18.

3. Исаева Р.В. Проблемы нетрудоспособности и приверженности лечению у ВИЧ-инфицированных пациентов / Р.В. Исаева, А.Д. Бузунова, С.А. Бузунова // Уч. записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. - 2018. 25(3). - С. 80-88. DOI 10.24884/1607-4181-2018-25-3-80-88.

Isaeva R.V. Problems of disability and adherence to treatment in HIV-infected patients / R.V. Isaeva, A.D. Buzunova, S.A. Buzunova // Scientific notes of St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlova. - 2018.25(3). - P. 80-88. DOI 10.24884/1607-4181-2018-25-3-80-88.

4. Карпова Л.В. Первичная инвалидность взрослого населения Иркутской области вследствие ко-инфекции «ВИЧ-туберкулез» в 2018-2020 гг. / Л.В. Карпов, М.В. Рыбалко // Инновацион. принципы совершенствования системы медико-социальн. экспертизы: современ. состояние и перспективы развития: сб. материалов науч.-практич. конф. – М., 2021. - С. 101-104.

Karpova L.V. Primary disability of the adult population of the Irkutsk region due to HIV-tuberculosis co-infection in 2018-2020 / L.V. Karpov, M.V. Rybalko // Innovative principles for improving the system of medical and social expertise: current state and development prospects: collection of materials of the scientific and practical conference. - M, 2021. - P. 101-104.

5. Основные тенденции изменения заболеваемости, инвалидности и смертности от ВИЧ в Иркутской области / Т.А. Баянова, З.А. Зайкова, Н.В. Рыбченко [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2021. - 2(74). - С. 57-60. DOI 10.25789/YMJ.2021.74.14.

The main trends in the incidence, disability and mortality from HIV in the Irkutsk region / T.A. Bayanova, Z.A. Zaikova, N.V. Rybchenko [et al.] // Yakut Medical Journal. - 2021. -2(74). - P. 57-60. DOI 10.25789/YMJ.2021.74.14.

6. Петрова О.Н. Характеристика контингента лиц, впервые признанных инвалидами вследствие болезни, вызванной ВИЧ, в Орловской области (2017-2019) / О.Н. Петрова, Е.И. Шмигирилова // Медико-социальн. проблемы инвалидности. - 2020. - 3. - С.87-93.

Petrova O.N. Characteristics of the contingent of persons recognized as disabled for the first time due to an illness caused by HIV in the Oryol region (2017-2019) / O.N. Petrova, E.I. Shmigirilova // Medico-social problems of disability. 2020.3.P.87-93.

7. Покровский В.В. Коронавирус против вируса иммунодефицита человека или хищник против чужого // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. Актуальн. вопросы. - 2020. - (10)3. - С. 7-16. DOI 10.18565/epidem.2020.10.3/7-16.

Pokrovsky V.V. Coronavirus against human immunodeficiency virus or predator against alien // Epidemiology and vaccine prevention. Topicalissues. - 2020.(10)3. - P. 7-16. DOI 10.18565/epidem.2020.10.3/7-16.

8. Степанова Е.В. Анализ установленной группы инвалидности у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, С.А. Бузунова // Эпидемиология и инфекцион. болезни. Актуальн. вопросы. - 2022. - Т. 12, № 1. - С. 46-52.

Stepanova E.V. Analysis of the established disability group in patients with HIV infection / E.V. Stepanova, O.N. Leonova, S.A. Buzunova // Epidemiology and infectious diseases. Topicalissues. - 2022. - V. 12, No. 1. - P. 46-52.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Ж.П. Васнева, Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин, Е.С. Вдоушкина, А.Е. Суханова

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.18

УДК 616.98-036-07-08:578.834.11

В статье приведены результаты исследования показателей клеточного иммунитета у пациентов с COVID-19, поступивших на стационарное лечение в 2020 г. с поражением легочной ткани до 30%. При инфицировании SARS-CoV-2 на фоне выраженной лимфопении и нейтрофилии выявлены разнонаправленные изменения ряда показателей клеточного иммунитета, степень выраженности и динамика которых может определяться исходным типом реагирования иммунной системы.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, иммунный статус, клеточный иммунитет, лимфоциты, SARS–CoV-2.

The article presents the results of the study of cellular immunity parameters in COVID-19 patients with ≤30% lung damage hospitalized in 2020. When infected with SARS-CoV-2 on the background of severe lymphopenia and neutrophilia, multidirectional changes in a number of cellular immunity parameters were revealed, the severity and dynamics of which can be determined by the initial type of immune system response.

Keywords: COVID-19; new coronavirus infection; immune state, cellular immunity, lymphocytes, SARS–CoV-2.

Введение. С самого начала пандемии COVID-19, с апреля 2020 г. было отмечено, что инфекция проявляется у людей по-разному: от простого инфицирования без клинических проявлений до тяжелого состояния с поражением различных органов, в первую очередь легких. Прогрессирующее поражение легких чаще всего являлось причиной смерти пациентов. Наиболее подвержены тяжелому течению лица старше 65 лет и имеющие хронические заболевания [7,11,12]. Лимфоциты и их субпопуляционная структура играют важную роль в противовирусной иммунной защите [4]. Вирусные инфекции приводят к дисрегуляции основных субпопуляций лимфоцитов (Т-, В- и натуральных киллеров (НК-клеток)), вовлеченных в гуморальный и цитотоксический противовирусный иммунный ответ [6, 8]. Исследования, проведенные в течение 2020 г., показали, что SARS-CoV-2 обладает уникальным патологическим воздействием на иммунную систему по сравнению с другими коронавирусами [5,9,10]. Типичной характеристикой SARS-CoV-2-инфекции является резкое снижение уровня лимфоцитов, сдвиги в Т-клеточном звене иммунитета, в том числе снижение абсолютного количества $CD3^+$-, $CD4^+$- и $CD8^+$-Т-лимфоцитов. Выраженность изменений Т-клеточного звена иммунитета непосредственно зависит от тяжести течения коронавирусной инфекции. Важно отметить, что успех противодействия организма человека SARS-CoV-2-инфекции, как и успех вакцинации, в значительной мере зависит от состояния иммунной системы [1-3]. Изучение развития ответной реакции иммунной системы макроорганизма на инфицирование вирусом SARS-CoV-2 является важным фактором как для понимания патогенеза заболевания, так и для разработки терапевтических стратегий и предупреждения развития тяжелых состояний, обусловленных COVID-19.

Цель исследования – выявить особенности показателей клеточного звена иммунитета у пациентов с COVID-19.

Материал и методы исследования. Группа изучения - 31 чел. в начальном периоде пандемии COVID-19 в 2020 г., группу сравнения составили 42 чел., не инфицированных SARS-CoV-2. Пациенты в группе изучения

ВАСНЕВА Жанна Петровна – к.б.н., врач-лаборант АО «Самарский диагностический центр»; доцент ФГАОУ ВО «Самарский НИУ им. акад. С.П. Королева» Министерства науки и высшего образования России, vasneva@list.ru, orcid.org/0000-0001-7024-7031;

ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России: **БОРОДУЛИНА Елена Александровна** – д.м.н, проф., зав. кафедрой, orcid.org/0000-0002-3063-1538, **БОРОДУЛИН Борис Евгеньевич** – д.м.н., проф., orcid.org/0000-0002-6676-8587, **ВДОУШКИНА Елизавета Сергеевна** – к.м.н, доцент, orcid.org/0000-0003-0039-6829, **СУХАНОВА Анна Евгеньевна** – клинич. ординатор, orcid.org/0000-0003-4402-6053.

на момент поступления в стационар имели положительные результаты ПЦР-теста на SARS-CoV-2, изменения в легких на компьютерной томограмме (КТ)≤30%, сатурацию крови кислородом >95%, до госпитализации не принимали антибактериальные и гормональные препараты. Группа сравнения была соответствующей половозрастной структуры, практически здоровой, с отрицательными уровнями антител к вирусу SARS-CoV-2 на момент обследования. Обследование групп включало оценку анамнеза, жалоб, КТ органов грудной клетки, ПЦР-тестирование на SARS-CoV-2-инфекцию. Данные обследования заносились в стандартизованную анкету. Всем пациентам проводили общеклиническое исследование периферической крови (ПК) с использованием гематологического анализатора Medonic M20 («Boule Medical», Швеция), в том числе определение абсолютного количества лейкоцитов, тромбоцитов и тромбоцитарных показателей MPV (средний объем тромбоцита), PDW (ширина распределения тромбоцитов по объему) и P-LCR (коэффициент больших тромбоцитов), лимфоцитов, микроскопическое определение лейкоцитарной формулы. Определяли процентное и абсолютное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$-Т-хелперов, цитотоксических $CD3^+CD8^+$-Т-лимфоцитов, $CD3^+16^+$-Т-лимфоцитов, $CD3^+56^+$-Т-лимфоцитов, $CD3^+HLA\text{-}DR^+$), субпопуляций НК-клеток ($CD16^+56^+$, $CD3^-CD8^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+$), $HLA\text{-}DR^+$-лимфоцитов и $CD95^+$-лимфоцитов в ПК методом проточной цитофлуориметрии с использованием цитометра FACS Calibur («BD», США) и меченых ФИТЦ и фикоэритрином моноклональных антител («Сорбент», Россия). Индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), по Н.И.Ябучинскому, определяли по отношению количества гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов) к агранулоцитам (лимфоцитов и моноцитов). Лейко-Т-клеточный индекс (ЛТИ), по А.М.Земскову, определяли по отношению абсолютного количества лейкоцитов к таковому $CD3^+$-Т-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) определяли по отношению процентного содержания $CD3^+CD4^+$-лимфоцитов к процентному содержанию $CD3^+CD8^+$-лимфоцитов. Для уточнения этиологии клинических проявлений проводили определение уровней IgG-антител (Ат) к рекомбинантному структурному белку S1 шипа вируса SARS-CoV-2 в сыворотке ПК с использованием полуколичественной иммуноферментной тест–системы (ИФТС) («EUROIMMUN AG», Германия), уровни IgM-Ат и IgG-Ат к рекомбинантному белку SARS-CoV-2 – с использованием качественных ИФТС («Вектор-Бест», Россия). Статистическая обработка проводилась с использованием программы Software SPSS 22.0 (SPSS Inc.). Использовали медиану (*Me*), 25-й (Q1-квартиль) и 75-й (Q3-квартиль) процентили, ранговый критерий Манна–Уитни, критерий χ^2 Пирсона. Уровень значимости (*p*) принимали < 0,05.

Результаты. В группе пациентов с COVID-19 женщин 66%, мужчин 34%. Средний возраст 50,8±15,4 года. В большинстве случаев среднегрупповые показатели численности белых клеток и тромбоцитов ПК у пациентов с COVID-19 не выходят за пределы референсных значений (табл.1).

В группе пациентов с COVID-19 показатель уровня лимфоцитов в среднем был ниже, чем в группе сравнения, как процентный (на 23%), так и абсолютный (на 26,3%) (табл.1). Выраженная лимфопения (<1,1•10^9кл/л) была у 34,4%. При более высоком показателе уровня нейтрофилов (на 17,3%) отмечается и повышенный в 1,5 раза ИСЛ относительно группы сравнения. У 67,7% (n=21) отмечены выраженные перестройки в популяционной структуре белых клеток ПК, среди которых в 57% (n=12) отмечается повышение значений ИСЛ за счет лимфопении на фоне нейтрофилии (табл.1). При микроскопическом исследовании мазков крови у пациентов с COVID-19 процент атипичных нейтрофилов варьировал от 1 до 16% (в среднем 8%), атипичных лимфоцитов – от 2 до 15% (в среднем 4,1%). В группе сравнения атипичных форм не наблюдалось.

При оценке клеточного звена иммунитета показатели Т- и В-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$-, $CD3^+CD8^+$-, $CD16^+CD56^+$-, $HLA\text{-}DR^+$- и $CD3^+HLA\text{-}DR^+$-) в большинстве случаев не выходят за пределы референсных значений). У пациентов с COVID-19 относительно группы сравнения на фоне снижения среднегруппового показателя абсолютного содержания $CD3^+$-лимфоцитов на 30,8% отмечаются повышение ЛТИ на 20% и достоверно более низкие среднегрупповые значения абсолютного содержания исследованных субпопуляций Т- и НК-клеток (табл.2).

Несмотря на то, что среднегрупповые показатели процентного содержания $CD3^+CD4^+$- и $CD3^+CD8^+$-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 и у здоровых лиц достоверно не различались, анализ индивидуальных иммунограмм свидетельствует о вариабельности данных лимфоцитарных параметров. В группе с COVID-19 в 1,5 раза чаще отмечались случаи пониженного содержания (<35%) $CD4^+$-Т-лимфоцитов (35,5% (n=11) vs 26,2% (n=11) в группе сравнения). Повышенные уровни $CD19^+$-В-лимфоцитов (>17%) встречаются в 2,6 раза чаще в группе сравнения (табл.2).

При изучении системы НК-клеток среднегрупповой показатель абсолютного количества $CD16^+CD56^+$-лимфоцитов на 29,4% ниже, чем в

Таблица 1

Показатели общеклинического исследования крови пациентов с COVID-19 (группа изучения) и здоровых лиц (группа сравнения)

Показатель	Группа сравнения (*n* = 42)		Группа изучения (*n* = 31)		*p*
Единицы измерения [референсные значения]	*Me*	Q1 – Q3	*Me*	Q1 – Q3	
Лейкоциты, •10^9кл/л [4 – 9]	6	5 – 7,8	6	5 – 7,8	0,5
Лимфоциты, % [20 – 50]	35,1	28,1 – 43,6	27	12,5 – 34	0,003
Лимфоциты, •10^9кл/л [1,13 – 2]	1,9	1,6 – 2,4	1,4	0,9 – 1,9	0,001
Тромбоциты, •10^9кл/л [180 – 320]	222	165 – 248,2	204	173 – 298	0,6
MPV, фл. [9,4 – 12,4]	8,8	8 – 9,4	8,6	8 – 9,3	0,9
PDW, фл. [10 – 20]	12	11 – 13	12,1	11,2 – 12,8	0,9
PLCR, % [13 – 43]	19,1	14,6 – 24,3	19,75	15,6 – 23,7	0,8
Нейтрофилы, % [48,5 – 84]	56	49,2 – 65,2	65,7	58,3 – 81,4	0,004
Моноциты, % [3 – 11]	7,7	6,6 – 8,75	7,2	4,4 – 9	0,3
ИСЛ, ед. [1,46 – 2,36]	1,26	0,95 – 1,9	1,9	1,4 – 4	0,001

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета пациентов с COVID-19 (группа изучения) и здоровых доноров (группа сравнения)

Показатель	Группа сравнения (n = 42)		Группа изучения (n = 31)		p
Единицы измерения [референсные значения]	*Me*	Q1 – Q3	*Me*	Q1 – Q3	
CD3, % [61 – 85]	71	64,5 – 75	70	60,5 –- 76	0,5
CD3, •10^9 кл/л [0,94 – 2,1]	1,3	1 –1,67	0,9	0,5 – 1,4	0,001
$CD3^+CD4^+$,% [35 – 55]	40,9	32,5 – 46,3	39	30,3 – 45,3	0,4
$CD3^+CD4^+$,•10^9кл/л [0,58 – 1,3]	0,77	0,56 – 0,9	0,5	0,3 – 0,9	0,009
$CD3^+CD8^+$,% [19 – 35]	23,15	17 –34,1	23,4	17,3 – 31,2	0,7
$CD3^+CD8^+$,•10^9кл/л [0,37 – 1]	0,375	0,3 – 0,7	0,35	0,17– 0,48	0,02
$CD3\text{-}CD8^+$,%	4,2	3 – 6,8	5,75	2,8 – 11,1	0,14
$CD3\text{-}CD8^+$,•10^9 кл/л	0,09	0,06 – 0,14	0,07	0,03 – 0,1	0,13
$CD16^+CD56^+$,% [10-23]	10,25	7,4 – 14,25	9,4	5,1 – 14,4	0,4
$CD16^+CD56^+$,•10^9 кл/л [0,13 – 0,5]	0,17	0,14 – 0,24	0,12	0,06 – 0,19	0,009
$CD3^+CD16^+$,% [5 – 8]	3,2	2 – 5	3	1,6 – 9,6	0,8
$CD3^+CD56^+$,% [5 – 8]	7	3,7 – 12,9	5,7	4 – 8,4	0,3
$CD19^+$,% [7 – 17]	8	6 – 11,3	9	6,2 – 13,6	0,26
$CD19^+$, •10^9 кл/л [0,1 – 0,38]	0,15	0,1 – 0,23	0,13	0,07– 0,2	0,12
$CD3^+HLA\text{-}DR^+$, % [1 – 6]	7	5 – 11,3	10	7,4 – 14,8	0,025
$HLA\text{-}DR^+$,% [7 – 20]	18,8	15,35– 22,3	21,55	17 – 27,2	0,1
CD95+,% [5 – 43]	9,3	4,3 – 33,45	29,6	13 – 39,75	0,05
ЛТИ, ед. [4 – 7]	4,5	3,3 – 5	5,4	4,2 – 14,1	0,002
ИРИ, ед. [1,5 – 2,6]	1,7	1 – 2,6	1,9	0,9– 2,5	0,81

группе сравнения, и в 50% случаев ниже референсного значения – 0,13•10^9кл/л (табл.2). В среднем по группе пациентов с COVID-19 относительно группы сравнения не выявлено достоверных изменений %-ного содержания как $CD3^+CD16^+$- и $CD3^+CD56^+$-лимфоцитов, так и $CD3^-CD8^+$-лимфоцитов (табл.2). Однако при сравнительном анализе распределения этих субпопуляций лимфоцитов повышенные уровни $CD3^+CD16^+$- и $CD3^-CD8^+$- лимфоцитов (> 8 %) отмечаются в 2 раза чаще.

У пациентов с COVID-19 повышенное (>20%) содержание $HLA\text{-}DR^+$-лимфоцитов отмечалось у 60% (n=18) против 33,3% (n=14) группы сравнения ($\chi 2 = 5$, p=0,03). Повышенное (>6%) содержание $CD3^+HLA\text{-}DR^+$-лимфоцитов наблюдается у 86,7% (n=36) пациентов против 58,3% (n=18) группы сравнения. Отмечено повышение показателя уровня $CD95^+$-лимфоцитов в 3,2 раза в среднем по группе пациентов с COVID-19 относительно группы сравнения (p=0,05) (табл. 2).

Заключение. На фоне выраженной лимфопении и нейтрофилии при инфицировании SARS-CoV-2 выявлены разнонаправленные изменения исследованных показателей клеточного иммунитета, в том числе: снижение абсолютного содержания $CD3^+$-, $CD3^+CD4^+$ –, $CD3^+CD8^+$ – и $CD16^+CD56^+$-лимфоцитов; повышение %-ного уровня CD3+HLA-DR+- и CD95+-лимфоцитов, степень выраженности и динамика которых могут определяться исходным типом реагирования иммунной системы. Перспективно изучение исходного «иммунологического паспорта» человека, для выделения персональных предикторов течения заболевания при инфицировании коронавирусной инфекцией.

Настоящее исследование проводилось в рамках выполнения НИОКТР №121051700033-3 «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения».

Литература

1. Абдуллаев Р.Ю. Лабораторные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 / Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова // Врач. – 2020. - №31 (5). – С. 3-5.

Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Laboratory manifestations of coronavirus infection // Vrach. 2020; 31(5):3-5.

2. Сроки обращения и тяжесть состояния пациентов с поражением легких и подозрением на новую коронавирусную инфекцию при поступлении в стационар в период начала пандемии / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Л.В. Поваляева [и др.] // Врач. – 2020. - №31 (11). – С. 60-63.

Terms of treatment and severity of the condition of patients with lung damage and suspected new coronavirus infection upon admission to the hospital during the onset of the pandemic / Vdoushkina E.S., Borodulina E.A., Povalyaeva L.V. [et al.] // Vrach. 2020:31(11):60-63.

3. Сизякина Л.П. Уровень ферритина как предиктор тяжелого течения COVID-19 / Л.П. Сизякина Л.П., В.Я. Закурская, Н.А. Скрипкина, Е.А. Антонова // Иммунология. – 2021. - №42 (5). – С.518–525.

Sizyakina L.P., Zakurskaya V.Ya., Skripkina N.A., Antonova E.A. Ferritin level as a predictor of COVID-19 severe course // Immunology. 2021;42(5):518-25.

4. Baazim H. CD8+ T cells induce cachexia during chronic viral infection / H. Baazim, M. Schweiger, M. Moschinger [et al.] // Nat Immunol. – 2019. - №20 (6). – P. 701-710.

5. Chen G. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.] // Clin.Invest. – 2020. - №130 (5). – P. 2620–2629.

6. Golovkin A. Imbalanced immune response of T – cell and B – cell subsets in patients with moderate and severe COVID-19 / A. Golovkin, O. Kalinina, V. Bezrukikh [et al.] // Viruses. -2021. - №13. – P. 1966.

7. Guan W. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // Engl. J. Med. – 2020. - №382 (18). – P. 1708-1720.

8. Li G. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al.] // J. Med. Virol. . – 2020. - №92 (4). – P. 424–32.

9. Li Y.X. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19 / Y.X. Li, W. Wu, T. Yang [et al.] // Chinese Medical Association Publishing House Ltd. - 2020. - №59 (5). – P. 372-374.

10. Qin C. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // Clin Infect Dis. - 2020. - №71 (15). – P. 762-768.

11. Ruan Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // China Intensive CareMed. – 2020. - №46 (6). - P. 1294-1297.

12. Saghazadeh A. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus – a perspective / A. Saghazadeh, N. Rezaei N. // Expert Rev. Clin. Immunol. - 2020. - №16 (5). - P. 465-470.

Т.М. Климова, А.А. Кузьмина, Л.К. Туркебаева, И.Ш. Малогулова

ИЗБЫТОЧНАЯ СМЕРТНОСТЬ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 (2020-2021 гг.) В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.19

УДК 314.482; 616.9

В статье представлен анализ избыточной смертности в Республике Саха (Якутия) в период пандемии COVID-19 (2020-2021 гг.), по данным Федеральной службы государственной статистики. Показано, что за анализируемый период в республике произошло 4970 избыточных случаев смерти, доля которых составила 19% общей смертности в 2020 г. и 31% в 2021 г. За 2 года пандемии в республике смерть 2980 чел. была ассоциирована с COVID-19. Были связаны с COVID-19 42 и 69% избыточных смертей соответственно. Необходимы исследования причин избыточной смертности для оценки влияния пандемии и других факторов на разные аспекты смертности населения республики.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пандемия, избыточная смертность, Республика Саха (Якутия).

The article presents an analysis of excess mortality in the Republic of Sakha (Yakutia) during the COVID-19 pandemic (2020-2021) according to the Federal State Statistics Service. It is shown that during the analyzed period, 4970 excess deaths occurred in the republic, the share of which was 19% of total mortality in 2020 and 31% in 2021. During the 2 years of the pandemic in the republic, the death of 2980 people was associated with COVID-19. 42% and 69% of excess deaths were associated with COVID-19, respectively. Research into the causes of excess mortality is needed to assess the impact of the pandemic and other factors on various aspects of mortality in the republic.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, pandemic, excess mortality, Republic of Sakha (Yakutia).

Введение. Избыточная смертность определяется как увеличение смертности от всех причин по сравнению с ожидаемой смертностью (историческим исходным уровнем за предыдущие годы). Увеличение смертности связано с возникновением каких-то новых факторов, чрезвычайных ситуаций, влияющих на здоровье населения. В ситуации с COVID-19 избыточная смертность может отражать общее воздействие пандемии на смертность, включая не только число подтвержденных смертей от COVID-19, но и случаи смерти от COVID-19, когда они не были правильно диагностированы и зарегистрированы, а также случаи смерти от других болезней по причинам, связанным с пандемией (например, снижение доступности и качества медицинской помощи, воздействие стрессирующих факторов, влияние других условий в период распространения инфекции) [2, 5, 6].

Karlinsky A. и Kobak D., создатели базы данных World Mortality Dataset, на основании данных о смертях от всех причин в 103 странах показали, что в некоторых странах (Перу, Эквадор, Боливия, Мексика) избыточная смертность в период пандемии COVID-19 превышала 50% ожидаемой годовой смертности. В некоторых странах (Австралия, Новая Зеландия) смертность во время пандемии была ниже обычного уровня, что, возможно, связано с мерами социального дистанцирования, снижающими инфекционную смертность, не связанную с COVID-19 [6]. На учет смертности от COVID-19 влияют: определение случая смерти от COVID-19, доступность тестирования и объективность отчетности.

В этой связи представляет интерес изучение избыточной смертности в этот период в регионе, расположенном на огромной территории, где транспортная удаленность от центра влияет на доступность медицинской помощи.

Цель исследования: оценить показатели избыточной смертности в период пандемии COVID-19 (2020-2021 гг.) в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы. Для анализа были использованы данные Федеральной службы государственной статистики за 2015-2022 гг. [3]. Ожидаемое число смертей для каждого месяца 2020 г. рассчитывалось с помощью линейного регрессионного анализа в IBM SPSS Statistics 26 на основе данных помесячной смертности в 2015-2019 гг. Далее, используя фактические данные 2020 г., рассчитывали избыточную смертность за месяц как разницу между фактически наблюдаемым числом смертей и прогнозным значением. Окончательная оценка избыточной смертности за год была определена как сумма избыточной смертности по всем месяцам, начиная с марта 2020 г. Данный подход, по мнению исследователей, учитывает как сезонные колебания смертности, так и годовую тенденцию и не уступает по эффективности более сложным методам [6]. Чтобы избежать дальнейшей экстраполяции для 2021 г., был взят тот же ожидаемый уровень смертности.

К смерти, связанной с COVID-19, были отнесены случаи, где COVID-19 был ее основной причиной (вне зависимости от идентификации вируса), а также случаи, когда COVID-19 не являлся основной причиной смерти, но оказал существенное влияние на развитие смертельных осложнений заболевания.

В качестве коэффициента недоучета смертей использовано отношение числа избыточных смертей в исследуемом периоде к числу зарегистрированных смертей, связанных с COVID-19 в этот же период. Этот индекс назван российскими исследователями «ковидным мультипликатором смертности» ввиду того, что увеличение смертности в этот период обусловлено не только смертностью от COVID-19, но и смертностью, связанной с перегрузкой

КЛИМОВА Татьяна Михайловна – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», biomedykt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608; **КУЗЬМИНА Ариана Афанасьевна** – к. фарм. наук, зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, aakuzmina63@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5220-0766; **ТУРКЕБАЕВА Лена Кимовна** – к.б.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, tur-lena@mail.ru, ORCID 0000-0001-6945-261X; **МАЛОГУЛОВА Ирина Шамильевна** – к.б.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, proserin@mail.ru, ORCID 0000-0003-0687-7949.

Таблица 1

Число смертей от разных причин в 2020-2021 гг. в сравнении с ожидаемой смертностью (Росстат)

Причины смерти	Ожидаемая смертность*	Смертность в 2020 г.		Смертность в 2021 г.	
		фактическая	прирост/убыль, %	фактическая	прирост/убыль, %
Все причины	7340	8956	22,0	10600	44,4
Болезни системы кровообращения	3344	3956	18,3	4003	19,7
Новообразования	1396	1286	-7,9	1241	-11,1
Внешние	1011	1206	19,3	1098	8,6
Болезни органов дыхания	321	400	24,6	466	45,2
Болезни органов пищеварения	376	437	16,0	428	13,8

* Рассчитана на основе данных 2015-2019 гг. (линейная регрессия).

системы оказания медицинской помощи и стрессом, который испытывает население [2].

Результаты и обсуждение. Избыточная смертность в период пандемии включает прямые смерти от COVID-19 и косвенные смерти, не связанные с COVID-19. Причины смертности, не связанной с COVID-19, многообразны и включают поведенческие факторы, изменения в системе оказания медицинской помощи, негативные последствия социальных ограничений, экономические факторы и др. [5]. Например, это может быть изменение поведения в отношении обращения за медицинской помощью в случаях возникновения или обострения заболеваний из-за риска заражения COVID-19, приоритет случаев COVID-19 при оказании помощи за счет снижения обслуживания лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями и др. ВОЗ, по данным опроса, проведенного в 155 странах, показала, что в 42% опрошенных стран частично или полностью прекращено оказание услуг для лечения онкологических заболеваний, в 49% – для лечения диабета и его осложнений, 31% – для неотложных сердечно-сосудистых заболеваний. Это свидетельствует о том, что влияние пандемии на систему здравоохранения носит глобальный характер [8]. По мнению исследователей, избыточная смертность в период пандемии COVID-19 может отражать следующие причины смерти: смерти, непосредственно вызванные инфекцией COVID-19; смерти, вызванные коллапсом системы здравоохранения из-за пандемии; избыточная смертность от других естественных причин; избыточная смертность от внешних причин; избыточная смертность от экстремальных явлений (войны; стихийные бедствия и др.) [5].

Таблица 2

Число смертей, связанных с COVID-19 (Росстат)

Период	COVID-19 — основная причина смерти			COVID-19 не является основной причиной смерти, но оказал существенное влияние на развитие смертельных осложнений заболевания
	всего	вирус идентифицирован	вирус не идентифицирован	
2020				
Март	0	0	0	0
Апрель	0	0	0	0
Май	7	7	0	0
Июнь	26	24	2	0
Июль	47	42	5	0
Август	35	31	4	0
Сентябрь	58	53	5	6
Октябрь	98	93	5	9
Ноябрь	223	206	17	8
Декабрь	179	170	9	5
За год	**673**	626	47	**28**
2021				
Январь	83	81	2	7
Февраль	57	56	1	11
Март	44	40	4	0
Апрель	41	38	3	7
Май	90	86	4	3
Июнь	158	156	2	6
Июль	151	150	1	7
Август	190	186	4	9
Сентябрь	278	269	9	4
Октябрь	418	411	7	20
Ноябрь	439	430	9	18
Декабрь	231	223	8	7
За год	**2180**	2126	54	**99**

Ретроспективный анализ ситуации в РС(Я) в 2020-2021 гг. показал, что в летние периоды в республике были серии лесных пожаров, которые вызвали загрязнение воздуха продуктами горения. Так, например, по данным IQAir, по состоянию на 12.08.2021 содержание частиц PM2.5 в воздухе составило 2473 мкг/м^3 при рекомендуемой ВОЗ норме 25 мкг/м^3. По данным исследований в разных странах, длительное воздействие PM2,5 связано с увеличением долгосрочного риска сердечно-легочной смертности. Особенно уязвимыми группами являются лица с заболеваниями легких или сердца, пожилые люди, дети [7, 9].

За период 2015-2019 гг. в Республике Саха (Якутия), как в целом по РФ, наблюдалась тенденция снижения смертности. Так, показатели общей смертности в республике за этот период снизились с 8,5 до 7,8 на 1000 населения (РФ с 13,1 до 12,5 соответственно).

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции ситуация критически изменилась. За 2020 г. в Республике Саха (Якутия) умерло 8956 чел., что на 22% превысило ожидаемое число умерших (табл.1). Коэффициент общей смертности составил 9,2 на 1000 населения. Выраженный подъем смертности отмечался с июля 2020 г. За год существенно увеличилось число смертей от болезней системы кровообращения (на 18%), болезней органов дыхания (на 25%), болезней системы пищеварения (на 16%) и внешних причин (на 19%) на фоне снижения случаев смерти от новообразований (-8%). Аналогичные тенденции отмечались и в других регионах РФ [1].

В 2021 г. умерло 10600 чел., что на 44% превысило ожидаемое количество умерших. Коэффициент общей смертности составил 10,8 на 1000 населения. Наиболее большое количество смертей пришлось на сентябрь-ноябрь 2021 г. Число смертей от болезней системы кровообращения за год было на 20% больше ожидаемого, от болезней органов дыхания – на 45%, болезней системы пищеварения – на 14%, внешних причин – на 8,6% соответственно. Число смертей от новообразований уменьшилось на 11% по сравнению с ожидаемым.

Увеличение смертности от болезней системы кровообращения, болезней органов дыхания, пищеварения, вероятно, отражает как неучтенную часть смертности от COVID-19, так и высокую уязвимость лиц с хроническими заболеваниями в условиях пандемии. Анализ причин смертей от внешних причин требует отдельного исследования.

В 2020 г. 673 чел. умерло от COVID-19, в 47 (7%) случаях смерти от COVID-19 вирус не был идентифицирован (табл.2). У 28 умерших COVID-19 не являлся основной причиной смерти, но оказал существенное влияние на развитие смертельных осложнений заболевания. Таким образом, по данным официальной статистики Росстата, в 2020 г. в республике 7,8% (701) смертей были связаны с новой коронавирусной инфекцией, в том числе в 7,5% (673) случаев COVID-19 был основной причиной смерти. В 0,3% (28) случаев смерти COVID-19 оказал существенное влияние на развитие смертельных осложнений заболеваний. При вычислении интенсивного показателя коэффициент смертности, ассоциированной с COVID-19, составил 71,8 на 100 тыс. населения.

В 2021 г. от COVID-19 умерло 2180 чел., в 54 (2,5%) случаях вирус не был идентифицирован (табл.2). В случаях смерти 99 чел. COVID-19 не являлся основной причиной смерти, но оказал существенное влияние на развитие смертельных осложнений заболевания. Таким образом, в 2021 г. 21,5% (2279) случаев смерти были связаны с COVID-19, в том числе в 20,6% (2180) случаев COVID-19 был основной причиной смерти. В 0,9% (99) случаев COVID-19 оказал существенное влияние на развитие смертельных осложнений заболеваний. Коэффициент смертности, связанный с COVID-19, составил в 2021 г. 230,9 на 100 тыс. населения.

За 2 года пандемии в республике смерть 2980 чел. была связана с COVID-19 (табл.2). В 2021 г. от этой причины умерло в 3,25 раза больше

Таблица 3

Показатели избыточной смертности в Республике Саха (Якутия) в 2020-2021гг.

Период	Ожидаемая смертность*	Смертность 2020				Смертность 2021			
		фактическая	избыточная	связана с COVID-19**	недоучет	фактическая	избыточная	связана с COVID-19**	недоучет
Январь	698	678	-20	0	-	816	118	90	1,3
Февраль	589	593	4	0	-	726	137	68	2,0
Март	590	573	-17	0	-	804	214	44	4,9
Апрель	584	594	10	0	-	657	73	48	1,5
Май	730	735	5	7	0,7	702	-28	93	-0,3
Июнь	541	508	-33	26	-1,3	831	290	164	1,8
Июль	661	803	142	47	3,0	835	174	158	1,1
Август	632	748	116	35	3,3	890	258	199	1,3
Сентябрь	592	860	269	64	4,2	1011	420	282	1,5
Октябрь	636	876	240	107	2,2	1190	554	438	1,3
Ноябрь	548	1010	462	231	2,0	1206	658	457	1,4
Декабрь	539	978	439	184	2,4	932	393	238	1,7
Весь год	7340	8956	1682	701	2,4	10600	3288	2279	1,4

* Рассчитана на основе данных 2015-2019 гг. ** Смертность, связанная с COVID-19 (основная причина COVID-19 либо COVID-19 не является основной причиной смерти, но оказал существенное влияние на развитие смертельных осложнений заболевания).

людей, чем в 2020 г., что связано с более тяжелым течением инфекции, при превалирующем в данном году дельта варианте вируса.

Сравнение фактического числа смертей с ожидаемыми уровнями отдельно по месяцам показало, что с июля 2020 г. резко увеличились показатели избыточной смертности, всего за год умерло на 1682 чел. больше, чем ожидалось (табл.3). Коэффициент избыточной смертности составил 172 на 100 тыс. населения. Доля ее в структуре общей смертности составила 18,8%. Если учитывать все смерти, учтенные как связанные с COVID-19, то 42% избыточных смертей были связаны с этой причиной. Число смертей, связанных с COVID-19, положительно коррелировало с показателем избыточной смертности, коэффициент корреляции Пирсона составил 0,94, p<0,001. Показатель неполного учета в сентябре 2020 г. достигал 4,2. В целом за период март-декабрь коэффициент недоучета составил 2,4. Как показано в исследованиях, значения коэффициента недоучета выше 1,0 в основном возникают из-за неполного учета смертей от инфекции COVID-19 [6].

В 2021 г. избыточная смертность составила 3288 случаев (31% в структуре общей смертности), т.е. 333 на 100 тыс. населения. 69% из них были связаны с COVID-19. По данным анализа отчетов о смертности от всех причин в 74 странах в аналогичный период (1 января 2020 г. по 31 декабря 2021 г.) глобальный коэффициент избыточной смертности составил 120,3 смерти (113,1–129,3) на 100 000 населения. В 21 стране он превысил 300 смертей на 100 тыс. населения [4]. По мнению исследователей, избыточную смертность в период эпидемической вспышки можно рассматривать как показатель смертности от COVID-19 [5].

Коэффициент корреляции между числом смертей, связанных с COVID-19, и избыточной смертностью в республике составил 0,95, p<0,001. Коэффициент недоучета был наиболее высоким в марте месяце (4,9), за период январь-декабрь 2021 г. в целом составил 1,4.

В целом за 2020-2021 гг. в Республике Саха (Якутия) умерло 19556 чел., из них 4970 случаев отнесены к избыточной смертности. Количество случаев избыточной смертности в 2021 г. в 1,95 раза превышало число случаев в 2020 г.

По данным Н.В. Горошко с соавт., в 2020 г. избыточная смертность наблюдалась в 82 из 85 субъектов РФ. Прирост количества смертей в 2020 г. составил 288,0 тыс. чел. по сравнению со средним значением смертей в 2015-2019 гг. При сравнении с данными 2019 г. - 340,3 чел. [1].

Заключение. Таким образом, за 2 года распространения новой коронавирусной инфекции (2020-2021 гг.) в Республике Саха (Якутия) умерло 19556 чел. 7,8% смертей в 2020 г. и 21,5% в 2021 г. были связаны с COVID-19. Число всех случаев смерти на 22 и 44% соответственно превысило ожидаемое количество умерших. Доля избыточных смертей составила в 2020 г. 19% от числа всех смертей, в 2021 – 31%, из числа избыточных смертей 42 и 69% соответственно были связаны с COVID-19. Следовательно, причины 1990 случаев избыточной смерти требуют уточнения. Коэффициент избыточной смертности достиг в 2021 г. значения 333 на 100 тыс. населения. Высокие коэффициенты корреляции (0,94-0,95) между случаями смерти, связанными с COVID-19, и дополнительными случаями смерти позволяют предположить, что избыточная смертность в период 2020-2021 гг. в большей части связана с распространением COVID-19. Снижение показателя недоучета смертности в 2021 г. на фоне увеличения избыточной смертности отражает улучшение диагностики и правильного установления причин смертности. Необходимы исследования причин избыточной смертности для оценки влияния пандемии и других факторов на разные аспекты смертности населения республики.

Литература

1. Горошко Н.В. Избыточная смертность в период пандемии COVID-19: регионы России на фоне страны / Н. В. Горошко, С. В. Пацала // Социально- трудовые исследования. – 2022. – Т. 46, № 1. – С. 103-116. DOI: 10.34022/2658-3712-2022-46-1-103-116

Goroshko N. V. Patsala S. V. Excess mortality during the COVID-19 pandemic: russian regions against the backdrop of the country // Social and Labour Research. - 2022. – V. 46. – № 1. – P. 103-116. DOI: 10.34022/2658-3712-2022-46-1-103-116.

2. Кашепов А.В. Ковидный мультипликатор смертности или новый методический подход к анализу избыточной смертности населения в 2020-2021 гг. / А. В. Кашепов // Социально-трудовые исследования. – 2021. – Т. 44, № 3. – С. 54-64. DOI: 10.34022/2658-3712-2021-44-3-54-64

Kashepov A.V. COVID mortality multiplier and a new methodological approach to the analysis of excess mortality in 2020-2021 // Social and Labour Research. - 2021. – V. 44. – № 3. – P. 54-64. DOI: 10.34022/2658-3712-2021-44-3-54-64.

3. Федеральная службы государственной статистики. Архив оперативных данных по ЕДН. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/edn_03-2022.htm

Federal State Statistics Service. Archive of operational data on vital statistics. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/edn_03-2022.htm.

4. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21 / COVID-19 Excess Mortality Collaborators // Lancet (London, England). – 2022. – Vol. 399. – № 10334. – P. 1513-1536. doi.org/10.1016/ S0140-6736(21)02796-3

5. Excess mortality: the gold standard in measuring the impact of COVID-19 worldwide? / T. Beaney, J. M. Clarke, V. Jain [et al.] // Journal of the Royal Society of Medicine. – 2020. – Vol. 113. – № 9. – P. 329-334. DOI: 10.1177/0141076820956802

6. Karlinsky A. Tracking excess mortality across countries during the covid-19 pandemic with the world mortality dataset / A. Karlinsky, D. Kobak // eLife. – 2021. – Vol. 10. – P. 1-21. DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.69336

7. Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study) / R. Beelen, G. Hoek, P. A. van den Brandt [et al.] // Environmental Health Perspectives. – 2008. – Vol. 116. – № 2. – P. 196-202. doi:10.1289/ehp.10767

8. WHO. COVID-19 significantly impacts health services for noncommunicable diseases. https://www.who.int/news/item/01-06-2020-covid-19-significantly-impacts-health-services-for-noncommunicable-diseases

9. World Health organization. Health Effects of Particulate Matter. Policy implications for countries in eastern Europe, Caucasus and central Asia. / World Health organization. – 2013. – 15 p. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/189051/Health-effects-of-particulate-matter-final-Eng.pdf

Т.Е. Попова, Е.Д. Охлопкова, А.А. Таппахов,
С.Д. Ефремова, М.А. Варламова, А.Н. Романова

ВЛИЯНИЕ ВИРУСОВ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕС НА ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.20

УДК 616–018. 1–095: 578.245–078–834

Проведен анализ влияния герпесвирусной инфекции на течение новой коронавирусной инфекции (НКВИ). Инфицированность обследованного контингента вирусами семейства герпес достигала 95,3-100 %. Обнаружена связь НКВИ с вирусами простого герпеса 1-го, 2-го типов (ВПГ-1, -2), но не выявлено корреляции между коэффициентом позитивности ВПГ 1, -2 и степенью тяжести НКВИ. Это можно объяснить тем, что забор анализов производился в отдаленном периоде после перенесенной НКВИ. Учитывая, что и вирусы герпеса, и вирус SARS-CoV-2 вызывают полиорганное поражение и могут утяжелять течение друг друга, изучение коинфицирования представляется весьма актуальным.

Ключевые слова: вирусы семейства герпес, вирус простого герпеса 1-го, 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Бара, новая коронавирусная инфекция.

We have analyzed the impact of herpes virus infection on the course of a new coronavirus infection (NCVI). Infection of the examined contingent with herpes family viruses reached 95.3-100%. An association of NCVI with herpes simplex viruses 1, 2 types (HSV 1, 2 types) was found, but no correlation was found between the positivity coefficient (CP) of HSV 1, type 2 and the severity of NCVI. This can be explained by the fact that the sampling was carried out in the remote period after the transferred NKVI. Considering that both herpes viruses and the SARS-CoV-2 virus cause multiple organ damage and can aggravate each other, the study of co-infection seems to be very relevant.

Keywords: viruses of the herpes family (Herpes viridae), herpes simplex virus 1, 2 types (HSV types 1,2), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), new coronavirus infection (NCVI).

Введение. Среди вирусов семейства герпес (*Herpes viridae*) выделяют 8 наиболее распространенных: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2); вирус опоясывающего лишая, или вирус герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3); вирус герпеса человека 4-го типа, или вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ); вирус герпеса человека 5-го типа, или цитомегаловирус (ЦМВ); вирусы герпеса человека 6-го и 7-го типов (ВГЧ-6 и ВГЧ-7) и вирус герпеса 8-го типа, или вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (ВГЧ-8). Наличие герпесвирусной инфекции является маркером иммунодефицитного состояния [1].

ВПГ-1 и ВПГ-2 являются широко распространенными патогенами человека с уровнями распространенности во всем мире около 67% и 13% соответственно [20]. Заболевания, вызванные ВПГ-1, -2, включают лабиальный/назальный герпес, генитальный герпес, герпетический стромальный кератит, герпетическую экзему, диссеминированное заболевание у новорожденных, менингит и энцефалит простого герпеса. Есть сведения, что имеется прямая связь между инфекцией ВПГ 1-го, 2-го типов и нейродегенеративными заболеваниями [8, 23, 29, 32, 33].

Цитомегаловирус человека широко распространен и поражает от 40 до 100% населения во всем мире [5]. У большинства инфицированного населения течение заболевания остается бессимптомным благодаря эффективному иммунному ответу [18]. Первичная инфекция или реактивация вируса могут стать причиной тяжелого полиорганного поражения при наличии иммунодефицита [15].

Более 90% взрослого населения латентно инфицированы онкогенным ВЭБ [17, 26]. Хроническая или рецидивирующая ВЭБ-инфекция эпителиальных клеток связана с системной красной волчанкой и синдромом Шегрена, тогда как хроническая/рецидивирующая инфекция В-клеток связана с ревматоидным артритом, рассеянным склерозом и другими заболеваниями [22].

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) представляет собой высокозаразный и вирулентный вирус, вызывает респираторное заболевание, называемое новой коронавирусной инфекцией (НКВИ, COVID-19), которое оказало глобальное влияние на всемирную систему общественного здравоохранения [30]. Согласно данным ВОЗ, в мире по состоянию на 7 октября 2022 г. было зарегистрировано 617 597 680 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 6 532 705 случаев смерти [34]. Описаны следующие SARS-CoV-2-ассоциированные неврологические заболевания: синдром Гийена-Баре [13], энцефаломиелит [27], миалгия и поражения нервно-мышечного синапса [27]. Пандемия COVID-19 стала причиной многочисленных неблагоприятных последствий для людей с неврологическими расстройствами и нейродегенеративными заболеваниями [25], такими как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз [2, 3, 6, 10, 12, 28].

Так как у пациентов с COVID-19 уже сообщалось о реактивации вируса ветряной оспы, ВЭБ и ЦМВ [7, 14, 16, 19, 21], особый интерес вызывает изучение взаимодействия вирусов семейства герпес и SARS-CoV-2 в плане изучения возможного взаимоусиливающего патогенного влияния.

Цель работы - оценка связи носительства вирусов семейства герпеса и новой коронавирусной инфекции.

Задачи:

1. Проанализировать носительство герпесвирусной инфекцией у обследуемого контингента

ЯНЦ комплексных медицинских проблем:
ПОПОВА Татьяна Егоровна – д.м.н., зам. директора, tata 2504@ yandex. ru, ORCID https://orcid.org/0000-0003-1062-1540, **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., с.н.с., **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., ORCID https://orcid.org/0000-0001-9904-1555, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., с.н.с.; доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, ORCID https://orcid.org/0000-0002-4159-500X

2. Оценить степень взаимного влияния возбудителей герпесвирусной инфекции и новой коронавирусной инфекции у пациентов с подтвержденным COVID-19

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись 175 чел., работающих и проживающих в городах Алдан и Томмот Алданского района, из них 66 (37,7%) мужчин и 109 (62,3%) женщин. Средний возраст составил у мужчин 43,4±1,1, у женщин 44,7±1,4 года. Программа исследования взрослого населения включала в себя следующие разделы: информированное согласие респондента на проведение исследований; опрос по анкете для оценки объективного состояния; забор крови из локтевой вены в утренние часы натощак после 12-часового воздержания от пищи на иммунологическое исследование.

Исследование одобрено на заседании локального комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (протокол № 56 от 10 марта 2022, решение N 3).

Обследуемые были разделены на две группы: 1-я (основная) - 132 чел. (132/175, 75,5%), которые перенесли НКВИ различной степени тяжести (степень тяжести оценивалась по специально разработанной шкале; форма заболевания учитывалась по стационарным выпискам и амбулаторным картам); 2-я (контрольная) - 43 чел. (43/175, 24,5%) без перенесенной НКВИ в анамнезе. В 1-й группе было 49/132 мужчин, 83/132 женщины; по расовому признаку распределение было следующим: 118/132 чел. – европеоиды, 14/132 чел. – азиаты; средний возраст составил 43,4± 11,3 года. Во 2-й группе 17/43 чел. – мужчины, 26/43 чел. – женщины, по расовому признаку 40/43 – европеоиды, 3/43 – азиаты, средний возраст обследуемых в группе контроля составил 45,3± 11,6 года. Обе группы были сопоставимы по половозрастным признакам и среднему возрасту.

Анализ уровня иммуноглобулинов IgM и IgG (в анализе учитывался КП – коэффициент позитивности) к ВПГ 1-го, 2-го типов, ЦМВ, ВЭБ, SARS-CoV-19 проводился в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом (ТИФА) на фотометре «Униплан» с использованием стандартных наборов «Вектор бест» (Россия), согласно инструкции фирмы-производителя. Кроме этого определяли уровень авидности антител к антигенам вирусов ВПГ 1-го, 2-го типов, ЦМВ, ВЭБ.

Полученные данные были проанализированы с помощью программы SPSS 22 («IBM», США). Описательная статистика для количественных данных приведена в виде медианы и 25-го и 75-го квантилей (Me [Q25; Q75]). Для сравнения двух независимых групп анализ проведен с использованием U-критерия Манна-Уитни, для трех независимых групп – с использованием критерия Краскелла-Уоллиса. При сравнении качественных данных применяли χ2 и точный критерий Фишера. Критический уровень статистической значимости для двух групп определен при p ≤ 0,05.

Результаты исследования. У 120/175 (68,6±7,9%) обследованных выявлялись клинические проявления хронической герпесвирусной инфекции в анамнезе, такие как: лабиальный, генитальный, назолабиальный герпес.

В результате проведенного исследования установлено, что IgG к ВПГ 1-го,2-го типов обнаружены у 95,4% (125/132) в 1-й группе и у 100 % (43/43) обследованных – во 2-й группе без статистически значимых различий. Коэффициент позитивности (КП) в 1-й группе составил 16,12 [15,91; 16,29], во 2-й – 16,06 [15,84; 16,23] у.е., без статистически значимых различий между группами. ВПГ-IgM обнаружены у 2/132 (1,5%) обследованных в 1-й и у 1/43 (2,3%) во 2-й группах (табл. 1). Медиана авидности антител к антигенам ВПГ-1, -2 типов составила 100,0 [97,0; 100,0] и 100,0 [96,5; 100,0] в первой и второй группах соответственно (U = 2120, p=0,839).

ЦМВ-IgG обнаружены в 100% обеих обследованных групп (132/132 в 1-й и 43/43 во 2-й). ЦМВ-IgM в 1-й группе положительны у 5 (3,8%), во 2-й – у 4 (9,3%) чел. (табл. 1). Медиана авидности антител к антигенам ЦМВ составила 95,0 [82,0; 99,0] и 94,5 [77,5; 99,0] в 1-й и 2-й группах соответственно (U = 1139,5; p=0,997).

Таблица 1

Уровень антител к вирусам семейства Герпес в двух обследуемых группах, абс.число (%)

	Основная группа, N = 132	Группа контроля, N = 43	p-уровень
ВПГ-IgM Отрицательно Положительно Сомнительно	123 (93,9) 2 (1,5) 6 (4,6)	40 (93,1) 1 (2,3) 2 (4,6)	p=0,933; χ
ВПГ-IgM, КП у.е.	0,32 [0,25; 0,43]	0,3 [0,23; 0,41]	p=0,47; U = 2528,5
ВПГ-1,-2-IgG Отрицательно Положительно	6 (4,6) 125 (95,4)	0 43 (100)	p=0,16; χ
ВПГ-1,-2-IgG, КП у.е.	16,12 [15,91; 16,29]	16,06 [15,84; 16,23]	p=0,47; U = 2528,5
Авидность ВПГ-1,-2	100,0 [97,0; 100,0]	100,0 [96,5; 100,0]	p=0,839; U = 2120
ЦМВ-IgM Отрицательно Положительно	126 (96,2) 5 (3,8)	39 (90,7) 4 (9,3)	p=0,15; χ
ЦМВ-IgM КП у.е.	0,29 [0,21; 0,37]	0,33 [0,21; 0,66]	p=0,97; U = 2743,5
ЦМВ-IgG Положительно	131 (100)	43 (100)	-
ЦМВ-IgG, КП у.е.	10,82 [8,97; 11,0]	10,75 [9,6; 11,0]	p=0,28; U = 2446
Авидность ЦМВ	95,0 [82,0; 99,0]	94,5 [77,5; 99,0]	U = 1139,5; p=0,997
ВЭБ-IgG Отрицательно Положительно	2 (1,5) 129 (98,5)	2 (4,7) 41 (95,3)	p=0,23; χ
ВЭБ-IgG к ядерному, КП у.е.	12,78 [11,93; 13,03]	12,76 [9,5; 13,0]	p=0,153; U = 2348
ВЭБ-IgM Отрицательно Положительно Сомнительно	114 (93,5) 7 (5,7) 1 (0,8)	41 (95,3) 2 (4,7) 0	p=0,86; χ
ВЭБ-IgM VCA, КП у.е.	0,21 [0,16; 0,29]	0,18 [0,13; 0,26]	p=0,11; U = 1807,5
Авидность ВЭБ	99,67 [98,21; 100]	99,32 [98,32; 100,0]	U = 960; p=0,888

ВЭБ-IgM был положительным у 7/132 чел. (5,7%) в 1-й группе и у 2/43 чел. (4,7%) во 2-й. ВЭБ-IgG был положительным у 129/132 чел. (98,5%) в 1-й и у 41/43 чел. (95,3%) во 2-й группе, без статистически значимой разницы. Коэффициент позитивности (КП) ВЭБ-IgG к ядерному антигену в 1-й группе составил 12,78 [11,93; 13,03], во 2-й – 12,76 [9,5; 13,0] у.е., без статистически значимых различий между группами (табл. 1). Медиана авидности антител к антигенам ВЭБ составила 99,67 [98,21; 100] и 99,32 [98,32; 100,0] в 1-й и 2-й группах соответственно (U = 960; p=0,888).

Из 132 переболевших НКВИ в легкой степени заболевание перенесли 63/132 (47,7%), в средней степени тяжести – 53/132 (40,2%), в тяжелой степени – 12/132 (9,1%), неизвестна степень тяжести НКВИ у 4/132 чел. (3,0%). В среднем срок с момента перенесенной НКВИ составил 6,97±6,5 мес. Постковидный синдром имели 35/132 чел. (26,5%). Из основных жалоб у лиц с постковидным синдромом отмечались: общая слабость и повышенная утомляемость – 15/35 чел. (42,9 %), нарушение обоняния, вкуса, зрения – у 10/35 чел. (28,6 %), снижение памяти у 5/35 чел. (14,3%), миалгии – у 4/35 чел. (11,4%).

Мы проанализировали связь между титрами антител класса M и G и степенью тяжести НКВИ (табл. 2). КП антител к SARS-CoV-2 при легком течении инфекции был на уровне 11,64 [11,31; 11,82] у.е., при среднетяжелом течении – 11,66 [11,57; 11,83] у.е., при тяжелом – 11,66 [11,13; 11,78] (p = 0,487, H = 1,44).

Титры IgM к ЦМВ не отличались при разных степенях тяжести НКВИ: 0,29 [0,21; 0,38] – при легкой степени, 0,29 [0,21; 0,46] – при средней, 0,24 [0,16; 0,29] – при тяжелом течении заболевания (p=0,187; H = 4,81). Уровень IgG к ЦМВ также не различался в зависимости от степени тяжести НКВИ: 10,93 [9,91; 11,03] при легком течении, 10,78 [9,63; 10,96] при среднетяжелом и 10,86 [8,7; 11,1] при тяжелом течении инфекции (p=0,472; H = 2,52). IgM к ВЭБ к капсидному антигену (VCA) при легкой НКВИ составил 0,18 [0,16; 0,26], при среднетяжелой – 0,24 [0,16; 0,32], при тяжелом течении НКВИ – 0,21 [0,16; 0,29] (p=0,379; H = 3,08). IgG к ядерному антигену ВЭБ при легкой НКВИ был на уровне 12,91 [12,27; 13,03], при средней степени тяжести – 12,74 [9,19; 13,03], при тяжелой степени – 12,86 [12,44; 13,24] (p=0,477; H = 2,49).

IgM к ВПГ-1, -2 составил при легком течении НКВИ 0,3 [0,24; 0,42], при среднем – 0,35 [0,28; 0,47], при тяжелом течении – 0,3 [0,28; 0,43] (p=0,382; H = 3,06).

Статистически значимой оказалась связь между титрами антител класса G к вирусам ВПГ 1-го,2-го типов и степенью тяжести НКВИ. Так, при легком течении НКВИ уровень IgG составил 16,18 [15,96; 16,42] у.е., при средней степени тяжести – 16,07 [15,83; 16,23] у.е., при тяжелом течении – 16,29 [16,12; 16,5] (p=0,025; H = 9,34). При этом обращает внимание, что уровень титров не оказывал заметного влияния на тяжесть течения НКВИ, но указывает на активность герпесвирусной инфекции.

Проведена оценка влияния вирусов герпеса на развитие постковидного синдрома. Статистически значимых различий между пациентами с постковидным и без постковидного синдрома нами не выявлено.

Обсуждение. Таким образом, инфицированность обследованного контингента вирусами семейства герпес достигала 100%: ВПГ-1,-2-IgG положительно в 95,4% в 1-й группе и в 100% случаев во 2-й группе; ЦМВ-IgG выявлялись в 100 % случаев в обеих группах; ВЭБ-IgG обнаружены в 98,5% случаев в первой группе и в 95,3% – во второй группе. Высокий уровень авидности антител к антигенам вирусов герпеса свидетельствует о давнем процессе инфицирования в основной и контрольной группах. Полученные данные по вирусной нагрузке могут указывать на возможные риски по вторичным иммунодефицитным состояниям среди обследованного населения.

При оценке уровня антител к вирусам герпеса при разных степенях тяжести НКВИ установлена связь с ВПГ 1-го, 2-го типов, однако нами не выявлено корреляции между уровнем КП ВПГ 1-го и 2-го типов и степенью тяжести НКВИ. Это можно связать с тем, что забор анализов производился в отдаленном периоде после перенесенной НКВИ. В целом полученные нами результаты перекликаются с ранее опубликованными сведениями о связи НКВИ и герпесвирусными поражениями.

Так, в исследовании Weber S. с соавт. [9] было выявлено, что у пациентов младше 60 лет с тяжелой формой COVID-19 очень высокая распространенность ЦМВ-серопозитивности, в то время как распределение ЦМВ-статуса у лиц с легкой формой заболевания было сходно с распространенностью в немецкой популяции. Модели прогнозирования подтверждают гипотезу о том, что серостатус ЦМВ, в отличие от ВПГ, может быть сильным биомар-

Таблица 2

Связь вирусов семейства герпеса и НКВИ

	Легкая степень НКВИ	Средняя степень тяжести НКВИ	Тяжелая степень НКВИ	p-уровень
ВПГ-1,-2- IgM	0,3 [0,24; 0,42]	0,35 [0,28; 0,47]	0,3 [0,28; 0,43]	p=0,382; H = 3,06
ВПГ-1,-2- IgG	16,18 [15,96; 16,42]	16,07 [15,83; 16,23]	16,29 [16,12; 16,5]	p=0,025; H = 9,34 p1,2=0,021 U = 1296 p1,3=0,228 U = 276 p2,3=0,008 U = 142,5
ЦМВ-IgM	0,29 [0,21; 0,38]	0,29 [0,21; 0,46]	0,24 [0,16; 0,29]	p=0,187; H = 4,81
ЦМВ-IgG	10,93 [9,91; 11,03]	10,78 [9,63; 10,96]	10,86 [8,7; 11,1]	p=0,472; H = 2,52
ВЭБ к ядерному- IgG	12,91 [12,27; 13,03]	12,74 [9,19; 13,03]	12,86 [12,44; 13,24]	p=0,477; H = 2,49
ВЭБ VCA-IgM	0,18 [0,16; 0,26]	0,24 [0,16; 0,32]	0,21 [0,16; 0,29]	p=0,379; H = 3,08

кером для выявления более молодых людей с более высоким риском развития тяжелой формы COVID-19, в частности, при отсутствии других сопутствующих заболеваний.

Katz J. и соавт. [24] выявили, что распространенность ВПГ-1 в группе пациентов с COVID-19 составила 2,81% по сравнению с 0,77% в больничной популяции с отношением шансов 5,27 (с поправкой на пол, расу и возраст шансы составили 5,18; 4,48 и 4,61 соответственно); распространенность вируса ветряной оспы у пациентов с COVID-19 составила 1,8% по сравнению с 0,43% среди стационарных пациентов, отношение шансов 5,26 до корректировки и 5,2; 5,47 и 4,76 после корректировки по полу, возрасту и расе соответственно.

В некоторых исследованиях сообщалось о кожных проявлениях COVID-19, таких как высыпания, петехии и крапивница, которые неспецифичны и могут быть связаны с вирусами герпеса, а не со штаммом SARS-COV-2 [4, 19]. Вирус опоясывающего лишая может даже быть индикатором латентной инфекции COVID-19 [19]. Реактивация вирусов герпеса из-за иммуносупрессивного состояния, связанного с COVID-19, может быть потенциально опасной для жизни [11]. Поэтому ряд авторов рекомендует изучать распространенность этих случаев и учитывать их при дифференциальной диагностике вирусов герпеса человека даже при подтверждении COVID-19 [24]. Распространенность как ВПГ-1, так и вируса опоясывающего герпеса была значительно выше в группе COVID-19 [31]. Можно предположить, что COVID-19 снижает порог реактивации вирусов герпеса, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение. Таким образом, наслоение герпесвирусной инфекции на НКВИ, вероятно, может вносить вклад в утяжеление течения COVID-19. Следует помнить, что и вирусы герпеса, и SARS-Cov-2 приводят к полиорганному поражению, а также к развитию нейродегенерации. Учитывая, что тяжелые формы герпетического поражения схожи с клиникой COVID-19, важно в таких случаях включать в дифференциальную диагностику исследования на вирусную нагрузку герпесом. Особый интерес представляет изучение коинфицирования вирусами герпеса и SARS-Cov-2 в отдаленном периоде, поскольку есть предположение, что вирусы герпеса ведут к развитию латентности возбудителя НКВИ. В частности, это имеет значение при оценке рисков развития нейродегенеративных заболеваний.

Работа выполнена в рамках НИР «Радиоэкологические исследования состояния природной среды и медицинские исследования эколого-зависимых заболеваний на территории Алданского района Республики Саха (Якутия)» по теме: «Оценка уровней облучения населения Алданского района за счет природных источников излучения и рекомендации по проведению защитных мероприятий по их снижению» по общественному заказу.

Литература

1. Самсыгина Г.А. Герпес-вирусные инфекции у детей / Г.А. Самсыгина // Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). – 2016. – 2. – С. 18–23.

Samsygina G.A. Herpes virus infections in children / G.A. Samsygina // Consilium Medicum. Pediatrics (App.). – 2016. – 2. – P. 18–23.

2. Abate G., Memo M., Uberti D. Impact of COVID-19 on Alzheimer's Disease Risk: Viewpoint for Research Action. / G. Abate, M. Memo, D. Uberti // Healthcare (Basel, Switzerland). 2020; 8(3):286. doi 10.3390/healthcare8030286.

3. A Review on SARS-CoV-2-Induced Neuroinflammation, Neurodevelopmental Complications, and Recent Updates on the Vaccine Development. Medha K, Beeraka NM., Uthaiah CA, et al. // Mol Neurobiol. 2021. 58(9). P. 4535–4563. doi: 10.1007/s12035-021-02399-6

4. Big data and cutaneous manifestations of COVID-19. Grant-Kels JM, Sloan B, Kantor J, Elston DM. // J Am Acad Dermatol. 2020. 83(2). P. 365–366. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.050.

5. Cannon MJ, Grosse SD, Fowler KB. Cytomegaloviruses from Molecular Pathogenesis to Intervention. // The Epidemiology and Public Health Impact of Congenital Cytomegalovirus Infection. – Caister Academic Press. London, UK: 2013. – pp. 26–43.

6. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. // Rev Neurol. 2020. 70(9). P. 311–322. doi: 10.33588/rn.7009.2020179.

7. CaseReport: Cytomegalovirus Reactivation and Pericarditis Following ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination Against SARS-CoV-2. Plüß M, Mese K, Kowallick JT, Schuster A. // Front Immunol. 2021. 12. P. 784145. doi: 10.3389/fimmu.2021.784145

8. Christensen MH, Paludan SR. Viral evasion of DNA-stimulated innate immune responses. // Cell Mol Immunol. 2017. 14(1). P. 4–13. doi: 10.1038/cmi.2016.06

9. CMV seropositivity is a potential novel risk factor for severe COVID-19 in non-geriatric patients. Weber S, Kehl V. // PLoS One. 2022. 17(5). e0268530. doi: 10.1371/journal.pone.0268530

10. Cognitive stress reduces the effect of levodopa on Parkinson's resting tremor. Zach H, Dirkx MF, Pasman JW, et al. // CNS Neurosci Ther. 2017. 23(3). P. 209–215. doi: 10.1111/cns.12670

11. Co-reactivation of human herpesvirus alpha subfamily (HSV I and VZV) in critically ill patient with COVID-19. Xu R, Zhou Y, Cai L, et al. // Br J Dermatol. 2020. 183(6). P.1145–1147. doi: 10.1111/bjd.19484.

12. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Parsons T, Banks S, Bae C, et al. // J Neurol. 2020. 267. P. 2799–2802. doi: 10.1007/s00415-020-09951-9

13. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, et al. // Brain. 2021. 144(2). P. 357–360. doi: 10.1093/brain/awaa444.

14. Cytomegalovirus Enterocolitis Secondary to Experimental COVID-19. Geisen WR, Berger J, Schwartz C, et al. // Therapy. IDCases . 2020. 22. e00962. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e0096

15. Cytomegalovirus Infection and Inflammation in Developing Brain. Krstanović F, Britt WJ., Jonjić S, Brizić I. // Viruses. 2021. 13(6). P. 1078. doi: 10.3390/v13061078

16. EBV DNA Increase in COVID-19 Patients With Impaired Lymphocyte Subpopulation Count. Paolucci S, Cassaniti I, Novazzi F, et al. // Int J Infect Dis. 2021. 104. P. 315–319. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.051

17. EBV renders B cells susceptible to HIV-1 in humanized mice. McHugh D, Myburgh R, Caduff N, et al. // Life Sci Alliance. 2020. 3(8). e202000640. doi: 10.26508/lsa.202000640

18. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. // J. Pathol. 2015. 235. P. 288–297. doi: 10.1002/path.4437

19. Herpes Simplex Virus and Cytomegalovirus Reactivations Among Severe COVID-19 Patients. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, et al. // Crit Care. 2020. 24(1). P. 530. doi: 10.1186/s13054-020-03252-3

20. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. James C, Harfouche M, Welton NJ, et al. // Bull World Health Organ. 2020. 98(5). P. 315–329. doi: 10.2471/BLT.19.237149

21. Herpes Zoster Co-Infection in an Immunocompetent Patient With COVID-19. Saati A, Al-Husayni F, Malibari AA, et al. // Cureus. 2020. 12(7). e8998. doi: 10.7759/cureus.8998

22. Houen G, Hartwig NT. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. // Front Immunol. 2020. 11.587380. doi: 10.3389/fimmu.2020.587380

23. Itzhaki Ruth F. Overwhelming Evidence for a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV1) in Alzheimer's Disease (AD); Underwhelming Evidence against. // Vaccines (Basel). 2021. 9(6). P. 679. doi: 10.3390/vaccines9060679

24. Katz J, Yue S, Xue W. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. // Ir J Med Sci. 2022. 191(3). P. 1093–1097. doi: 10.1007/s11845-021-02714-z

25. Liu Y-Z, Wang Y-X, Jiang C-L. Inflammation: the common pathway of stress-related diseases. // Front Hum Neurosci. 2017. 11. P. 316. doi: 10.3389/fnhum.2017.00316.

26. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. // New Engl J Med. 2010. 362. 1993–2000. doi: 10.1056/NEJMcp1001116.

27. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. Mao L, Jin H, Wang M, et al. // JAMA Neurol. 2020. 77(6). P. 683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127

28. Pyne J D., Brickman AM. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Dementia Risk: Potential Pathways to Cognitive Decline. // Neurodegener Dis. 2021. 1. P. 23. doi: 10.1159/000518581

29. Schulz KS, Mossman KL. Viral evasion strategies in type I IFN signaling – a summary of recent developments. // Front Immunol. 2016. 7. P. 498.doi: 10.3389/fimmu.2016.00498

30. Two Years into the COVID-19 Pandemic:

Lessons Learned. Ribeiro da Silva SJ, Frutuoso do Nascimento JC, Germano Mendes RP, et al. // ACS Infect Dis. 2022. 8(9). P. 1758–1814. doi: 10.1021/acsinfecdis.2c00204

31. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. // Brain Behav Immun. 2020. 88. P. 945–946. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017

32. Zhang SY. Herpes simplex virus encephalitis of childhood: inborn errors of central nervous system cell-intrinsic immunity. // Hum Genet. 2020. 139(6–7). P. 911–918. doi: 10.1007/s00439-020-02127-5

33. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. // Virulence. 2021. 12(1). P. 2670–2702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373

34. https://covid19.who.int/

А.И. Яковлева, Л.Д. Олесова, Е.Д. Охлопкова

ДИСБАЛАНС ЛИПИДОВ У ЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУСОМ SARS-COV-2 И В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.21

УДК 578.1.577.125.616.99

Проведено исследование липидного обмена у жителей г. Якутска в возрасте от 20 до 72 лет, перенесших заболевание новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 сроком от 3 до 12 месяцев назад. Целью работы явилось изучение изменения показателей фракций липидов у пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от срока и тяжести заболевания.

По результатам исследования при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 происходит нарушение метаболизма липидов: уровень общего холестерина снижается в остром и значимо повышается в постковидном периоде. Наиболее выраженный сдвиг липидного профиля в сторону атерогенности происходит у переболевших COVID-19 три месяца назад за счет снижения антиатерогенной фракции липидов. Дислипидемия наиболее выражена у пациентов, перенесших инфекцию с тяжелым поражением легких (50-75%), вследствие повышения атерогенных фракций липидов, что повышает риск развития кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, липиды, дислипидемия.

A study of lipid metabolism was carried out in 161 residents of Yakutsk aged 20 to 72 years who had a new coronavirus infection SARS-CoV-2 for a period of 3 to 12 months. The aim of the work was to assess the lipid profile after recovery from COVID-19, depending on the post-COVID period and severity of the disease, as well as the level of total cholesterol in inpatients at admission, discharge and in the post-COVID period.

According to the results of the study, when infected with the SARS-CoV-2 virus, lipid metabolism is disturbed: in the acute period of infection, the level of total cholesterol decreases, in the post-COVID period, its level significantly increases. The most pronounced shift in the lipid profile towards atherogenicity occurs in patients who recovered from COVID-19 three months ago due to a decrease in the antiatherogenic fraction of lipids. Dyslipidemia is most pronounced in patients who have had an infection with severe lung damage (50-75%) due to an increase in atherogenic lipid fractions that create a risk of atherosclerosis.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, lipids, dyslipidemia.

Введение. Инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, не у всех инфицированных проявляется как тяжелый острый респираторный синдром. В большинстве случаев COVID-19 протекает бессимптомно либо приводит к легкой форме заболевания. Часть больных нуждается в интенсивном стационарном лечении и респираторной поддержке, особенно пожилые, пациенты с ожирением, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипертонией, так как для них существует риск тяжелого течения инфекции, нередко с летальным исходом.

Научные исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 вызывает нарушение метаболических процессов в организме, в том числе липидного обмена. Липиды составляют не только основную структуру мембран, но также играют важную роль в качестве межклеточных сигнальных агентов и источников энергии [3]. Но следует отметить, что липиды также способствуют проникновению вирусов через мембрану клетки-хозяина. Вирусы используют и модифицируют метаболизм липидов в пользу репликации вируса [10].

В острой фазе инфицирования SARS-CoV-2 выявлено изменение метаболизма холестерина (ХС), что является причиной снижения циркулирующего холестерина в сыворотке крови [10]. Анализ данных 1411 госпитализированных пациентов с COVID-19 показал, что низкий уровень антиатерогенной фракции (ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности), высокий уровень триглицеридов (ТГ) до заражения и при поступлении являются значимыми предикторами тяжести заболевания [2]. Корреляционные связи данных показателей с более высоким уровнем D-димера и ферритина свидетельствуют о роли острого воспаления в нарушении липидного обмена. Другое крупное исследование обнаружило снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) по мере прогрессирования заболевания [5].

Поскольку вызванные COVID-19 нарушения метаболизма липидов могут сохраняться и в постковидном периоде, став причиной развития кардиоваскулярных осложнений, изучение липидного профиля при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 и после выздоровления является актуальным.

Цель исследования: изучение изменения показателей фракций липидов у пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от срока и тяжести заболевания.

Материал и методы. В исследование, проведенное на базе Клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП), был включен 161 чел., перенесший лабораторно подтвержденную инфекцию COVID-19 с разной степенью поражения легких. Возраст обследованных варьировал от 20 до 72 лет. Средний возраст составил Me 53,0 [41,5; 61,7] года, мужчин - 50,5 [40,0; 61,7], женщин

ФГБНУ ЯНЦ КМП: **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., sashyak@mail.ru; **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – в.н.с., oles59@mail.ru; **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – с.н.с., elena_okhlopkova@mail.ru.

- 53,0 [42,0; 61,5] года. В процентном соотношении мужчин было 37,1% (60 чел.), женщин - 62,7% (101 чел.) соответственно. Критерием исключения из группы являлись больные с признаками ОРВИ и активной инфекцией COVID-19 на момент исследования.

Все обследуемые были разделены на 4 группы в зависимости от сроков с момента выздоровления: I группа – до 3 месяцев, II – 3-6 месяцев, III – 6-9 месяцев, IV – 12 месяцев назад, и степени тяжести поражения легких (табл.1). Еще 4 группы было выделено по степени тяжести поражения легких: КТ 0 (нулевая) – поражение легких не выявлено; КТ 1 (легкая) – поражение менее 25% объема легких, КТ 2 (средне-тяжелая) – 25-50%, КТ 3 (тяжелая) – 50-75% (табл. 1).

Исследование было одобрено решением этического комитета ФГБНУ “Якутский научный центр комплексных медицинских проблем” (протокол под № 52 от 24 марта 2021 г.) и выполнено с информированного согласия обследуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.). Материалом исследования служила сыворотка крови из локтевой вены, взятая натощак.

Все биохимические исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе “Labio–200» (Mindray, Китай) с использованием реактивов “Biocon». Определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводилось энзиматическим методом. Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле Friedewald et al., коэффициент атерогенности ($К_а$) – по формуле, предложенной А.Н. Климовым.

Для определения частоты нарушений липидного обмена использовали Российские рекомендации VII пересмотра 2020 г., составленные с учетом Европейских рекомендаций 2019 г. За гиперхолестеринемию (ГХС) принимался уровень ОХС≥ 5,0 ммоль/л с учетом риска сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE, повышенный уровень ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л, сниженный уровень ХС ЛПВП ≤1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин. К гипертриглицеридемии (ГТГ) относили уровень ТГ >1,7 ммоль/л.

У 29 пациентов, получавших стационарное лечение, был проведен статистический анализ содержания только ОХС при поступлении, выписке

Таблица 1

Распределение медианы лиц, переболевших COVID-19, по возрастным группам в зависимости от постковидного срока и тяжести заболевания, Me [Q_{25}; Q_{75}]

Группа	Постковидный срок	Средний возраст	Степень тяжести поражения легких	Средний возраст
I, n=15	До 3 месяцев	51 (42,0; 62,0)	КТ 0, n=27	46 (37,0; 56,0)
II, n=75	3-6 месяцев	53 (41,0; 62,0)	КТ 1, n=60	47 (39,0; 58,7)
III, n=49	6-9 месяцев	54 (39,0; 62,0)	КТ 2, n=42	60 (49,7; 63,0)
IV, n=22	6-12 месяцев	51 (42,0; 61,0)	КТ 3, n=32	57(42,2; 64,7)

Таблица 2

Средние значения липидов в зависимости от постковидного срока

Группы по сроку	Общее количество исследованных	M±m	Стандартное отклонение	95% ДИ	P
Триглицериды					
I	15	1,36±0,18	1,36	0,96-1,76	-
II	75	1,39±0,11	0,98	1,16-1,61	0,921
III	49	1,14±0,10	0,69	0,94-1,35	0,099
IV	22	1,23±0,14	0,66	0,93-1,50	0,598
Общий холестерин					
I	15	5,48±0,22	0,87	4,99-5,96	
II	75	5,47±0,13	1,21	5,18-5,73	0,976
III	49	5,42±0,14	0,97	5,13-5,69	0,837
IV	22	5,36±0,17	0,83	5,00-5,73	0,645
ХС ЛПВП					
I	15	0,87±0,04	0,17	0,07-0,97	
II	75	1,09±0,04	0,40	0,99-1,17	$0,002^{1-2}$
III	49	0,98±0,04	0,32	0,88-1,07	$0,091^{1-3}$
IV	22	1,02±0,07	0,34	0,88-1,18	$0,098^{1-4}$
ХС ЛПНП					
I	15	3,94±0,19	0,76	3,52-4,36	
II	75	3,75±0,12	1,05	3,50-3,99	$0,418^{1-2}$
III	49	3,92±0,12	0,84	3,67-4,16	$0,930^{1-2}$
IV	22	3,75±0,15	0,76	3,444,10	$0,475^{1-4}$
ХС ЛПОНП					
I	15	0,62±0,08	0,33	0,43-0,80	
II	75	0,63±0,05	0,45	0,52-0,73	$0,937^{1-2}$
III	49	0,51±0,04	0,31	0,43-0,61	$0,296^{1-3}$
IV	22	0,56±0,06	0,30	0,42-0,68	$0,599^{1-4}$
$К_а$					
I	15	5,48±0,34	1,34	4,73-6,22	
II	77	4,59±0,25	2,20	4,10-5,10	$0,047^{1-2}$
III	48	4,94±0,25	1,81	4,45-5,50	$0,228^{1-3}$
IV	22	4,86±0,49	2,29	3,81-5,79	$0,320^{1-4}$

Примечание. I группа - переболевшие COVID-19 3 месяца назад; II группа - переболевшие COVID-19 6 месяцев назад; III группа - переболевшие COVID-19 9 месяцев назад; IV группа - переболевшие COVID-19 12 месяцев назад.

и в постковидном периоде, поскольку оценка полного липидного профиля у пациентов при поступлении и выписке из стационара не входила в протокол обязательных лабораторных тестов.

Данные о степени поражения легких по типу "матового стекла" были оценены по результатам рентгеновской компьютерной томографии (РКТ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистической программы SPSS Statistics 19. Данные дескриптивного анализа представлены в таблицах в виде Me (медиана), Q1 и Q3 (квартили 25 и 75%). Значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и ANOVA для независимых выборок при нормальном и критерия Манна-Уитни при ненормальном распределении. Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%. Данные в таблице представлены в виде M±m, где M – средняя, m – стандартная ошибка средней. Корреляционный анализ данных проводили по методу Пирсона и Спирмена.

Результаты и обсуждение. Результаты нашего исследования выявили изменения уровня ОХС у пациентов при поступлении и выписке. Медиана ОХС при поступлении равнялась 4,10 [3,60; 5,18] ммоль/л, при выписке – 4,50 [3,70; 4,75] ммоль/л. Выявлено, что при поступлении у мужчин холестерин был ниже на 11%, чем у женщин: Me 3,85 [3,35; 4,87] и 4,30 [3,61; 5,28] ммоль/л соответственно.

В постковидном периоде величина медианы ОХС превышала референтное значение, достигая 5,42 [4,70; 6,04] ммоль/л, и была статистически значимо выше на 32%, чем при поступлении (p=0,000), и на 20% выше, чем при выписке (p=0,001) (рис.1).

Проведенный нами анализ состояния липидного профиля в сыворотке крови в зависимости от постковидного периода показал, что на всех сроках после выздоровления от инфицирования SARS-CoV-2 уровень ОХС, ХС ЛПНП и величина $К_а$ не соответствовали величинам, рекомендованным Российским кардиологическим обществом.

Уровень ТГ во всех сроках после выздоровления был в пределах референтных значений и не имел значимых различий, с течением времени наблюдается небольшое понижение показателей. Наиболее высокий уровень ОХС наблюдался в I группе (до 3 месяцев после перенесенной инфекции), превышая норму на 9,6% (5,48±0,22 ммоль/л). В группах, в которых срок после перенесенного COVID-19 составил от 3 до 12 месяцев, наблюдалась тенденция к снижению уровня ОХС, но все же показатели оставались выше нормативных значений до 12 месяцев.

Содержание ХС ЛПВП было понижено, особенно в группах I и III: 0,87±0,04 и 0,98±0,04 ммоль/л соответственно. В группах II и IV уровень ХС ЛПВП приближен к минимальному пограничному значению. Статистически значимое различие выявлено между показателями ХС ЛПВП в группах I и II (сроки после перенесенного COVID-19 до 3 месяцев и 3-6 месяцев) (p=0,002) (табл. 2).

Антиатерогенная фракция липидов ХС ЛПНП на всех сроках превышала норму (<3,0 ммоль/л) и его уровень был выше (3,94±0,19 ммоль/л) в группе I (у переболевших 3 месяца назад).

Среднее содержание ХС ЛПНП в постковидный период было повышено на 20-24% от нормы. Более высокий показатель отмечен в группе I (у переболевших 3 месяца назад), оставаясь на высоком уровне до 12 месяцев (табл.1).

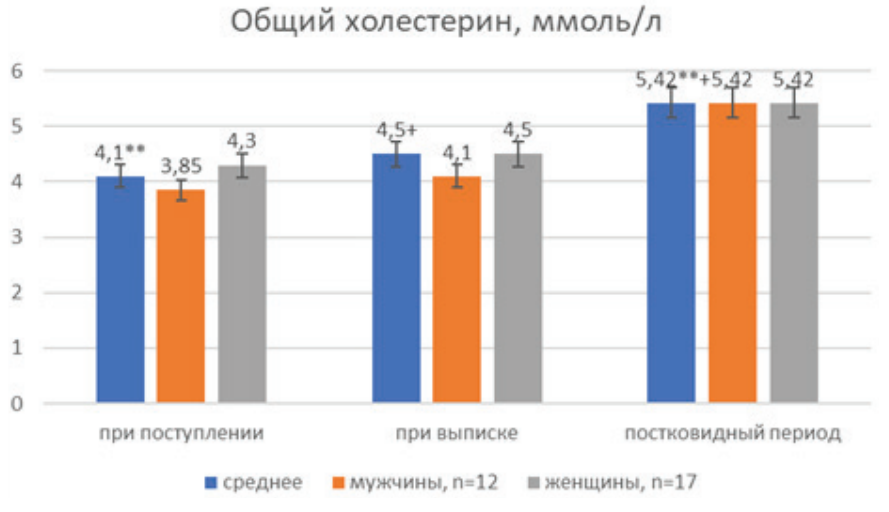


Рис.1. Медиана общего холестерина в сыворотке крови у больных с COVID-19 в разные периоды заболевания и после выздоровления: ** - p=0,000 при сравнении групп при поступлении и в постковидном периоде; + - p=0,001 при сравнении групп при выписке и в постковидном периоде

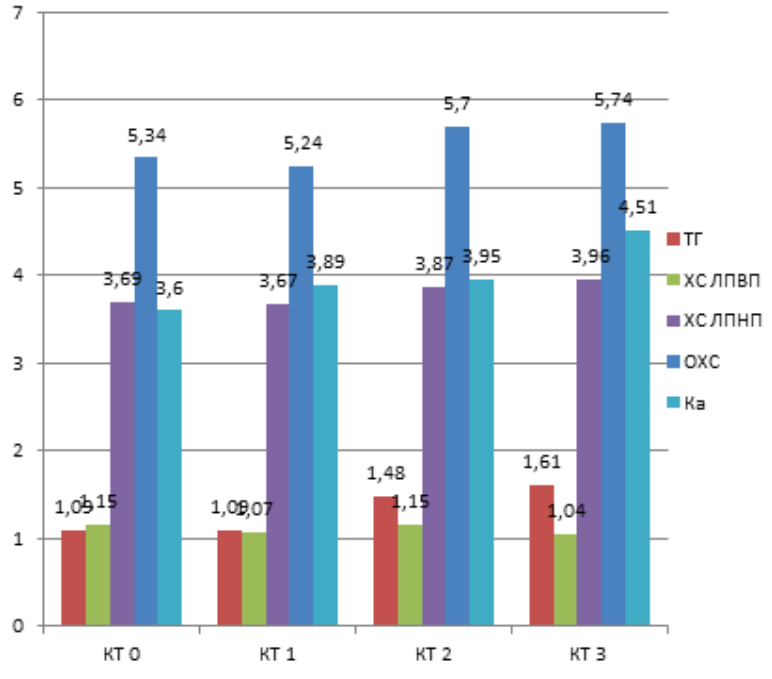


Рис. 2. Липидный профиль больных COVID-19 в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести КТ

В результате дисбаланса показателей липидного профиля значение коэффициента атерогенности ($К_а$) было наиболее высоким в группе I (у переболевших три месяца назад) (5,48±0,43), превышая норму на 82%. Значимое различие величины $К_а$ выявлено при сравнении показателей I и II групп (p=0,047). С течением времени отмечается тенденция снижения, однако во всех группах $К_а$ остается высоким, даже спустя 12 месяцев (табл.2).

Результаты анализа липидного спектра в зависимости от показателей степени поражения легких показали тенденцию увеличения уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, $К_а$ от КТ 0 до КТ 3, и напротив, антиатерогенная фракция липидов – ХС ЛПВП – оставалась на пониженном уровне независимо от тяжести поражения легких. Содержание ТГ при КТ 3 повышается на 32%, уровень ХС ЛПНП увеличивается на 7% по сравнению с КТ 0 (рис.2). При этом содержание ХС ЛПВП было снижено на 10% от нормативных значений. По мере нарастания тяжести поражения величина $К_а$ возрастала и в группе с тяжелым поражением легких (КТ 3) $К_а$ была самой высокой – 4,51±0,40.

Корреляционный анализ показал прямую связь степени поражения легких (КТ) с уровнем ОХС (r=0,192; p=0,015), ТГ (r=0,258; p=0,001) и ХС ЛПОНП (r=0,246; p=0,002). Это подтверждает зависимость изменения липидного профиля от тяжести поражения легких при COVID-19, что свидетельствует о влиянии развития инфекции на метаболизм липидов. Выявленное снижение уровня ОХС у больных при поступлении в стационар не противоречит литературным данным. В период острого поражения инфекцией SARS-CoV-2 снижается уровень циркулирующего холестерина в крови [11]. Возможно, это еще связано с алиментарными причинами, истощением организма и рядом других факторов. В исследовании N.J. Wierdsma и соавт. каждый пятый пациент, поступивший в больницу с COVID-19, страдал серьезной резкой потерей веса, а 73% имели высокий риск саркопении. Более того, почти все пациенты имели одну или несколько жалоб на питание. Из них преобладающими жалобами, связанными с питанием, были снижение аппетита, ощущение сытости, одышка, изменение вкуса и потеря вкуса. Эти симптомы имеют серьезные последствия для статуса питания [9].

Коронавирус SARS-CoV-2, как и другие вирусы с оболочкой, проникают в клетки хозяина посредством эндоцитоза, взаимодействуя с липидными рафтами внутри клеточной мембраны. Липидные рафты представляют собой подразделения клеточной мембраны, богатые гликосфинголипидами и холестерином. Они содержат множество молекул, таких как динамин, кавеолин и клатрин, которые могут быть важны для вирусной инфильтрации [4, 8]. Уровни холестерина напрямую влияют на проницаемость липидных рафтов; следовательно, более высокая концентрация холестерина в мембране способствует эндоцитозу. И, наоборот, более низкий уровень холестерина, связанного с мембраной, снижает проникновение вируса. Возможно, это является защитной реакцией организма от разрушения вирусом клеточных мембран. В то же время, по мнению других исследователей, низкий уровень холестерина является фактором риска неблагоприятного прогноза не только при COVID-19, но и при других критических заболеваниях, таких как сепсис. В исследовании, проведенном X. Chen et al., пациенты с сепсисом имели значительно более низкие уровни общего холестерина, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП по сравнению с пациентами без сепсиса [10].

Как известно, ХС ЛПВП проявляет антиатеросклеротические, противовоспалительные, антиапоптотические и антитромботические свойства [1]. Плейотропные эффекты ХС ЛПВП напрямую связаны с иммунной системой и механизмами защиты хозяина от патогенов. ХС ЛПВП транспортируют белки острой фазы, связанные с воспалением и регуляцией системы компонентов. Частицы ХС ЛПВП взаимодействуют с ключевыми клетками иммунной системы, такими как макрофаги, дендритные клетки, мегакариоциты, Т-клетки и В-клетки, следовательно, регулируют иммунную сигнализацию [6].

ХС ЛПНП транспортирует большую часть холестерина, содержащегося в кровеносной системе [7]. Они считаются более проатерогенными из-за их длительного удержания в циркуляции в крови, легкого проникновения в стенки артерий и большей восприимчивости к окислению. Противовоспалительные цитокины, индуцированные вирусной инфекцией модулируют метаболизм липидов, включая окисление ХС ЛПНП активными формами кислорода, выделяемыми с целью облегчения клиренса ХС ЛПНП [2]. Это свидетельствует о превалировании проокислительных процессов после заболевания в течение 12 месяцев.

Таким образом, наибольшему риску развития кардиоваскулярных осложнений подвержены переболевшие COVID-19 три месяца назад. Риск развития кардиоваскулярных осложнений сохраняется до года.

Вывод. У переболевших COVID-19, получивших лечение в стационарных условиях, в острый период заболевания происходит понижение общего холестерина и его повышение в постковидный период. Больные, переболевшие COVID-19 три месяца назад, имеют высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений, о чем свидетельствует высокий коэффициент атерогенности, превышающий нормальное значение в 1,8 раза. Дисбаланс липидного профиля усиливается в зависимости от тяжести поражения легких, что проявляется в повышении уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, сохраняющиеся до 12 месяцев. Выраженный сдвиг липидного профиля со значительным ростом величины $К_а$ наблюдается в группе больных с тяжелым поражением объема легких (КТ 3), что требует более пристального длительного медико-биологического наблюдения этих больных в целях профилактики и предотвращения кардиоваскулярных осложнений, включая инфаркты миокарда и инсульты.

Литература

1. Advances in HDL: Much More than Lipid Transporters / S. Ben-Aicha, L. Badimon, G. Vilahur // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – No. 21(3). P. 732. – DOI: 10.3390/ijms21030732.

2. Brief recommendations on the management of adult patients with familial hypercholesterolemia during the COVID-19 pandemic / M. Banach, P. E. Penson, Z. Fras. -Pharmacological Research. – 2020. - DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104891.

3. Characterization of the Lipidomic Profile of Human Coronavirus-Infected Cells: Implications for Lipid Metabolism Remodeling upon Coronavirus Replication / B. Yan, H. Chu, D. Yang [et al] // Viruses. – 2019. - No. 11(1). – P. 73. - DOI: 10.3390/v11010073.

4. Cholesterol Metabolism—Impacts on SARS-CoV-2 Infection Prognosis / Y. Peng, L. Wan, C. Fan, P. Zhang [et al] // MedRxiv. - 2020. - DOI: 10.1101/2020.04.16.20068528

5. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection / X. Hu, D. Chen, L. Wu [et al] // Clinica Chimica Acta. – 2020. - 510. – P. 105-110. - DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.015.

6. Endothelial and antithrombotic actions of HDL / Ch. Mineo , H. Deguchi, J. H Griffin [et al] // Circulation Research. – 2006. No. 98(11). P. 1352-1364. - DOI: 10.1161/01.RES.0000225982.01988.93.

7. Introduction to Lipids and Lipoproteins / K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce [et al] // In: En-

dotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MD Text.com, Inc. - 2021. -PMID: 26247089. Bookshelf ID: NBK305896.

8. Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: a possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? / M. Baglivo, M. Baronio, G. Natalini [et al] // Acta Biomed. – 2020. No. 91(1). P. 161-164. - DOI: 10.23750/abm.v91i1.9402.

9. Poor nutritional status, risk of sarcopenia and nutrition related complaints are prevalent in COVID-19 patients during and after hospital admission / N.J. Wierdsma, H.M. Kruizenga, L.A. Konings [et al] // Clin Nutr ESPEN. – 2021. Jun; 43: P. 369-376. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.03.021. Epub 2021 Apr 20. PMID: 34024542; PMCID: PMC8056328.

10. Prognostic value of PCSK9 and blood lipid in patients with sepsis / X. Chen, X. Huang, H. Tian [et al] // Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. – 2022. No. 34(6). – P.614-619. - DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211220-01887.

11. Role of Lipid Metabolism in COVID-19 Virus Infection and as a Drug Target / M. Abu-Farha, Th. A. Thanaraj, M. G. Qaddoumi [et al] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. No. 21(10). - DOI: 10.3390/ijms21103544.

Е.Д. Охлопкова, З.Н. Алексеева, Л.И. Константинова, С.Д. Ефремова, А.И. Яковлева

НЕЙРОСТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МУЖЧИН КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.22

УДК 612.018.2. 159.9

Проведена оценка психоэмоционального состояния и уровня нейростероидных гормонов у мужчин-коренных жителей Республики Саха (Якутия). Результаты психоэмоционального исследования мужчин показали, что хорошая психологическая адаптация отмечена у большинства обследованных. Депрессия отсутствовала у 35,7%, легкая степень депрессии отмечена у 17,8%, умеренная - у 28,6 и выраженная - у 17,8%, тяжелая форма депрессии не выявлена. Анализ степени агрессии показал, что у 42,9% обследованных индекс агрессии в норме, у 53,6 - низкий и у 3,6% - высокий. Повышение уровня нейростероидных гормонов у коренных мужчин является защитной реакцией организма в обеспечении гомеостаза и адаптации к условиям Севера. Концентрация стероидных гормонов у мужчин снижается с ухудшением психоэмоционального состояния.

Ключевые слова: тестостерон, кортизол, дегидроэпиандростерон-сульфат, серотонин, депрессия, нервно-психологическая адаптация, Якутия.

An assessment of the psycho-emotional state and the level of neurosteroid hormones in indigenous men of the Republic of Sakha (Yakutia) was carried out. The results of the psycho-emotional study of men showed good psychological adaptation in 64.3% (37), of which the "health" level was 28.6% (16) and optimal adaptation was 35.7% (20). No depression (D) was noted in 35.7% (20), mild depression in 17.8% (10), moderate in 28.6% (16) and severe in 17.8% (10), severe depression not identified. According to the analysis of aggression in 42.9% (24) of the surveyed the aggression index (IA) was normal, while lower parameters being in 53.6% (30) and higher in 3.6% (2). An increase in the level of neurosteroid hormones in indigenous men is due to the protective reaction of the body in ensuring homeostasis and adaptation to the northern conditions. The concentration of steroid hormones in men decreases with deterioration of the psycho-emotional state.

Keywords: testosterone, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, serotonin, depression, neuropsychological adaptation, Yakutia.

Введение. Процесс адаптации и поддержание гомеостаза у жителей, проживающих в экстремальных природно-климатических условиях Севера, в условиях воздействия техногенных, социально-экономических факторов сопровождается активацией метаболизма (обмена веществ), изменениями в работе эндокринной и нервной систем [6-8]. Постоянное воздействие стресс-лимитирующих факторов может приводить к истощению резервных возможностей организма, нарушать гомеостаз и провоцировать «окислительный стресс», тем самым увеличивать заболеваемость и смертность населения в трудоспособном возрасте [1, 4, 13, 16]. Проявления стресс-реакции у жителей северных широт более чем у 60% практически здоровых людей выражаются в психоэмоциональных и эндокринных изменениях [5,15]. Отмечалось увеличение психоэмоционального напряжения на 19,4% и уровня гормона стресса кортизола в 2 раза, по сравнению со здоровыми жителями средних широт [14]. Относительно частая встречаемость тревожно депрессивных состояний отмечена у жителей Южной Якутии (Нерюнгри) [12].

Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы регулируют не только нейроэндокринную функцию, но и влияют на поведение, мышление, регулировку циклов сна, память, депрессию, тревогу и агрессию [21]. Агрессия является одним из распространенных способов решения проблем, возникающих в сложных и трудных (фрустрирующих) ситуациях, вызывающих психическую напряженность. Существенно, что агрессивные действия, используемые для преодоления трудностей и снятия напряженности, далеко не всегда адекватны ситуации. Агрессивные действия выступают в качестве: 1) средства достижения какой-нибудь значимой цели; 2) способа психической разрядки, замещения удовлетворения блокированной потребности и переключения деятельности; 3) удовлетворения потребности в самореализации и самоутверждении.

Половые стероиды участвуют в формировании когнитивных функций, уменьшают клинические проявления депрессии и других психических расстройств. Понимание влияния нейростероидных гормонов на развитие и функционирование ЦНС в различные периоды жизни мужчин чрезвычайно актуально и может применяться для корректировки различных дисгормональных нарушений у мужчин.

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., с.н.с., elena_ohlopkova@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВА Зинаида Николаевна** – м.н.с., gzinaida@mail.ru, **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., konstanta.l@mail.ru, **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., esd64@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., sashyak@mail.ru.

Целью данного исследования явилась оценка психоэмоционального состояния и уровня нейростероидных гормонов у мужчин коренных жителей Республики Саха (Якутия).

Материал и методы исследования. В период выездных экспедиций, весной (март), проведено обследование 56 практически здоровых мужчин из числа коренных жителей Якутии (якуты - 34, эвенки - 22) (Мегино-Кангаласского, Вилюйского и Усть-Майского районов). Средний возраст мужчин составил 40,1±1,58 года. Забор крови проводился из локтевой вены в утренние часы (с 8 до 11), натощак, в состоянии мышечного покоя.

Определение концентрации кортизола, тестостерона, дегидроэпиандростерон- сульфата (ДГЭА-С) проводили в сыворотке крови с помощью наборов «АлкорБио» (Россия), дегидроэпиандростерона (ДГЭА) - фирмы «DBC» (Канада), серотонина - «LDN» (Германия) методом трехфазного иммуноферментного анализа на фотометре «Униплан» (Россия) на базе лаборатории иммунологии ФГБНУ «ЯНЦ КМП», г. Якутска.

Психологическое обследование было проведено с помощью валидизированных анкет Басса-Дарки (для исследования агрессии), шкалы депрессии Бека и теста нервно-психической адаптации (НПА) (для категориальной оценки психического здоровья). Исследование было одобрено решением локального этического комитета при ФГБНУ «ЯНЦ КМП» и выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации (2000 г.), после получения информированного согласия участников на использование материалов в научных обобщениях.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 26. Для выявления связи между изучаемыми показателями применяли метод корреляционного анализа данных с вычислением коэффициентов и ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий определяли по ANOVA для независимых групп. Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. Результаты психоэмоционального исследования мужчин показали, что хорошая психологическая адаптация отмечена у 64,3% (37), из которых уровень «здоровье» имели 28,6% (16) и оптимальную адаптацию - 35,7% (20). Непатологическая дезадаптация выявлена у 16,1% (9), выраженная патологическая дезадаптация - у 19,6% (11) (патологическая психическая дезадаптация - 8,9% (5) и вероятно болезненное состояние - 10,7% (6)). Депрессия (Д) отсутствовала у 35,7% (20), легкая степень депрессии отмечена у 17,8% (10), умеренная - у 28,6% (16) и выраженная - у 17,8% (10), тяжелая форма депрессии не выявлена.

По результатам исследования З.Н. Алексеевой с соавт. (2018), у мужчин сельских жителей Якутии выраженность депрессии и нервно-психической дезадаптации проявляется реже, чем у женщин, при этом выраженность депрессии среди мужчин составила 17,4% (умеренная – 12,9%, выраженная – 3,8 и тяжелая – 0,8%), а НПА «болезненного состояния» –28,8% [10].

Анализ степени агрессии показал, что у 42,9% (24) обследованных индекс агрессии (ИА) в норме, у 53,6% (30) - низкий и у 3,6% (2) высокий. Преобладание лиц с низким уровнем агрессии требует дальнейшего изучения. По определению самой методики норма агрессии – это средний показатель, и отклонение от нормы к низкому или высокому уровню рассматривается как деструктивные изменения. Низкий уровень агрессии может быть расценен как подавление агрессии, что чаще рассматривается как предиктор психосоматизации [3].

Корреляционный анализ показал, что уровень НПА имел прямую связь с уровнем депрессии (0,376; p=0,004) и ИА (0,383; p=0,04), главный гормон стресса - кортизол - имел обратную корреляцию с показателями психоэмоционального состояния: со степенью НПА **(-**0,326; p=0,018), с депрессией (-0,329; p=0,013) и ИА (-324; p=0,015).

Средний уровень кортизола у мужчин составил 566,21±21 (нмоль/л), при этом повышенный уровень кортизола был отмечен у 25% респондентов, что сопоставимо с данными исследований северян, у которых отмечали повышение кортизола в сравнении со здоровыми жителями средних широт [14].

В группах с высокой психологической дезадаптацией (табл.1), с более высоким уровнем депрессии (табл.2) и агрессии (табл.3) отмечено более низкое содержание кортизола, в сравнении с группами с нормальным и низким уровнем психологических показателей (табл.1, 2), что может являться одним из дизадаптационных признаков.

По литературным данным, в двух группах с однонаправленными гормональными, психоэмоциональными проявлениями выраженности северного стресса у практически здоровых пришлых с повышенным уровнем психоэмоционального напряжения и низкой концентрацией кортизола про-

Таблица 1

Содержание нейростероидных гормонов у мужчин с различным уровнем НПА

Показатель, референтные значения	Уровень нервно-психической адаптации				
	1 n=16	2 n=20	3 n=9	4 n=5	5 n=6
Кортизол, 150-660 нмоль/л	607,07±31,57	617,24±39,04	509,39±51,29	460,94±43,63 p_{2-4}=0,047	459,28±71,4 p_{1-5}=0,049; p_{2-5}=0,031
Тестостерон, 12,1-38,3 нмоль/л	22,21±1,37	25,32±1,64	20,91±2,61	21,48±2,61	23,47±3,40
Серотонин, 40-400 нг/мл	321,72±20,41	336,21±23,56	315,91±36,72	293,50±37,10	314,56±36,45
ДГЭА, 3-11 мкг/мл	5,72±0,75	6,50±0,66	6,54±1,27	4,21±0,64	6,87±2,66
ДГЭА-С, 1,0-4,2 мкг/мл	2,81±0,38	3,39±0,38	3,75±0,64	2,25±0,49	1,92±0,36 p_{2-5}=0,053 p_{3-5}=0,035
Т/К, у.е.	0,037±0,002	0,044±0,004	0,045±0,007	0,046±0,003	0,054±0,008
ДГЭА/К, у.е.	0,96±0,14	1,24±0,24	1,49±0,43	0,94±0,16	0,32±0,40 p_{1-5}=0,049
ДГЭА-С/К, у.е.	0,46±0,52	0,63±0,11	0,77±0,13	0,48±0,13	0,46±0,09

Примечание. 1 - здоровье; 2 - оптимальная адаптация; 3 - непатологическая психическая дезадаптация; 4 - патологическая психическая дезадаптация; 5 - вероятное болезненное состояние.

Таблица 2

Содержание нейростероидных гормонов у мужчин с различным уровнем депрессии

Показатель, референтные значения	Уровень депрессии			
	1 n=20	2 n=10	3 n=16	4 n=11
Кортизол, 150-660 нмоль/л	657,39±31,92	527,34±49,91 p_{1-2}=0,028	484,37±30,30 p_{1-3}=0,001	553,64±58,53
Тестостерон, 12,1-38,3 нмоль/л	23,23±1,44	24,57±2,24	22,57±1,83	22,69±2,11
Серотонин, 40-400 нг/мл	314,87±27,39	329,77±14,49	338,05±23,55	306,65±20,97
ДГЭА, 3-11мкг/мл	5,45±0,56	7,97±1,12 p_{1-2}=0,065	6,02±1,17	5,77±,83
ДГЭА-С, 1,0-4,2 мкг/мл	3,14±0,41	3,17±0,49	2,48±0,34	3,5±0,53
Т/К, у.е.	0,035±0,001	0,049±0,006 p_{1-2}=0,043	0,047±0,009 p_{1-3}=0,045	0,048±0,008 p_{1-4}=0,066
ДГЭА/К, у.е.	0,80±0,05	1,68±0,36 p_{1-2}=0,018	1,20±0,68	1,42±0,48
ДГЭА-С/К, у.е.	0,48±0,05	0,66±0,13	0,53±0,06	0,76±0,02 p_{1-4}=0,065

Примечание. 1 – депрессия отсутствует; 2 – легкая депрессия; 3 – умеренная депрессия; 4 – выраженная депрессия.

являлись более выраженные функциональные расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта и болезненная метеореакция [14]. При воздействии физических или психологических стрессирующих факторов мозг посылает сигнал в надпочечники и происходит выброс кортизола, под действием которого улучшается концентрация внимания, усиливается кровообращение и синтез глюкозы – это помогает организму выделять дополнительную энергию, чтобы более эффективно преодолевать стресс.

Уровень тестостерона во всех группах варьировал в пределах референтных значений и не имел значимости от уровня НПА и депрессии (табл.1, 2). Выявлена его значимая зависимость от уровня агрессии, в группе с низким индексом агрессии отмечено более высокое содержание тестостерона – на 20,27% (p<0,05), в сравнении с группой с нормальным индексом агрессии (табл.3). Корреляционный анализ показал обратную связь уровня тестостерона с индексом агрессии (-0,349; p=0,008) и прямую взаимосвязь с уровнем кортизола (0,421; p=0,004), ДГЭА (0,361; p=0,006) и индексом Т/К (0,396; p=0,003).

Исследования ученых из Нидерландов и ЮАР показали, что агрессия (именно в бытовом ее проявлении) имеет связь не только с тестостероном, но и кортизолом, а также серотонином – веществом, которое нервные клетки используют для обмена сигналами. Данные исследования позволили предположить, что тестостерон повышает агрессивность преимущественно тогда, когда мало кортизола или рецепторов, ответственных за взаимодействие с серотонином, причем серотониновые рецепторы отчасти предотвращают импульсивную агрессию, вспышки ярости [24]. Так, сильная положительная корреляционная связь между тестостероном и агрессией была обнаружена у мужчин-правонарушителей с низким уровнем кортизола. У мужчин-правонарушителей с высоким уровнем кортизола связь тестостерона и агрессии не наблюдалась [17]. Кроме того, исследования последних лет выявили аналогичную взаимосвязь между тестостероном, кортизолом и агрессивным поведением в клинических группах детей с расстройством поведения и взрослых с психопатией, а также у здоровых людей [19].

Недавно было высказано предположение, что низкий уровень серотонина в сочетании с высоким соотношением индекса Т/К способствует, в частности, импульсивному подтипу агрессии [23, 25].

Средний уровень серотонина во всех группах варьировал в пределах нормы и в зависимости от показателей психоэмоционального состояния не отличался (табл.1,2), однако в группе с повышенным уровнем агрессии имел тенденцию к снижению (табл.3). Серотонин является важнейшим нейромедиатором, участвующим в регуляции когнитивных, поведенческих и иных психических функций у человека, нейробиологический профиль низкого кортизола и высоких уровней тестостерона вместе с низким уровнем серотонина предрасполагает к импульсивной агрессии.

Таблица 3

Содержание нейростероидных гормонов у мужчин с различным уровнем агрессии

Показатель, референтные значения	Индекс агрессии		
	1 n =24	2 n=30	3 n=2
Кортизол, 150-660 нмоль/л	613,41±27,33	518,21±32,39 p_{1-2}=0,029	443±147,88
Тестостерон, 12,1-38,3 нмоль/л	25,41±1,15	20,26±1,31 p_{1-2}=0,004	24,86±1,95
Серотонин, 40-400 нг/мл	326,57±18,21	326,97±17,27	213,09±55,35
ДГЭА, 3-11 мкг/мл	6,10±0,56	6,26±0,84	4,88±2,01
ДГЭА-С, 1,0-4,2 мкг/мл	3,11±0,26	2,825±0,36	4,06±2,28
Т/К, у.е.	0,043±0,003	0,042±0,003	0,066±0,027 p_{1-3}=0,088; p_{2-3}=0,063
ДГЭА/К, у.е.	1,09±0,15	1,30±0,22	1,09±0,09
ДГЭА-С/К, у.е.	0,53±0,48	0,60±0,11	0,85±0,23

Примечание. 1 - низкий; 2 - нормальный; 3 - высокий.

Средний уровень ДГЭА, гормона, имеющего анаболический эффект, составил 6,12±0,46 пкг/мл и в зависимости от показателей психоэмоционального состояния не отличался, что согласуется с литературными данными. Уровень ДГЭА у больных с истерической симптоматикой не отличался от показателей здоровых лиц [9]. В работе С.С. Находкина и др. (2018) выявлена зависимость уровня гормонов от курения и типа характера: у курящих молодых мужчин якутов уровень кортизола повышается, а уровень ДГЭА имеет тенденцию к снижению, также показана зависимость содержания ДГЭА в сыворотке крови у курящих мужчин от показателей экстраверсии (r=0,47; p=0,02) [2]. ДГЭА является естественным антиглюкокортикоидным гормоном, противостоящим ключевому гормону стресса кортизолу [21]. Для адекватной защиты организма от стресса ДГЭА, который характеризуется протективным эффектом по отношению к центральной нервной системе, всегда должен преобладать над кортизолом [18, 20]. По данным некоторых исследований, низкий уровень ДГЭА в крови – одна из причин недостаточной стрессоустойчивости, нарастающей с возрастом депрессии у подростков и пожилых людей, повышенной частоты суицидов, а снижение уровня циркулирующего ДГЭА и уменьшение соотношения «кортизол – ДГЭА» ассоциированы с ускоренным старением, депрессией, нарушениями памяти, синдромом хронической усталости, болезнью Альцгеймера [18,20].

У мужчин коренной национальности средняя концентрация ДГЭА-С была равна 3,02±0,21 мкг/мл. Уровень ДГА-С имел тенденцию к снижению в зависимости от ухудшения НПА. Изменения концентрации ДГЭА-С были выявлены только в зависимости от уровня НПА, в группе лиц с вероятно болезненным состоянием содержание ДГЭА-С было снижено на 20% в сравнении с группой «здоровье» и на 33,6% - с оптимальной адаптацией (табл.1). Содержание ДГЭА-С положительно коррелировало с уровнем ДГЭА (0,427; p=0,001) и индексом ДГЭА/К (0,313; p=0,019). ДГАС обладает слабым андрогенным действием, но в процессе его метаболизма в периферических тканях преобразуется в тестостерон и ДГЭА.

Стрессорные ситуации ведут к нарушению ЦНС, по данным большинства авторов, приводят к снижению ДГЭА и ДГЭАС. ДГЭА в отличие от ДГЭАС может метаболизироваться в головном мозге и влиять на психические процессы.

Индекс тестостерон/кортизол (Т/К) имел прямую связь с НПА и депрессией (0,334; p=0,012 и 0,307; p=0,021), что свидетельствует об активации адаптационных процессов в организме людей с напряжением психоэмоционального состояния. Соотношение ДГЭА к кортизолу, характеризующее анаболическо-катаболический баланс, используют в качестве маркера стрессоустойчивости у больных с психическими расстройствами [9]. Индексы ДГЭА/К и ДГЭАС/К имели обратную связь с кортизолом и прямую связь с уровнем ДГЭА и ДГЭАС соответственно.

Заключение. Таким образом, у 35,7% из числа обследованных коренных мужчин (якутов, эвенков) Республики Саха (Якутия) отмечается напряжение психоэмоционального состояния по уровню НПА. У 46,4% мужчин выявлены депрессивные состояния. Низкий уровень агрессии встречается у 53,6% (30), высокий - у 3,6%. Повышение уровня нейростероидных гормонов у коренных мужчин является защитной реакцией организма в обеспечении гомеостаза и адаптации к условиям Севера. Концентрация стероидных гормонов у мужчин снижается с ухудшением психоэмоционального состояния.

Литература

1. Агаджанян Н.А. Стресс, физиологические и экологические аспекты адаптации, пути коррекции: монография / Н.А. Агаджанян, С.В. Нотова. - Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ, 2009. - 274 с.

Agadzhanyan N. A. Stress, physiological and environmental aspects of adaptation, ways of correction: monograph / N. A. Agadzhanyan, S. V. Notova. - Orenburg: IPK GOU OGU, 2009, 274 p.

2. Анализ уровня кортизола и дегидроэпиандростерона у мужчин-якутов: влияние статуса курения и базальных черт личности / С.С. Находкин, В.Г. Пшенникова, Н.А. Барашков [и др.]// Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. – 2018. – №5(68). – С.34-43.

Analysis of cortisol and dehydroepiandrosterone levels in Yakut men: influence of smoking status and basal personality traits /S.S. Nakhodkin, V.G. Pshennikova, N.A. Barashkov [et al.]// Bulletin of the North-Eastern Federal University M.K. Ammosov. - 2018. - No. 5 (68), P.34-43.

3. Бисалиев Р.В. Агрессивное поведение в структуре соматических расстройств / Р.В. Бисалиев, А.С. Кубекова, А.В. Хаджимурадов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №5.; URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=10343

Bisaliev R.V. Aggressive behavior in the structure of somatic disorders / R.V. Bisaliev, A.S. Kubekova, A.V. Khadzhimuradov // Modern problems of science and education. - 2013. - No. 5.; URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=10343

4. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. – Екатеринбург, 2005. –190 с.

Boyko E.R. Physiological and biochemical foundations of human life in the North / E.R. Boyko - Ekaterinburg, 2005. -190p.

5. Депрессия, тревога и нарушения сна у населения 45-69 лет в России (Сибирь): эпидемиологическое исследование / В.В. Гафаров, И.В. Гагулин, Е.А. Громова [и др.]// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. –№9(4). –С.31-37.

Depression, anxiety and sleep disorders in the population aged 45-69 in Russia (Siberia): an epidemiological study / V.V. Gafarov, I.V. Gagulin, E.A. Gromova [et al.]// Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. - 2017. - No. 9 (4), P.31-37.

6. Киприянова К.Е. Эндокринные аспекты репродуктивной функции мужчин 22-35 лет-постоянных жителей Крайнего Севера и г. Архангельска / К.Е. Киприянова, Е.В. Типисова, И.Н. Горенко // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2017. –№40. – С.150-162. doi: 10.17223/19988591/40/9

Kipriyanova K.E. Endocrine aspects of the reproductive function of men 22-35 years old, permanent residents of the Far North and the city of Archangelsk / K.E. Kipriyanova, E.V. Tipisova, I.N. Gorenko // Bulletin of the Tomsk State University. Biology. - 2017. - No. 40, P.150-162. doi:10.17223/19988591/40/9

7. Красильникова В.А. Сезонные изменения метаболизма коренных жителей Тывы / В.А. Красильникова; В.И. Хаснулин // Экология человека. - 2015. - Т. 22, №3. - С. 20-24.

Krasilnikova V.I. Seasonal changes in the metabolism of indigenous people of Tyva / V.A. Krasilnikov; V.I. Khasnulin // Human Ecology. - 2015. - T. 22. - No. 3, P. 20-24.

8. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды / Р.В. Кубасов // Вестник РАМН . – 2014. – № 9–10.- С. 102-110.

Kubasov R.V. Hormonal changes in response to extreme environmental factors / R.V. Kubasov // BULLETIN OF THE RAMS. - 2014. - No. 9–10, P. 102-110

9. Методологические подходы к оценке биологических факторов психической дезадаптации (на модели невротических расстройств): методические рекомендации / С.А. Иванова, Е.В. Гуткевич, В.Я. Семке [и др.]. – Томск, 2006. –33 с.

Methodological approaches to the assessment of biological factors of mental maladaptation (on the model of neurotic disorders): guidelines / S.A. Ivanova, E.V. Gutkevich, V.Ya. Semke [et al.]. - Tomsk, 2006. -33 p.

10. Половозрастные особенности психоэмоционального состояния сельских жителей Якутии / З.Н. Алексеева, Е.Д. Охлопкова, В.М. Николаев [и др.] // Евразийский союз ученых.– 2018.–8(53).-С.27-32. https://cyberleninka.ru/article/n/polovozrastnye-osobennosti-psihoemotsionalnogo-sostoyaniya-selskih-zhiteley-yakutii/viewer

Gender and age characteristics of the psycho-emotional state of rural residents of Yakutia / Z.N. Alekseeva, E.D. Okhlopkova, V.M. Nikolaev [et al.] //Eurasian Union of Scientists.–2018.– 8(53), P.27-32. https://cyberleninka.ru/article/n/polovozrastnye-osobennosti-psihoemotsionalnogo-sostoyaniya-selskih-zhiteley-yakutii/viewer

11. Психофизиологический и метаболический аспекты адаптации и дизадаптации студентов / С.В. Нотова, Е.В. Кияева, И.Э.

Алиджанова [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. - № 13 (188). – С63-68.

Psychophysiological and metabolic aspects of adaptation and disadaptation of students / S.V. Notova, E.V. Kiyaeva, I.E. Alidzhanova [et al.] // Bulletin of the Orenburg State University. - 2015. - No. 13 (188), P.63-68.

12. Тревожность и депрессивные состояния у работающего населения промышленного центра Якутии / В.И. Федорова, В.А. Макарова, Т.М. Климова [и др.] // Профилактическая медицина. –2016. –№2. –С.79.

Anxiety and depression among the working population of the industrial center of Yakutia / V.I. Fedorova, V.A. Makarova, T.M. Klimova [et al.] // Preventive medicine. –2016. –No.2, P.79.

13. Хаснулин В.И. Введение в полярную медицину.- Новосибирск: СО РАМН.- 1988. –337 с.

Khasnulin V.I. Introduction to polar medicine. - Novosibirsk: SO RAMS. - 1988. -337p.

14. Хаснулин В.И. Психоэмоциональные проявления северного стресса и состояние иммунитета у пришлых жителей Севера / В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулина // Экология человека. – 2011. – №12.-С.3-7 https://cyberleninka.ru/article/n/psihoemotsionalnye-proyavleniya-severnogo-stressa-i-sostoyanie-immuniteta-u-prishlyh-zhiteley-severa/viewer

Khasnulin V.I. Psycho-emotional manifestations of northern stress and the state of immunity in alien residents of the north / V.I. Khasnulin, A.V. Khasnulina // Human Ecology. - 2011. - No. 12, P.3-7 https://cyberleninka.ru/article/n/psihoemotsionalnye-proyavleniya-severnogo-stressa-i-sostoyanie-immuniteta-u-prishlyh-zhiteley-severa/viewer

15. Хаснулин В.И. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах / В.И. Хаснулин, П.В. Хаснулин // Экология человека. – 2012. – №1.- С.3-11.

Khasnulin V.I., Khasnulin P.V. Modern ideas about the mechanisms of formation of northern stress in humans in high latitudes // Human Ecology. - 2012. - No. 1, P.3-11.

16. Хаснулин В.И. Психоэмоциональный стресс и метеореакция как системные проявления дизадаптации человека в условиях изменения климата на севере России / В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулина // Экология человека. – 2012. - №8.- С.3-7

Khasnulin V.I. Psycho-emotional stress and meteor reaction as systemic manifestations of human disadaptation in conditions of climate change in the north of Russia / V.I. Khasnulin., A.V. Khasnulina // Human Ecology. - 2012. - No. 8, P.3-7

17. Dabbs, J. Salivary testosterone and cortisol among late adolescent offenders / J. Dabbs, G. J. Jurkovic, R. L. Frady //Journal of Abnormal Child Psychology. – 1991; 19(4): 469–478.

18. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hypes and hopes / K. Rutkowski, P. Sowa, J. Rutkowska-Talipska [et al.] // Drugs. – 2014. Vol. 74. (11):1195–1207.

19. Increased testosterone-to-cortisol ratio in psychopathy / A. Glenn, A. Raine, R.A.Schug, [et al.] //Journal of Abnormal Psychology. –2011; 120(2): 389–399

20. Kamin H.S. Cortisol and DHEA in development and psychopathology / H.S. Kamin, D.A. Kertes // Horm. Behav. 2017. - Vol. 89. - P. 69–85

21. Lennartson A.K. Low levels of dehydroepiandrosterone sulfate in younger burnout patients / A.K. Lennartsson, T. Theorell, M.M. Kushnir, I.H. Jonsdottir // PLoS ONE. – 2015; 10(11): e0143192. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143192

22. Ruprecht R., Holsboer F. Neuroactive steroid mechanisms of action neuropsychopharmacological perspectives// Trends Neurosci. -1999; 22: 410-416.

23. Socially explosive minds: The triple imbalance hypothesis of reactive aggression / J.van Honk, E. Harmon-Jones, B.E. Morgan, [et. al.]// Journal of Personality. – 2010. – No78(1): 67-94. doi: 10.1111/j.1467-6494.2009.00609.x.

24. Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective / E. R. Montoya, D. Terburg, P. A. Bos, [et al.] // Motiv Emot. –2012; 36(1): 65–73. Published online 2011 Nov 25. doi: 10.1007/s11031-011-9264-3

25. The testosterone–cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression / D. Terburg, B. Morgan, J.van Honk // International Journal of Law and Psychiatry. –2009. – No32(4): P.216–223.

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Л.В. Губкина, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева, С.Н. Балашова, К.О. Пашинская

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫХ И ГУМОРАЛЬНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА И АРКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.23

УДК [612.017.1+612.014.4](470.1/.2+98)

Изучены особенности клеточных и гуморальных иммунных реакций у жителей Европейского Севера и Арктики. Установлено, что параллельное повышение частоты регистрации эритроцитоза, тромбоцитоза, повышенного содержания гемоглобина, гематокрита и тромбокрита у жителей Мурманской области является механизмом адаптации к повышенной потребности в O_2 в условиях Арктики. У обследованных лиц выявлена высокая частота регистрации лейкоцитоза, лимфоцитоза, нейтрофилёза, моноцитоза, эозинофилии и базофилии на фоне значительного уровня дефицита активных фагоцитов. Особенностью иммунологической реактивности жителей заполярного посёлка является преобладание реакций клеточно-опосредованной и антителозависимой цитотоксичности на фоне увеличения провоспалительных цитокинов IL-6, IFN-γ, реагинов, межклеточных молекул адгезии sCD54 и sCD62L.

Ключевые слова: эритроциты, тромбоциты, гематокрит, тромбокрит, фагоцитоз, NK-клетки, цитокины, IgE, молекулы межклеточной адгезии, Арктика.

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, г. Архангельск: **ГУБКИНА Любовь Васильевна** – к.б.н,, м.н.с., wasillisa@list.ru, ORCID: 0000-0002-3026-9540, **САМОДОВА Анна Васильевна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., ORCID: 0000-0001-9835-8083, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор института, ORCID: 0000-0001- 5080-6502, **БАЛАШОВА Светлана Николаевна** – к.б.н., с.н.с., ORCID: 0000-0003-4828-6485, **ПАШИНСКАЯ Ксения Олеговна** – м.н.с., ORCID: 0000-0001-6774-4598.

The features of cellular and humoral immune responses in the inhabitants of the European North and the Arctic have been studied. It has been established that a parallel increase in the frequency of registration of erythrocytosis, thrombocytosis, elevated hemoglobin, hematocrit and thrombocrit in residents of the Murmansk region is a mechanism for adaptation to an increased need for O2 in the Arctic. The examined individuals showed a high frequency of registration of leukocytosis, lymphocytosis, neutrophilia, monocytosis, eosinophilia and basophilia against the background of a significant level of deficiency of active phagocytes. A feature of the immunological reactivity of the inhabitants of the polar village is the predominance of reactions of cell-mediated and antibody-dependent cytotoxicity against the background of an increase in pro-inflammatory cytokines IL-6, IFN-γ, reagins, intercellular adhesion molecules sCD54 and sCD62L.

Keywords: erythrocytes, platelets, hematocrit, thrombocrit, phagocytosis, NK cells, cytokines, IgE, intercellular adhesion molecules, Arctic

Введение. Комплекс природно-климатических факторов, характерный для Арктики, создает существенный риск для здоровья жителей, подвергающихся их воздействию [4, 15]. Совокупное влияние всех неблагоприятных климатоэкологических условий данных территорий усиливает негативное влияние их на организм людей, вызывая более напряженную реакцию адаптации к постоянно меняющимся условиям жизни, с повышенными энергозатратами и использованием не всегда экономичных вариантов регуляции и поддержания гомеостаза [2, 6]. У людей, проживающих в северном климате, отмечается снижение иммунной защиты [5, 6].

По данным интегральной карты влияния природных условий территории Российской Федерации на условия жизнедеятельности населения, Архангельская область принадлежит к относительно неблагоприятной природной зоне. Посёлки Мурманской области относятся к районам Крайнего Севера РФ, находятся за полярным кругом и располагаются в зоне проживания с выраженным влиянием дискомфортных условий на людей, вызывающих напряжение систем адаптации организма [1, 3, 11].

Цель исследования - выявление особенностей клеточных и гуморальных иммунных реакций у жителей Европейского Севера и Арктики.

Материал и методы исследования. Обследовано 315 практически здоровых на данный момент жителей пос. Ревда Мурманской области - 237 женщин и 78 мужчин, в возрасте от 21 до 50 лет. Группу сравнения составили практически здоровые жители Архангельской области (181 чел.) такого же возрастного диапазона – 138 женщин и 43 мужчины.

Все исследования проведены с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. 1964 г. с изменением и дополнением от 2013 г.), а также одобрены и утверждены комиссией по биомедицинской этике при ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол №5 от 11.02.2022).

Комплекс иммунологического обследования включал изучение гемограммы, фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови. Количество и соотношение клеток гемограммы подсчитывали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского–Гимзе. Фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов определяли с помощью тест-набора «Реакомплекс» (Россия). На гематологическом анализаторе XS-500i («Sysmex», Япония) в периферической венозной крови обследуемых было определено WBC (общее количество лейкоцитов), RBC (общее количество эритроцитов), HGB (концентрация гемоглобина), HCT (гематокрит – доля объема крови, занимаемая эритроцитами), PLT (общее число тромбоцитов), PCT (тромбокрит – доля объёма тромбоцитов от общего объёма крови.).

Изучены фенотипы лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD16+, CD71+, CD25+, HLADRII, CD23+, CD95+, CD19+, CD54+, CD56+) методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («Сорбент», г. Москва) и проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL («Beckman Coulter», США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция). Содержание провоспалительных цитокинов IL-6, IFNγ, противовоспалительного цитокина IL-10 иммуноглобулина E, свободных межклеточных молекул адгезии sCD54 и sCD62L реактивами «Bender Medsystems» (Австрия) в сыворотке крови изучали методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» («Bio-RAD», Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 21.0 («StatSoft», США). Результаты представлены в качестве средней арифметической величины и ошибки средней (M±m). Для сравнения между группами использовали независимый выборочный t-критерий. Для данных двумерного нормального распределения был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у жителей пос. Ревда Мурманской области выше, чем у жителей Архангельской области, содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов (табл. 1), что подтверждается увеличением частоты регистрации эритроцитоза в 1,6 раза (51,43±0,23% против 31,49±0,31% соответственно), повышенного содержания гемоглобина в 3,2 раза (54,92±0,23 и 17,13±0,23%) и тромбоцитоза в 2,5 раза (21,90±0,15 и 8,84±0,16%).

Параллельно с увеличением содержания эритроцитов и тромбоцитов повышаются уровни гематокрита (43,42±0,40 и 40,23±0,39 %, p<0,001) и тромбокрита (0,27±0,012 и 0,23±0,007 %, p=0,028). Низкие температуры воздуха оказывают существенное влияние на функцию транспорта кислорода в организме, создавая условия для развития патологических процессов [7]. Известно, что у жителей Севера низкая продолжительность жизни эритроцитов, среднего содержания в них гемоглобина. Изменение формы красных кровяных телец и утолщения их клеточной стенки снижают активность обеспечения кислородом тканей [8, 10]. Снижение скорости кровотока и увеличение содержания эритроцитов и тромбоцитов способствуют активации процесса агрегации эритроцитов в микрососудах, вызывая гипоксию. Ранее нами показано, что активность агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов периферической венозной крови у жителей Арктики выше в 1,5-2,5 раза, чем у лиц, проживающих на Европейском Севере РФ [20]. Механизмом компенсации нарушения снабжения тканей кислородом служит усиленное образование гемоглобина. Вероятнее всего, параллельное увеличение содержания эритроцитов, тромбоцитов, уровня гематокрита и тром-

Таблица 1

Эритроцитарные и тромбоцитарные показатели венозной крови у жителей Архангельской и Мурманской областей (M±m)

Показатель	Жители Архангельской области (n=181)	Жители Мурманской области (n=315)
Эритроциты, 10^9 кл/л	4,58±0,05	4,83±0,05***
Тромбоциты, 10^9 кл/л	215±7,53	283,38±6,13***
Гемоглобин, г/л	215±7,53	283,38±6,13***

Примечание. В табл.1-2 *** p<0,001 – достоверность различий при сравнении результатов.

бокрита, концентрации гемоглобина можно рассматривать как механизм адаптации к повышенной потребности в O_2 в условиях Арктики. Увеличение гематокрита приводит к замедлению скорости кровотока, создавая благоприятные условия для агрегации эритроцитов в микрососудах и адгезии лейкоцитов на стенках сосудов [9]. Показано, что при кратковременном общем охлаждении при t -25°C в течение 5 мин повышение гематокрита ассоциировано с увеличением концентрации эндотелина-1 и ирисина, что свидетельствует об активизации процессов вазоконстрикции и теплопродукции [12].

У обследованных жителей Мурманской области в крови выше общее содержание лейкоцитов за счет лимфоцитов, нейтрофилов, в т.ч. палочкоядерных и сегментоядерных форм соответственно, моноцитов, эозинофилов и базофилов (табл. 2).

Обращает внимание, что у жителей заполярного посёлка по сравнению с группой сравнения выше в 7 раз частота регистрации лейкоцитоза, в 9 раз – лимфоцитоза, в 5,5 раза – нейтрофиллёза, в 4 раза – моноцитоза, в 13 раз – эозинофилии и в 8 раз – базофилии (рис.1, а).

У обследованных лиц Мурманской области в крови регистрировали повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов, что свидетельствует о сдвиге лейкоцитарной формулы влево. Наряду с повышенными концентрациями клеток крови у обследованных лиц регистрировали практически одинаковый уровень лейкопении, но частота регистрации лимфопении у жителей Архангельской области выше в 3 раза, нейтропении – в 2 раза и моноцитопении – в 3 раза (рис.1, б).

Фагоцитоз активирует реакции иммунной защиты организма, обеспечивая длительность и активность иммунного ответа. Фагоцитарная активность нейтрофилов в среднем у жителей Мурманской области ниже (51,46±0,92 и 65,42±1,10, p<0,001) без изменения фагоцитарного числа (5,46±0,10 и 5,52±0,25 шт.) с более высокой частотой регистрации дефицита активных фагоцитов в 4 раза (47,62 % против 12,71%). Дефицит фагоцитарной защиты может быть связан с преобладанием незрелых нейтрофилов.

Повышение общего содержания лимфоцитов у жителей пос. Ревда происходит преимущественно за счёт цитотоксических лимфоцитов CD8+, натуральных киллеров CD16+ и CD56+ (рис. 2.), что подтверждается высокой

Таблица 2

Клеточный состав венозной крови у жителей Архангельской и Мурманской областей (M±m)

Показатель, 10^9 кл/л	Жители Архангельской области (n=181)	Жители Мурманской области (n=315)
Лейкоциты	5,32±0,12	7,50±0,34***
Лимфоциты	2,10±0,06	2,70±0,08***
Палочкоядерные нейтрофилы	0,22±0,01	0,59±0,04***
Сегментоядерные нейтрофилы	2,50±0,08	2,88±0,12***
Нейтрофилы	2,73±0,08	3,79±0,21***
Моноциты	0,36±0,02	0,68±0,03***
Эозинофилы	0,12±0,01	0,26±0,02***
Базофилы	0,04±0,01	0,15±0,02***

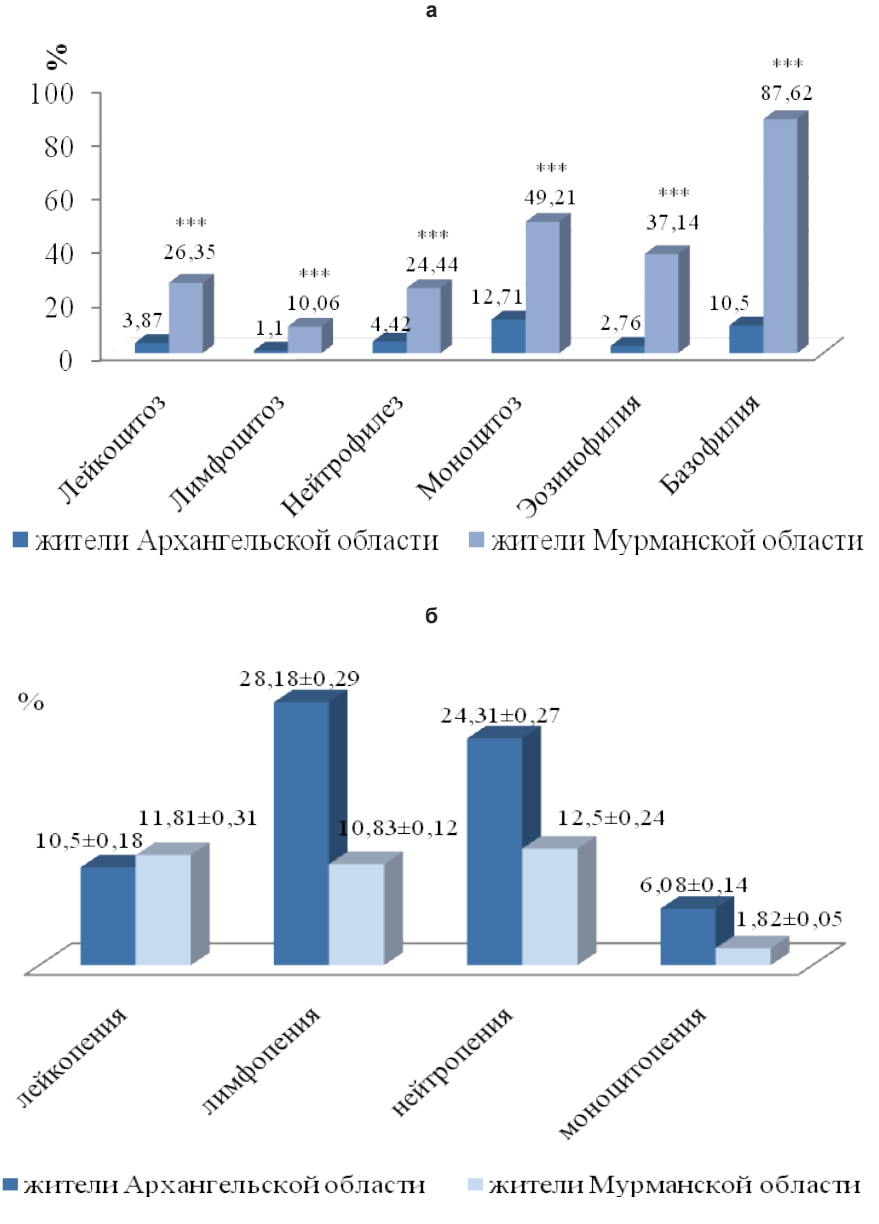


Рис. 1. Частота регистрации повышенных (а) и пониженных (б) концентраций клеток крови у жителей Архангельской и Мурманской областей.

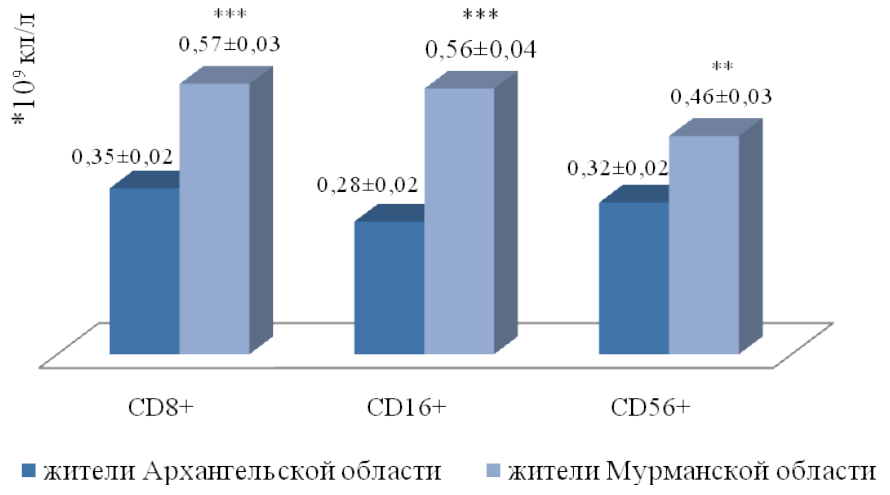


Рис. 2. Концентрация цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров в крови жителей Архангельской и Мурманской областей.

частотой регистрации этих клеток (соответственно в 34,92%, 52,7 и 16,51% случаев) и свидетельствует об активизации клеточно-опосредованной и антителозависимой цитотоксичности.

Известно, что механизм цитотоксического действия натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов связан с содержимым гранул перфоринов и гранзимов, обладающих литической активностью с последующей деградацией ДНК и программируемой клеточной гибелью [21].

У жителей Мурманской области концентрация провоспалительного цитокина IL-6 значительно выше (13,79±0,80 пг/мл против 3,05±0,28 пг/мл, p<0,001), однако находится в физиологических пределах содержания. По имеющимся данным, резкое увеличение содержания провоспалительного цитокина IL-6 установлено при гипоксии [14]. IL-6 является основным стимулятором острофазовых реакций, сопровождающихся повышенной вязкостью крови и увеличением числа активных тромбоцитов, способствует воспалению гладкомышечных сосудистых клеток и активации клеток эндотелия, индуцируя экспрессию белков хемоаттрактанта и молекул адгезии [19]. Действительно, у жителей Мурманской области выше концентрации свободных молекул межклеточной адгезии sCD54 (202,96±6,11 и 173,92±13,18 нг/мл, p<0,001) и sCD62L (8,44±0,76 и 4,38±0,62 нг/мл, p<0,001), которые способны формировать образование конгломератов клеток, ауторозеток и кластеров [13]. Концентрация провоспалительного IFN-γ в 6 раз выше у жителей Арктики (74,74±6,77 против 12,14±0,22, пг/мл p<0,001) и подтверждается повышенной частотой регистрации в 72,38±0,27% случаев.

У 14,60 % жителей пос. Ревда выявлены повышенные концентрации реагинов (79,72±11,23 против 55,32±10,16 Ме/мл, p<0,01), что соответствует более высокому содержанию Т-лимфоцитов с рецептором к Fc IgE (0,53±0,04 против 0,30±0,02X10^9 кл/л; p<0,001) в 32,06% случаев. IgE связывается на лимфоцитах, макрофагах, моноцитах, эозинофилах, тучных клетках и базофилах. Fc-рецептор для реагинов CD23 участвует в регуляции ответа с участием иммуноглобулинов Е [18]. Способность к антителозависимой цитотоксичности макрофаги и эозинофилы осуществляют через IgE-связывание. У жителей пос. Ревда увеличение концентрации IgE взаимосвязано с повышением концентрации эозинофилов (r=0,87). Пероксидаза эозинофилов связывается с гранулами тучных клеток и при этом не теряет своей активности [16]. На поверхности эозинофилов есть рецепторы IgG, IgE, C3b, C4, CIs, C3a, C5a, соединение которых с антигеном обеспечивает цитотоксический эффект, при этом цитотоксический эффект эозинофилов резко усиливается продуктами секреции тучных клеток [17].

Заключение. Итак, у жителей Мурманской области по сравнению с лицами, проживающими в более благоприятных условиях, выше частота регистрации эритроцитоза, повышенного содержания гемоглобина, тромбоцитоза, а также показателей гематокрита и тромбокрита. Параллельное увеличение содержания эритроцитов, тромбоцитов, уровней гематокрита и тромбокрита, концентраций гемоглобина можно рассматривать как механизм адаптации к повышенной потребности в O_2 в условиях Арктики. Выявлена повышенная частота регистрации лейкоцитоза в 7 раз, лимфоцитоза в 9, нейтрофилёза в 5,5, моноцитоза в 4, эозинофилии в 13 и базофилии в 8 раз на фоне значительного уровня дефицита активных фагоцитов (47,62% против 12,71%), что свидетельствует о повышенной потребности иммунокомпетентных клеток в тканях. Особенностью иммунологической реактивности жителей заполярного посёлка является преобладание реакций клеточно-опосредованной и антителозависимой цитотоксичности на фоне увеличения провоспалительных цитокинов IL-6, IFN-γ, реагинов, межклеточных молекул адгезии sCD54 и sCD62L.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, № гос. регистрации темы 122011800217-9.

Литература

1. Васильев В.В. Метод комплексного природохозяйственного районирования и выделение южной границы Российской Арктики / В.В. Васильев, В.С. Селин // Вестник Кольского научного центра РАН. – 2014. – № 1(16). – С. 64-71. – EDN TGNEGV.

Vasiliev V.V. The method of integrated environmental zoning and the allocation of the southern border of the Russian Arctic / V.V. Vasiliev, V.S. Selin // Bulletin of the Kola Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. - 2014. - No. 1 (16). – p. 64-71.

2. Васильев Н.А. Экология и заболевания дыхательных путей / Н.А. Васильев, Н.Д. Медуницына, А.Н. Медуницын // Экология человека: Тез. докл. VII Междунар. Соловецкого форума – 1995. – Прил. 2. – С. 28–29.

Vasiliev N.A. Ecology and diseases of the respiratory tract / N.A. Vasiliev, N.D. Medunitsyna, A.N. Medunitsyn // Human Ecology: Proceedings. report VII Intern. Solovetsky Forum - 1995. – App. 2. – P. 28 –29.

3. Виноградова В.В. Природно-климатические и биоклиматические условия жизни населения Мурманской области / В.В. Виноградова // Известия РАН. Серия географическая. – 2015. – № 6. – С. 90-99. – EDN VDOPND.

Vinogradova V.V. Natural-climatic and bioclimatic conditions of life of the population of the Murmansk region / V.V. Vinogradova // Proceedings of the Russian Academy of Sciences. Geographic series. - 2015. - No. 6. - P. 90-99.

4. Гудков А.Б. Новосёлы на Европейском Севере. / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, А.А. Небученных // Эколого-физиологические аспекты. - Архангельск: Изд-во СГМУ − 2012. − 285 с.

Gudkov A.B. New settlers in the European North. / A.B. Gudkov, O.N. Popova, A.A. Nebuchennykh // Ecological and physiological aspects: monograph. Arkhangelsk: Publishing house of NSMU - 2012. - 285 p.

5. Добродеева Л.К. Эколого-физиологические подходы в решении вопросов районирования северных территорий / Л. К. Добродеева // Экология человека. – 2010. – № 10. – С. 3-11.

Dobrodeeva L.K. Ecological and physiological approaches to solving the issues of zoning of the

northern territories / L.K. Dobrodeeva // Human Ecology. - 2010. - No. 10. - P. 3-11.

6. Жилина Л.П. Особенности иммунологической реактивности у взрослых лиц Архангельска в норме и при патологии / Л.П. Жилина, Л.К. Добродеева // Там же. – 2007. – № 3. – С. 37-40.

Zhilina L.P. Features of immunological reactivity in adults of Arkhangelsk in normal and pathological conditions / L.P. Zhilina, L.K. Dobrodeeva // Ibid. - 2007. - No. 3. - P. 37-40.

7. Ким Л.Б. Влияние полярного стажа на кислородотранспортную функцию крови у северян различного возраста / Л. Б. Ким // Арктика и Север. – 2014. – № 17. – С. 150-162.

Kim L.B. Influence of the polar experience on the oxygen transport function of the blood in northerners of different ages / L.B. Kim // Arktika i Sever. - 2014. - No. 17. - P. 150-162.

8. Марачев А.Г. Морфологические основы адаптации и патологии легких, сердца и красной крови человека в условиях Крайнего Севера: автореф. дисс…д-ра мед. наук/ А.Г. Марачев. − М., 1980. − 60 с.

Marachev A.G. Morphological bases of adaptation and pathology of the lungs, heart and red blood of a person in the conditions of the Far North: author. diss ... Dr. med. Sciences. - M. 1980. - 60 p.

9. Муравьев А.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови). / А.В. Муравьев, С.В. Чепоров. - Ярославль: ЯГПУ − 2009. − 178 с.

Muravyov A.V. Hemorheology (experimental and clinical aspects of blood rheology). / A.V. Muravyov, S.V. Cheporov. - Yaroslavl: YaGPU - 2009. - 178 p.

10. Патология человека на Севере / А.П. Авцын, А.А.Жаворонков, А.Г. Марачев [и др.]. − М.Медицина, 1985. − 416 с.

Human pathology in the North / A.P. Avtsyn, A.A. Zhavoronkov, A.G. Marachev [et al.]. - M. Medicine, 1985. - 416 p.

11. Российская Арктика: география, экономика, районирование/ В.С. Селин, В.В. Васильев, Л.Н. Широкова; РАН, Кольский науч. центр, Ин-т экономич. проблем им. Г.П. Лузина. − Апатиты: Кольский науч. центр им. С.М. Кирова. − 2011. − 203 с.

Russian Arctic: geography, economics, regionalization [Text] / V.S. Selin, V.V. Vasiliev, L.N. Shirokova; Russian acad. sciences, Kola scientific. center, Inst. of Economic Problems. G.P. Luzin. − Apatity: Kola scientific. center them. S. M. Kirova - 2011. - 203 p.

12. Самодова А.В. Взаимосвязь эритроцитарных, тромбоцитарных показателей и гематокрита в крови с характером иммунной реакции человека на кратковременное общее охлаждение / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Журнал медико-биологич. исследований. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 427-435. – DOI 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.427. – EDN DNMSRW

Samodova A.V. The relationship of erythrocyte, platelet parameters and hematocrit in the blood with the nature of the human immune response to short-term general cooling / A.V. Samodova, L.K. Dobrodeeva // Journal of Biomedical Research. - 2019. - Vol. 7. - No. 4. - P. 427-435.

13. Самодова А.В. Соотношение содержания пула свободных рецепторов молекул адгезии и уровня активности иммунной системы у жителей Мурманской области / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Физиология человека. – 2019. – Т. 45, № 1. – С. 104–112. doi: 10.1134/S0131164618060115

Samodova A.V. The ratio of the content of the pool of free receptors of adhesion molecules and the level of activity of the immune system in residents of the Murmansk region /A.V. Samodova, L.K. Dobrodeeva // Human physiology. – 2019. – Vol. 45. – № 1. – P. 104–112. .

14. Скареднова Е.Ю. Определение содержания некоторых цитокинов для оценки иммунологической адаптации новорожденных / Е.Ю. Скареднова, Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева // Российский иммунологич. журнал. – 2008. – № 2-3, Т.2 (11). – С. 332 – 333.

Skarednova E.Yu. Determination of the content of some cytokines to assess the immunological adaptation of newborns / E.Yu. Skarednova, G.N. Chistyakova, I.A. Gazieva // Russian Journal of Immunology. - 2008. - No. 2-3, V.2 (11). – P. 332 – 333.

15. Чащин В.П. Труд и здоровье человека на Севере / В.П. Чащин, И.И. Деденко // Мурманск − 1990.− 104 с.

Chashchin V.P. Labor and human health in the North / V.P. Chashchin, I.I. Dedenko // Murmansk - 1990. - 104 p.

16. Acharya K.R. Eosinophil granule proteins: form and function. J Biol Chem / K.R. Acharya, S.J. Ackerman – 2014. – Jun 20; 289 (25): – P. 17406-15. doi: 10.1074/jbc.R113.546218. Epub 2014 May 6. PMID: 24802755

17. Carlo Lombardi The emerging roles of eosinophils: Implications for the targeted treatment of eosinophilic-associated inflammatory condition / Carlo Lombardi , Alvise Berti, Marcello Cottini // Curr Res Immunol. – 2022. – Mar 21; 3:P. 42–53. DOI: 10.1016/j.crimmu.2022.03.002

18. IL-4 induces differentiation of Th 2 cytokine-producing eosinophils / Luqiu Chen, Kristy A. Grabovski, JP Xin et al. // J. Immunol. – 2004 – 172(4) – p 2059-2066. doi: 10.4049/jimmunol.172.4.2059. PMID: 14764670.

19. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications / D. Qu, J. Liu, C.W. Lau, Y. Huang // Br J Pharmacol – 2014. – V.171(15) – P. 3595–603. DOI: 10.1111/bph.12713.

20. Intercellular Interactions in Peripheral Venous Blood in Practically Healthy Residents of High Latitudes / L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova, S.N. Balashova, K.O. Pashinskaya // BioMed Research International., vol. 2021. – Article ID 7086108. – 11 pages – 2021 doi. org/10.1155/2021/7086108

21. Voskoboinik I. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. / I. Voskoboinik, J.C. Whisstock, J.A.Trapani // Nat Rev Immunol. – 2015. – Jun;15(6) – P. 388 - 400. doi: 10.1038/nri3839.PMID: 25998963 Review.

В.Г. Пшенникова, Ф.М. Терютин, Г.П. Романов,
А.В. Соловьев, Н.А. Барашков

ЛОКАЛЬНЫЙ ОЧАГ НАКОПЛЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФОРМЫ ПОТЕРИ СЛУХА В ЭВЕНО-БЫТАНТАЙСКОМ РАЙОНЕ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.24

УДК 575.224.29; 616.28-008

Проведено клинико-генеалогическое, клинико-аудиологическое и молекулярно-генетическое обследование жителей Эвено-Бытантайского района Якутии с целью исследования митохондриальной формы потери слуха в этом районе. Клинико-генеалогический анализ, проведенный глубиной до пятого поколения, выявил, что индивиды с мутацией m.1555A>G относятся к трем семьям (включающим 25 пораженных глухотой человек), в которых потеря слуха сегрегировала по митохондриальному типу наследования. У обследованных индивидов с мутацией m.1555A>G гена *MT-RNR1* выявлена клиническая вариабельность фенотипа – от нормального слуха до двусторонней тугоухости III степени с поздним дебютом (начиная от 30 до 60 лет). Выявленная вариабельность, вероятно, обусловлена неполной пенетрантностью и требует дальнейших экстенсивных исследований, направленных на поиск генов-модуляторов ядерного или митохондриального геномов.

Ключевые слова: митохондриальная форма потери слуха, мутация m.1555A>G, ген *MT-RNR1*, Эвено-Бытантайский национальный район, Якутия.

ФГБНУ ЯНЦ КМП, г. Якутск: **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., psennikovavera@mail.ru, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., gpromanov@gmail.com, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., н.с., nelloann@mail.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru.

In the work, a clinical-genealogical, clinical-audiological and molecular-genetic examination of 72 residents of the Eveno-Bytantai region in order to study the mitochondrial form of hearing loss was carried out. As a result of molecular genetic analysis, among the examined individuals,

the m.1555A>G mutation was found in 6 people. Clinical and genealogical analysis, carried out up to the fifth generation, revealed that these six individuals belong to three families (including 25 deaf people). In the examined individuals with the m.1555A>G mutation of the *MT-RNR1* gene, clinical phenotype variability was revealed - from normal hearing to bilateral hearing loss of III degree, with a late debut (starting from 30 to 60 years). The revealed variability is probably due to incomplete penetrance and requires further extensive research aimed at searching for genes that modulate nuclear or mitochondrial genomes.

Keywords: mitochondrial form of hearing loss, mutation m.1555A>G, *MT-RNR1* gene, Eveno-Bytantai national region, Yakutia.

Введение. В мире врожденная глухота является одним из наиболее частых заболеваний среди детей, частота ее встречаемости составляет в среднем 1 на 1000 новорожденных [3]. Считается, что в этиологию потери слуха вносят вклад как средовые, так и генетические факторы. Предполагается, что около половины всех случаев врожденной или ранней детской глухоты обусловлено наследственными причинами [4]. Для большинства наследственных заболеваний, связанных с органами слуха, идентифицировано большое число генов и значительное разнообразие мутаций, обусловливающих их развитие; показаны региональные и этнические различия по спектру и частоте выявленных мутаций [Hereditary Hearing Loss Homepage: https://hereditaryhearingloss.org/]. Большинство наследуемых форм потери слуха передаются в ряду поколений по аутосомно-рецессивному типу, реже встречаются аутосомно-доминантные и Х-сцепленные рецессивные и митохондриальные формы потери слуха [5].

Несмотря на то, что митохондриальные формы потери слуха встречаются гораздо реже, чем формы глухоты, связанные с ядерным геномом, они были описаны одними из первых. Так, в 1993 г. Prezant и его коллеги описали семейный случай потери слуха, ассоциированный с m.1555A>G гена *MT-RNR1* (OMIM 561000) [6]. При этом у членов семьи, у которых обнаружена данная замена, была выявлена неполная пенетрантность - фенотип по слуху варьировал от глубокой потери слуха до полностью нормального слуха. Существует гипотеза, что неполная пенетрантность при замене m.1555A>G в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК, вероятно, обусловлена применением антибиотиков аминогликозидного ряда [6-8]. Данная гипотеза основана на том, что при замене аденина на гуанин в позиции 1555 в А-сайте 12S рРНК человека происходит С-G спаривание, что приводит к сходству с А-сайтом бактериальной 16S рРНК, который является мишенью для аминогликозидных препаратов [7]. В настоящее время большинство антибиотиков из данного ряда применяются только для лечения тяжелых инфекций [9]. Однако во многих развивающихся странах они часто применяются как препараты широкого спектра действия [10-12]. Кроме того, на фенотипическое проявление мутации могут влиять гены модификаторы, вероятнее всего, расположенные в ядерном геноме [13], менее вероятно, что модулирующим эффектом может обладать митохондриальный бэкграунд, поскольку данная мутация была обнаружена на различных гаплотипах мтДНК [14, 16].

В настоящее время известно, что частота мутации m.1555A>G гена *MT-RNR1* среди пациентов с нарушениями слуха в различных регионах мира варьирует в широких пределах, в среднем от 0,27% в Австралии до 4,42% в Азии [2]. Однако мировой максимум встречаемости мутации m.1555A>G среди пациентов был зарегистрирован в Испании – 20% [8, 17], а также относительно высокая частота мутации была показана в Марокко – 3,6% [18], Китае – 5,1 [19], Индонезии – 5,3 [20] и Японии – 5,4% [21]. Среди российских пациентов мутация m.1555A>G гена *MT-RNR1* ранее была зарегистрирована только в выборке из Санкт-Петербурга с частотой 0,8% (один русский пациент) и выборке из Якутии (одна пациентка из Эвено-Бытантайского района) с частотой 0,57% и не была обнаружена среди обследованных глухих из Республики Алтай и Волго-Уральского региона [1]. В другом исследовании среди обследованных 108 индивидов с нарушениями слуха в Якутии мутация m.1555A>G гена *MT-RNR1* не была обнаружена (0/108) [2].

В связи с тем, что, вероятнее всего, m.1555A>G гена *MT-RNR1* имеет локальное распространение, **целью** настоящего исследования являлось исследование митохондриальной формы потери слуха в Эвено-Бытантайском районе Якутии.

Материалы и методы исследования. Для исследования случаев с потерей слуха неизвестной этиологии было проведено обследование жителей Эвено-Бытантайского района. Выборку составили 72 индивида (68 - из с. Батагай-Алыта, 4 - из с. Кустур). Из них лица мужского пола составили 34,7% (n=25), женского – 65,2% (n=47). Средний возраст 44±17,21 года. Этнический состав выборки: эвены - 48 чел. (66,6%), якуты - 22 чел. (30,5%), эвенк - 1 чел. (1,4%), метис (эвен/якут) - 1 чел. (1,4%).

Нарушение слуха было установлено с помощью пороговой тональной аудиометрии с использованием аудиометра «MAICO ST 20» (Германия) по воздушному проведению на частоте 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 кГц и по костному проведению на частоте 0,25, 0,5, 1,0, 4,0 кГц шагом 5,0 дБ. Степень потери слуха оценивали по среднему порогу слышимости в $РДЧ_{0,5;1,0;2,0;4,0\ кГц}$ по классификации, принятой ВОЗ: I степень - 26,0-40,0 дБ, II степень - 41,0-55,0, III степень - 56,0-70,0, IV степень - 71,0-90,0, глухота - >91,0 дБ.

Для проведения клинико-генеалогического анализа сбор анамнестических данных был проведен по разработанной нами индивидуальной карте, которая включала сведения об основном ЛОР-диагнозе, вероятной причине потери слуха, возраст на момент начала потери слуха, наличие или отсутствие наследственной отягощенности и сопутствующих заболеваний. После сбора необходимой информации о пробанде (участник исследования с наличием потери слуха), данных о сибсах (потомки одних родителей) и родителях пробанда, сведений о родственниках со стороны матери и со стороны отца была составлена родословная. Для подтверждения наследственного характера потери слуха и уточнения типа наследования был проведен сегрегационный анализ (SF) с помощью пробандового метода Вайнберга [22-24]. Для расчетов были применены нижеследующие формулы.

Вероятность регистрации признака в семьях по методу Фишера рассчитывали по формуле:

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

где: π - вероятность регистрации; n - число всех пробандов во всех сибствах; r - число пораженных во всех сибствах.

Для расчета ожидаемой сегрегационной частоты признака в семьях использовали формулу:

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

где: SF - ожидаемая сегрегационная частота, r - число пораженных во всех

сибствах, n - число всех пробандов во всех сибствах, s - общее число сибсов в сибствах.

Стандартное отклонение рассчитывали по формуле:

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

где: σ - стандартное оклонение, SF - ожидаемая сегрегационная частота, s - общее число сибсов в сибствах; n - число всех пробандов во всех сибствах.

Проверку гипотезы о типе наследования осуществляли по формуле:

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

где: t - t-критерий Стьюдента, SF_0 - теоретически ожидаемая сегрегационная частота, SF - ожидаемая сегрегационная частота, σ - стандартное отклонение.

Выделение геномной ДНК из венозной крови производилось стандартным методом с помощью фенольно-хлороформной экстракции с последующим ферментативным расщеплением протеиназой К. Для детекции мутации m.1555A>G гена *MT-RNR1* (mitochondrially encoded 12S RNA; NCBI, Gene ID: 4549; NC_012920.1) был применен ПЦР-ПДРФ метод. Последовательности олигонуклеотидных праймеров для амплификации фрагмента гена включали прямой праймер F5'GCTCAGCCTATATACCGCCATCTTCAGCAA3' и обратный мисматч-праймер R5'TTTCCAGTACACTTACCATGTTACGACTGG3'; создающий сайт рестрикции для эндонуклеазы *Hae*III. Визуализация результатов ПЦР-ПДРФ анализа производилась при помощи электрофоретического разделения продуктов рестрикции в 3%-ном агарозном геле с бромистым этидием в УФ-свете.

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. У 72 чел. были проведены клинико-генеалогический, клинико-аудиологический и молекулярно-генетический анализ на наличие мутации m.1555A>G в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК. В результате молекулярно-генетического анализа искомая мутация была обнаружена у 6 чел. из 72 обследованных. Клинико-аудиологический анализ показал, что потеря слуха была клинически значимой у 4 чел., а у 2 чел. пороги слуха находились в пределах нормальных значений (табл. 1).

В результате клинико-генеалогического анализа, проведенного глубиной до пятого поколения, установлено, что данные 6 индивидов относятся к трем семьям, включающим 25 чел., пораженных глухотой. Фрагменты родословных семей с мутацией m.1555A>G гена *MT-RNR1* представлены на рисунке.

Поскольку на наличие мутации m.1555A>G в гене *MT-RNR1* были протестированы только доступные на момент исследования члены семей, а также то, что наследственные формы тугоухости и глухоты характеризуются экстремально высокой гетерогенностью, важно было подтвердить, что выявленные случаи связаны с митохондриальной формой потери слуха. В связи с этим был проведен сегрегационный анализ. Для корректности проведения анализа (расчет проводится только среди сибств) из 25 индивидов с потерей слуха были исключены 4 чел.: в семье 1 не учитывался IV-1, поскольку не связан биологическим родством (муж IV-2); в семье 2 – I-2, так как нет данных о сибсах, и II:1 (полусибс); в семье 3 – пробанд II-1 (удочеренный) (рисунок). Таким образом, в анализ были включены 9 отягощенных ядерных семей (сибств) с общим количеством 40 сибсов, из которых пораженных 21 (с глухотой/тугоухостью), здоровых (слышащих) 19 чел. Данные для сегрегационного анализа в семьях из Эвено-Бытантайского района с признаками глухоты/тугоухости представлены в табл. 2.

При установлении наследственного характера патологического признака (глухота/тугоухость) в семьях вероятность регистрации (π) признака (полнота вероятности), рассчитанная с использованием формулы (1), составила:

$$\pi = 9/21 = 0{,}43.$$

Полученная вероятность регистрации признака (π = 0,43) указывает на его наследственный характер и соответствует множественной неполной регистрации, где $0 < \pi \leq 1$ [23, 24].

Сегрегационная частота (SF), или ожидаемая доля пораженных, для всех сибств составила, по формулам (2) и (3):

$$SF = 21 - 9/40 - 9 = 12/31 = 0{,}39;$$

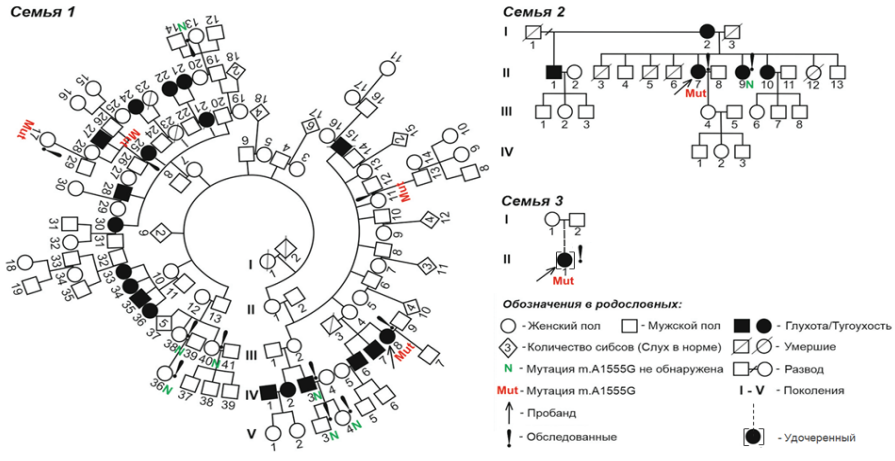
$$\sigma = \sqrt{0{,}39 \times (1 - 0{,}39)/40 - 9} = 0{,}1.$$

Таблица 1

Клинико-аудиологическая характеристика индивидов с мутацией m.1555A>G гена *MT-RNR1*

Семья	Шифр в родословной	Пол	Национальность	Возраст	Слух	Дебют потери слуха	Субъективная причина потери слуха
1	III-11	Женский	Якутка	56 лет	В норме	-	-
	III-25	Женский	Эвенка	62 года	Двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV ст.	-	-
	IV-8	Женский	Якутка	42 года	Двусторонняя сенсоневральная тугоухость III ст.	30 лет	Предположительно наследственная причина
	V-17	Женский	Эвенка	4 года	В норме	-	-
2	II-7	Женский	Эвенка	54 года	Двусторонняя сенсоневральная тугоухость III ст.	48 лет	-
3	II-1	Женский	Эвенка	62 года	Двусторонняя смешанная тугоухость I ст.	60 лет	Возраст

Примечание. «-» - нет ответа или данные недоступны.



Родословные семей с мутацией m.1555A>G гена *MT-RNR1*

Таблица 2

Сегрегационный анализ в семьях из Эвено-Бытантайского района с признаками глухоты/тугоухости

Размер сибства	Число ядерных семей/ пробандов (n)	Число сибсов с пораженными детьми				Общее число детей		
		1	2	3	4	пораженные	здоровые	всего
						(r)	-	(s)
2	3	1	2	-	-	5	1	6
3	2	1	-	1	-	4	2	6
4	1	-	-	-	1	4	-	4
7	1	-	-	-	1	4	3	7
8	1	1	-	-	-	1	7	8
9	1	-	-	1	-	3	6	9
Всего	9	3	4	6	8	21	19	40

Вычисленная сегрегационная частота SF = 0,39 оказалась выше теоретически ожидаемой при аутосомно-рецессивном наследовании (SF_0 = 0,25), поскольку все пробанды имели слышащих родителей, кроме трех ядерных семей, имеющих одного пораженного из родителей. Далее было проведено сравнение полученной частоты с теоретически ожидаемой при разных типах наследования (SF_0 = 0,25 - аутосомно-рецессивный (АР), SF_0 = 0,50 - аутосомно-доминантный (АД)) с помощью t-критерия Стьюдента с использованием формулы (4). В результате были получены отрицательные значения, которые опровергают данные типы наследования:

$t = 0,25 - \sqrt{0,39/0,1} = -1,7;$

$t = 0,50 - \sqrt{0,39/0,1} = -1,4.$

В целом, учитывая результаты сегрегационного анализа, который не подтвердил аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования, можно предположить, что наиболее вероятным типом передачи заболевания в ряду поколений является митохондриальный тип наследования. Полученные результаты свидетельствуют в пользу локального очага накопления нарушений слуха в Эвено-Бытантайском районе Якутии, связанных с митохондриальной формой потери слуха, ассоциированной с m.1555A>G гена *MT-RNR1*.

В семье 1 было осмотрено 11 чел., со слов которых, был проведен клинико-генеалогический анализ глубиной до пятого поколения, по результатам которого удалось получить информацию о 19 чел., пораженных глухотой, относившихся к данной семье (рисунок). В данной семье тестирование на наличие мутации было проведено у 11 членов семьи (9 ядерных семей), из которых у 4 чел. была выявлена мутация m.1555A>G в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК. Несмотря на результаты сегрегационного анализа, свидетельствующие о том, что тип передачи заболевания в ряду поколений не противоречит митохондриальному типу наследования, в семье 1 выявлены случаи «проскальзывания» патологического признака, которые, вероятно, обусловлены неполной пенетрантностью или неполной информацией о статусе слуха у членов данной семьи в первых двух-трех поколениях. По результатам клинико-аудиологического анализа у двоих членов семьи было выявлено клинически значимое снижение слуха (III:25 и IV:8), а у двоих (III:11 и V:17) - пороги слуха были в пределах нормы (табл. 1). Таким образом, в данной семье мутация m.1555A>G гена *MT-RNR1* была обнаружена среди двух слышащих членов семьи. Выявленная вариабельность проявления фенотипа может быть обусловлена неполной пенетрантностью, связанной с применением аминогликозидной группы препаратов, которые, как принято считать, могут быть основными триггерами данной формы потери слуха [6, 7, 11]. Однако, по результатам опроса, выяснилось, что пораженные индивиды не связывали нарушение слуха с приемом лекарственных препаратов, а дебют признаков нарушения слуха приходится на достаточно зрелый возраст (от 30 до 60 лет) (табл. 1). Кроме того, известно, что модулирующим эффектом могут обладать варианты генов ядерного или митохондриального геномов либо это может быть связано с различным уровнем гетероплазмии. Так, у одного члена данной семьи с потерей слуха (IV-3) мутация m.1555A>G в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК не была идентифицирована (рисунок).

В семье 2 были осмотрены две сестры с потерей слуха (II:7 и II:9), со слов которых, в данной семье имеются еще три члена семьи (сибсы и мать) с признаками потери слуха. В результате проведенного в данной семье клинико-генеалогического анализа удалось провести линию родословной до четвертого поколения. Следует отметить, что в результате молекулярно-генетического анализа мутация m.1555A>G была обнаружена только у одной из сестер (II:7), а у другой (II:9) данная мутация не была выявлена (рисунок). В данном случае, как и в семье 1, где у одного из пораженных членов семьи 1 (IV:3) мутация не была идентифи-

цирована, возможно, есть несколько вариантов объяснения отсутствия сегрегации. Одной из наиболее вероятных причин может являться различный уровень гетероплазмии мтДНК в разных органах и тканях [25], что создает сложности в детекции данной мутации из образцов ДНК, выделенных из венозной крови. Другой вероятной причиной может являться отсутствие биологического родства по материнской линии между обследованными индивидами. Однако, учитывая общий патологический фенотип, присутствующий у обеих сестер, данный вариант менее вероятен.

В семье 3 был обследован только пробанд 62 лет женского пола (II-1), у которой была обнаружена m.1555A>G гена *MT-RNR1*. Потеря слуха у пациентки была охарактеризована как двусторонняя смешанная тугоухость I степени, а дебют заболевания приходился к 60 годам. Поскольку пробанд являлся приемным ребенком, клинико-генеалогический анализ в данной семье провести не удалось.

Выводы

1) В результате молекулярно-генетического анализа среди обследованных 72 индивидов из Эвено-Бытантайского национального района мутация m.1555A>G гена *MT-RNR1* была обнаружена у 6 чел. При этом потеря слуха была клинически значимой у 4 чел., а у 2 чел. пороги слуха находились в пределах нормальных значений. Выявленная клиническая вариабельность фенотипа у индивидов с мутацией m.1555A>G гена *MT-RNR1* – от нормального слуха до двухсторонней тугоухости III степени, вероятно, обусловлена неполной пенетрантностью и требует дальнейших экстенсивных исследований, направленных на поиск факторов, влияющих на фенотипическую вариабельность данной мутации (генов-модуляторов ядерного или митохондриального геномов).

2) В результате клинико-генеалогического анализа установлено, что данные шесть индивидов относятся к трем семьям, включающим 25 пораженных глухотой человек, в которых потеря слуха сегрегировала по митохондриальному типу наследования. Таким образом, проведенное исследование выявило локальный очаг накопления нарушений слуха в Эвено-Бытантайском районе Якутии, связанных с митохондриальной формой потери слуха, ассоциированной с m.1555A>G гена *MT-RNR1*. Выявленное отсутствие мутации m.1555A>G гена *MT-RNR1* у двух пораженных глухотой человек из двух разных ядерных семей, в которых прослеживался митохондриальный тип наследования, может указывать на различный уровень гетероплазмии мтДНК.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ (№20-015-00328_А).

Литература

1. Анализ генов 12SrRNA и tRNA$^{ser(ucn)}$ мтДНК у больных несиндромальной сенсоневральной тугоухостью/глухотой из различных регионов России / Л.У. Джемилева, О.Л. Посух, А.М. Тазетдинов [и др.] // Генетика. – 2009. – № 7. – С. 982-991.

Analysis of mitochondrial 12S rRNA and tRNASer(UCN) genes in patients with nonsyndromic sensorineural hearing loss from various regions of Russia / L. U. Dzhemilova. O. L. Posukh. A. M. Tazetdinov [et al.] // Russian Journal of Genetics. – 2009. – No. 7. – P. 861-869.

2. Частота мутации m.1555A>G гена MT-RNR1 митохондриальной ДНК у индивидуумов с нарушениями слуха в Якутии / Г.П., Романов, Н.А., Барашков, Ф.М. Терютин [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. - №3. - С.49-52.

Frequency of m.1555A>G mutation in MT-RNR1 gene of mitochondrial DNA among deaf individuals in Yakutia / G.P. Romanov, N.A. Barashkov, F.M. Teryutin [et al.] // Yakut Med J. – 2017. - V. 3(59). – P. 49–51.

3. Mehl A., Thompson V. The Colorado newborn screening project, 1992-1999: on the threshold of effective of population based universal newborn hearing screening / A. Mehl, V. Thompson // Pediatrics. – 2002. – V. 109(1). – E7.

4. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population / M.L. Marazita, L.M. Ploughman, B. Rawlings [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 1993. – V. 46(5). – P.486-491.

5. Morton, P.C. Newborn Hearing Screening - A Silent Revolution / P.C. Morton, W.E. Nance // New England Journal of Medicine. - 2006. - V. 20(354). - P. 2151–2164. doi: 10.1056/NEJMra050700.

6. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness / T.R. Prezant, J.V. Agapian, M.C. Bohlman [et al.] // Nat Genet. – 1993. – № 3. – P. 289-294.

7. Hamasaki K. Specific binding of aminoglycosides to a human rRNA construct based on a DNA polymorphism which causes aminoglycoside-induced deafness / K. Hamasaki, R.R. Rando // Biochemistry. – 1997. – No. 36. – P. 12323-12328.

8. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides / X. Estivill, N. Govea, E. Barceló [et al.] // Am J Hum Genet. – 1998. – No. 1. – P. 27-35.

9. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity / M.L. Avent, B.A. Rogers, A.C. Cheng, D.L. Paterson. // Intern Med J. – 2011. – No. 6. – P. 441-449.

10. Cosegregation of C-insertion at position 961 with the A1555G mutation of the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family with maternally inherited hearing loss / R. Li, G. Xing, M. Yan [et al.] // Am J Med Genet A. – 2004. – No. 2. – P. 113-117.

11. Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss / Z. Li, R. Li, J. Chen [et al.] // Hum. Genet. – 2005. – No. 1. – P. 9-15.

12. Selimoglu, E. Aminoglycoside-induced ototoxicity / E. Selimoglu // Curr Pharm Des. – 2007. – No. 1. – P. 119-126.

13. Candidate locus for a nuclear modifier gene for maternally inherited deafness /Y Bykhovskaya, X. Estivill, K. Taylor, [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 2000. – No. 66. - P. 1905-1910.

14. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients / S. Usami, S. Abe, J. Akita [et al.] // J Med Genet. – 2000. – No. 1. – P. 38-40.

15. Phylogenetic analysis of mitochondrial DNA in Japanese pedigrees of sensorineural hearing loss associated with the A1555G mutation / S. Abe, S. Usami, H. Shinkawa [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. 1998. – V. 6. - P. 563–569.

16. The A1555G mutation in the 12S rRNA gene of human mtDNA: recurrent origins and founder events in families affected by sensorineural deafness / A. Torroni, F. Cruciani, C. Rengo [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 1999. - V. 65. - P.1349–1358.

17. Mutations in the mitochondrial tRNA Ser(UCN) and in the GJB2 (connexin 26) gene are not modifiers of the age at onset or severity of hearing loss in Spanish patients with the 12S rRNA A1555G mutation / N. López-Bigas, R. Rabionet, E. Martinez [et al.] // Am J Hum Genet. – 2000. – No. 4. – P. 1465-1467.

18. Prevalence of the mitochondrial A1555G mutation in Moroccan patients with non-syndromic hearing loss / H. Nahili, M. Charif, R. Boulouiz [et al.] // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2010. – No. 9. – P. 1071-1074.

19. Analysis of a large-scale screening of mitochondrial DNA m.1555A>G mutation in 2417 deaf-mute students in northwest of China / Y.F. Guo, X.W. Liu, B.C. Xu [et al.] // Genet Test Mol Biomarkers. – 2010. – No. 4. – P. 527-531.

20. Prevalence of the mitochondrial DNA A1555G mutation in sensorineural deafness patients in island Southeast Asia / S.G. Malik, N. Pieter, H. Sudoyo [et al.] // J Hum Genet. – 2003. – No. 9. – P. 480-483.

21. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients / S. Usami, S. Abe, J. Akita [et al.] // J Med Genet. – 2000. – No. 1. – P. 38-40.

22. Fisher R.A. Ehe effect of methods of ascertainment upon the estimation of frequencies / R.A. Fisher // Ann. Eugen. - 1934. - V. 6. - P. 13. https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1934.tb02105.x.

23. Smith C.A. A note on the effects of method of ascertainment on segregation ratios / C.A. Smith // Ann Hum Genet. - 1959. - V. 23. - P. 311-323.

24. Morton N.E. Genetic tests under incomplete ascertainment / N.E. Morton // Am. J. Hum. Genet. - 1959. - V. 11(1). - P. 1-16.

25. Heteroplasmy for the 1555A>G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in six Spanish families with non-syndromic hearing loss / F.J. del Castillo, M. Rodríguez-Ballesteros, Y. Martín [et al.] // J Med Genet. – 2003. – No. 8. – P. 632-636.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.25

УДК 575.174

Г.П. Романов, Н.А. Барашков

РОЛЬ АССОРТАТИВНЫХ БРАКОВ ПО ГЛУХОТЕ В РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПОТЕРИ СЛУХА

В статье представлен обзор, посвященный роли ассортативных браков по глухоте в распространении наследственной потери слуха. В 1883 г. Александр Грэйам Белл, знаменитый изобретатель телефона, впервые высказал предположение, что частые браки между глухими людьми могут привести к росту встречаемости глухоты, однако эта гипотеза не получила признания у его современников. В 2000-х гг. с развитием молекулярно-генетических исследований, позволивших идентифицировать одну из наиболее распространенных форм потери слуха, обусловленной мутациями гена *GJB2*, кодирующего белок межщелевых контактов – коннексин 26, эта гипотеза вновь была переосмыслена Уолтером Нэнсом. В серии работ ему и его соавторам удалось привести свидетельства в пользу того, что репродуктивные возможности глухих увеличились, и браки между глухими происходят не случайно, а по принципу ассортативности, что в сумме могло привести к увеличению распространенности одной из наиболее частых «коннексиновых» форм потери слуха.

Ключевые слова: наследственная глухота, язык жестов, ассортативные браки.

The article presents an overview of the role of assorted deafness marriages in the spread of hereditary hearing loss. In 1883, Alexander Graham Bell, the famous inventor of the telephone, first suggested that frequent marriages between deaf people could lead to an increase in the incidence of deafness, but this hypothesis was not recognized by his contemporaries. In the 2000s, with the development of molecular genetic studies, which made it possible to identify one of the most common forms of hearing loss due to gene mutations *GJB2*, connexin 26, which encodes the interstitial contact protein, has been reinterpreted by Walter Nance. In the series of studies, he and his coauthors were able to show that the reproductive capabilities of the deaf have increased, and marriages between the deaf occur not by chance, but by the principle of assortativity, which in total could lead to an increase in the prevalence of one of the most frequent "connexin" forms of hearing loss.

Keywords: hereditary deafness, sign language, assortative marriages.

Появление систематического обучения глухих людей на основе языка жестов. Наиболее ранний известный случай специального обучения глухих датируется XVI в. Лорд города Онья провинции Бургос в Испании Хуан де Веласко направил двух своих глухих сыновей, Франциско и Педро, в монастырь Сан Сальвадора [29]. Их обучением занялся монах Педро Понсе де Леон. В обучении братьев он применял более 360 жестов, необходимых в различных бытовых ситуациях. Также предполагается, что дополнительно применялись жесты, которые братья выработали дома во время общения со своими двумя глухими сестрами. Всего у де Веласко было 9 детей, четверо из которых были глухими. Его жена Хуана Энрике де Ривьера являлась ему кровной родственницей, что было обычной практикой для сохранения богатства внутри семьи в то время. Де Леон применял смешанный подход, включавший письмо, жестовый (дактильный) алфавит, монашеские жесты и «домашние» жесты братьев. Позднее он опубликовал свой опыт в виде рукописи «Doctrina para los mudos sordo», оригинал и копии которой ныне считаются утерянными [29].

В 1615 г. для обучения Луиса Фернандеза де Веласко, внучатого племянника первых учеников де Леона, в Мадрид был приглашен Мануэль Рамирез де Каррион. Де Каррион обучал Луиса, используя дактильный алфавит. После его отъезда обучением Луиса де Веласко занялся Жан Пабло Бонет, обучившийся у де Карриона его методам. В 1620 г. он опубликовал книгу «Reduction de las letras y arte para enseñar a ablar los mudos» (пер.: «Сокращение букв и искусство обучения немого говорить»), которая впоследствии имела большое значение, будучи первой книгой о способах обучения глухих. Сам Луис де Веласко также сыграл важную роль, показав насколько высокообразованным может быть глухой человек [29].

Признание языка жестов полноценным языком, а также разработка и внедрение учебной программы по его обучению начинается с Шарля Мишеля де Л'Эпе. Л'Эпе родился в знатной семье в Версале, получил образование священника. Свое призвание он нашел случайно, когда встретил двух глухих девочек, которых обучали по картинкам. Он считал, что вера и спасение души не должны зависеть от слуха и могут быть достигнуты через жесты. Используя дом своего отца и собственные средства, Л'Эпе основал в 1760 г. первую бесплатную школу для глухих. Первая его публикация появилась в 1774 г., в которой он определил и опубликовал синтаксис языка жестов [29]. В то же время, в 1778 г., была открыта первая школа для глухих в Германии. Её основателем был Самуэль Гейнике, который начал заниматься обучением глухих с 1754 г. Считал звуковой метод и разговорный язык необходимым для полноценного образования. В свою очередь он основывался на трудах голландского врача Иоганна Конрада Аммана, оставившего два сочинения «Surdus Loquens» (Амстердам, 1692) и «Dissertatio de loquela» (Амстердам, 1700). Эти два сочинения много раз переиздавались (7-е издание в 1740 г.) и были переведены на французский и немецкий языки. Они послужили основанием для последующих учителей глухонемых, особенно для Гейнике, в их дальнейших исследованиях.

Гипотеза Александра Белла о взаимосвязи врожденных форм глухоты с браками между глухими. В 1883 г. Александр Грэйам Белл, знаменитый изобретатель телефона, выступая в Национальной академии наук США, впервые высказал предположение, что частые браки между глухими людьми могут привести к росту встречаемости глухоты [2, 3]. Сам Белл был достаточно близко знаком с проблемами слабослышащих и глухих, так как его мать начала терять слух, когда ему

ЯНЦ комплексных медицинских проблем: **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** - м.н.с., gpromanov@gmail.com; **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** - к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб.

было 12 лет [17]. Чтобы общаться с ней и помогать ей понимать окружающих, Белл выучил язык жестов. В начале своей карьеры он пошел по стопам отца, лингвиста, разработавшего систему так называемой видимой речи. Видимая речь — это фонетический алфавит и система письма, главной особенностью которой является визуальная репрезентация положения органов артикуляционного аппарата при произношении фонем [5]. Александр Белл существенно доработал эту систему. В 1871 г. он был приглашен в школу для глухонемых в Бостоне (США), чтобы обучить их учителей системе видимой речи. В 1872 г. он открывает Школу физиологии голоса и механики речи в Бостоне, которая привлекает большое количество глухих учеников.

Как и многие ученые того времени, Белл был очень заинтересован в науке о наследственности, ставшей популярной с момента публикации труда Чарльза Дарвина. В своем имении он проводил длительные селекционные эксперименты [5]. Относительно глухоты наблюдения Белла показали, что доля глухих детей, рожденных от глухих родителей, во много раз превышает долю глухих детей, рожденных в общей популяции. Свои наблюдения и размышления он опубликовал в докладе в 1883 г., который вызвал бурные дискуссии. Однако в результате он так и не смог выработать какой-либо теории, объясняющей его предположения и наблюдения [19].

Начинание Белла продолжил Эдвард Аллен Фэй, вице-президент колледжа для глухих Галлоде (Gaulladet) и редактор журнала «American Annals of the Deaf» [18, 19], которому Белл передал все собранные им родословные. За 6 лет Фэй со своими помощниками, проанализировав родословные 4471 брака среди выпускников колледжа Галлоде и выпускников других школ-интернатов для глухих на всей территории Соединенных Штатов за период с 1803 по 1894 г., смогли собрать информацию о более чем 8500 чел. [13]. Их выводы не подтверждали аргументы Белла, но и не опровергали его критиков. Как и предполагал Белл, прослеживалась связь глухоты с наследственностью. Так, среди выборки детей, у которых один или оба родителя были глухими, 9% были также глухими, по сравнению с встречаемостью потери слуха среди общего населения, составлявшей примерно 1 на 1000 новорожденных. Тем не менее меньший процент глухих потомков рождался у пар, где оба родителя были глухими, чем у пар глухой-слышащий. При этом 76% проанализированных браков были между двумя глухими. Наличие глухих родственников и кровное родство родителей были факторами, наиболее сильно увеличивающими вероятность рождения глухого ребенка [13], однако эти исследования не получили продолжения.

Подтверждение гипотезы Уолтером Нэнсом. Научное сообщество обычно не принимало во внимание предположение Белла, учитывая большое количество генов, связанных с глухотой. Так, Джеймс Кроу и Джозеф Фельзенштейн, основываясь на классических работах Рональда Фишера и Сьюэлла Райта [14, 31], показали, что ассортативные браки (браки по схожести признаков) при отсутствии давления отбора влияют только на частоту встречаемости генотипа, а не генов. Относительно глухоты они пришли к выводу, что если фенотип обусловлен генами с одинаковой частотой в 35 локусах (как тогда считалось [11]), то даже интенсивные ассортативные браки, в отсутствии отбора, дадут лишь 2-3%-ное увеличение встречаемости глухоты [31].

В 1970-х гг. вышла работа Эдварда Фэя [13] с актуальными, на тот момент, данными ежегодного исследования детей с потерей слуха в университете Галлоде, включавшими информацию о 12665 сибствах [27, 28]. В работах Сьюзан Роуз впервые применяются понятия *комплементарные* и *некомплементарные браки* при анализе ассортативных браков глухих людей по состоянию слуха их потомства. Под комплементарными понимаются браки между глухими партнерами с различной этиологией потери слуха (приобретенная потеря слуха у одного из партнеров или мутации в различных генах, связанных с потерей слуха); в таких браках могут быть только слышащие или, в некоторых случаях, как глухие, так и слышащие дети. Некомплементарные – это браки между глухими людьми, которые имеют одну и ту же генетическую причину потери слуха – наличие биаллельных рецессивных мутаций одного и того же гена. Все дети такой супружеской пары также будут глухими и иметь ту же генетическую этиологию потери слуха, что и их родители (рис. 1).

Результаты Сьюзан Роуз показывают, что между XIX и XX в. доля детей, имеющих одного или двух глухих родителей, увеличилась на 38%, с 0,064 до 0,089. Среди ассортативных браков доля некомплементарных браков также выросла на 23%, с 0,29 до 0,36. На этих двух масштабных выборках Роуз провела сегрегационный анализ и сделала вывод, что в 49% случаев глухота была спорадической. Среди наследственных форм 12-14% были отнесены к аутосомно-доминантным с неполной пенетрантностью, и 86-88% случаев были определены как аутосомно-рецессивные. При этом было сделано допущение, что они обусловлены генами в 10 независимых локусах, распределенных, вероятно, с одинаковой частотой [27, 28].

В конце XX в. представления о высокой гетерогенности наследственной потери слуха кардинально поменялись. Стало ясно, что наследственная глухота, связанная с локусом DFNB1 (аутосомно-рецессивная глухота 1А типа), в котором был картирован ген *GJB2* (Cx26), является наиболее частой [7, 16]. Было установлено, что мутации в этом гене являются основной причиной аутосомно-рецессивной несиндромальной врожденной потери слуха во многих популяциях [6-9, 20,

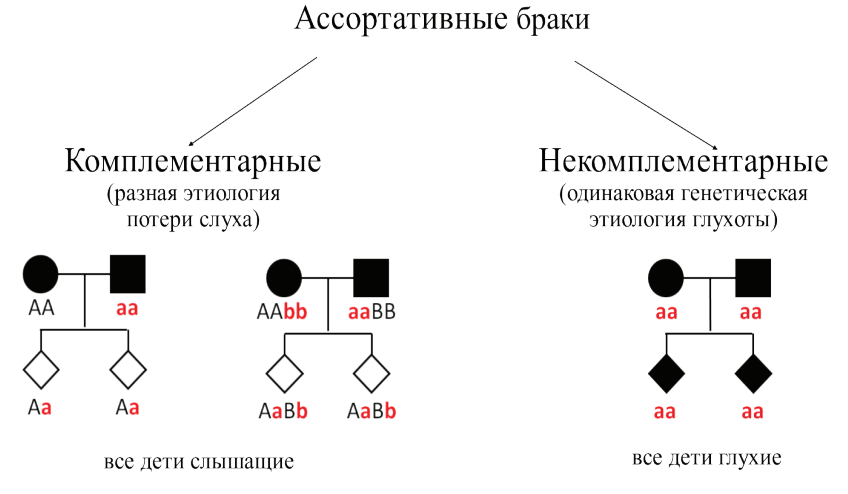


Рис. 1. Типы ассортативных браков по глухоте

22, 23, 26]. Новые молекулярно-генетические данные о том, что до половины всех случаев наследственной потери слуха обусловлены мутациями одного гена – *GJB2*, стали большим открытием, и в последующем привели к переосмыслению многих ранее существовавших концепций о крайне высокой гетерогенности данной патологии.

Сам факт идентификации одной мажорной формы потери слуха предоставил возможность переосмыслить гипотезу Александра Белла о том, что ассортативные браки между глухими могут способствовать увеличению их числа за счет роста доли некомплементарных браков, в которых потеря слуха у обоих супругов обусловлена одной и той же генетической причиной. Так, в 2000 г. Уолтер Нэнс предположил, что во всех некомплементарных браках из наборов данных Эдварда Фэя [13] и Сьюзан Роуз [27, 28] потеря слуха могла быть обусловлена мутациями гена *GJB2* («коннексиновая глухота»). В таком случае возможно косвенно оценить вклад этих мутаций по доле некомплементарных браков. Доля таких браков будет пропорциональна четвертой степени частоты соответствующего мутантного аллеля в данной популяции, т.е. $q^2 \times q^2$, где q^2 является долей «коннексиновой глухоты» в популяции. Из данных Роуз следовало, что среди 1299 фертильных ассортативных браков некомплементарными были 4,2%, и тогда вклад коннексиновой формы потери слуха в XIX в. был приблизительно равен $q^2 = \sqrt{0{,}042} = 0{,}204$ [24]. Уолтер Нэнс и его коллеги, сопоставив этот показатель (20,4%) с современными, на тот момент, данными (35,6%), отметили значительное увеличение доли «коннексиновой глухоты» в США между XIX и XX в. [4].

На основе этого была выдвинута гипотеза, что частые ассортативные браки между глухими индивидами, в сочетании с их возросшей приспособленностью (genetic fitness), могли привести к росту встречаемости наследственной потери слуха в США [24, 25]. У. Нэнс и его коллеги предположили, что в предыдущем тысячелетии приспособленность лиц с врожденной глухотой была очень низкой, и что частота встречаемости генов глухоты находилась в равновесии [25]. Введение языка жестов в Европе ~300 лет назад [29] является одним из ключевых событий, которое значительно улучшило социальные и экономические условия глухих, а также их приспособленность. Генетическая приспособленность (genetic fitness) глухих, в работах Уолтера Нэнса, измеряется относительной фертильностью, которая определяется как соотношение среднего числа детей в выборке глухих и слышащих индивидов. Пример расчета относительной фертильности представлен на рис.2.

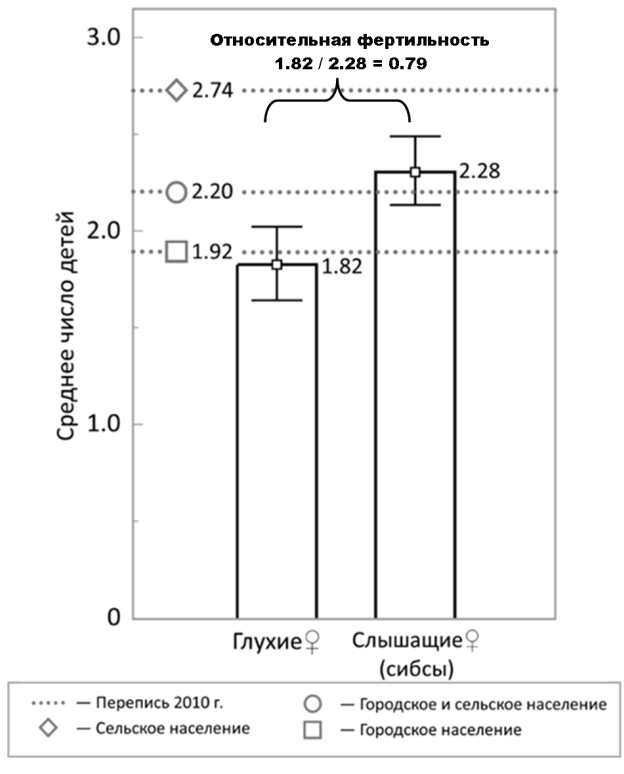


Рис. 2. Относительная фертильность (genetic fitness). Среднее число детей у глухих женщин в сравнении с их слышащими сибсами в возрасте 35–69 лет в Якутии. «♀» – женщины. Доверительные интервалы на 95%-ном уровне значимости [21]

Во многих странах были созданы школы для глухих и слабослышащих, что способствовало выбору брачного партнера на основе владения языком жестов, то есть языковой гомогамии. Возросшая приспособленность глухих индивидов, в свою очередь, может быть интерпретирована как ослабление давления отбора, направленного против глухоты. В связи с этим было выдвинуто предположение, что сочетание «ослабленного отбора» и ассортативных браков должно давать преимущество наиболее распространенной форме аутосомно-рецессивной глухоты в популяции [24], а также может иметь отношение к эволюционной гипотезе о механизме фиксации генов речи у человека разумного [25].

Компьютерное моделирование распространенности наследственных форм потери слуха при ослаблении давления отбора. Для проверки своей гипотезы Уолтер Нэнс и его коллеги провели компьютерное моделирование, направленное на оценку влияния ассортативных браков и снижения давления отбора по глухоте на распространенность аутосомно-рецессивной глухоты [25]. Результаты моделирования продемонстрировали изменение частоты глухоты с момента начала ослабления отбора, как при наличии, так и при отсутствии ассортативных браков. Кроме того, известно, что ассортативные браки увеличивают фенотипическое проявление аллелей, которые модулируют эффект давления отбора на эти аллели, следовательно, повышенная приспособленность будет способствовать увеличению числа глухих индивидов [25]. При этом рост встречаемости глухоты сопровождался ростом частоты рецессивного аллеля и значительно ускорялся в присутствии ассортативных браков, что может объяснить удвоение встречаемости «коннексиновой» формы глухоты в США в течение 200 лет. Было показано, что эффект ассортативных браков ограничен той формой рецессивной глухоты, которая является наиболее частой [25].

Следующей работой, посвященной данной тематике, стал анализ современных данных о 311 браках

выпускников университета Галлоде (Gallaudet University) в сопоставлении с данными Эдварда Фэя [13], который выявил более чем 5-кратное увеличение доли некомплементарных браков: с 4,2 до 23% [1]. Из этих данных можно косвенно оценить увеличение вклада «коннексиновой» формы потери слуха в этиологию глухоты в США. Доли некомплементарных браков по глухоте, равные 4,2% в XIX в. [13] и 23% в начале XX в. [1], приблизительно соответствуют 20,5% и 47,95% вклада *GJB2* в потерю слуха ($\sqrt{0,042} = 0,2049$, $\sqrt{0,23} = 0,4795$). В результате рост доли «коннексиновой» глухоты за 100-200 лет в США составил 134% [1, 13]. При этом было убедительно показано, что этот рост связан именно с языковой гомогамией [1].

Позднее были опубликованы актуальные данные по репродукции и брачной структуре у глухих индивидов на основе выборки выпускников университета Галлоде [15]. Среднее количество детей у глухих было ниже, чем у их слышащих сибсов, и относительная фертильность составила 0,88 [15]. Однако она была выше показателей переписи глухого населения США тридцатилетней давности – 0,74 [30], что свидетельствовало о возросшей приспособленности (fitness) глухих людей и снижении давления отбора по глухоте [15]. Доля ассортативных браков составила 0,79, и анализ показателей рождаемости после стратификации по типам браков показал, что в ассортативных браках рождается больше детей (2,11), чем в браках между глухими и слышащими индивидами (1,85), предполагая влияние множества факторов на фертильность глухих [15]. Таким образом, в представленной серии работ [1, 15, 24, 25] Уолтер Нэнс и его коллеги смогли предоставить свидетельства в пользу гипотезы о том, что частые браки между глухими людьми, в сочетании с ослаблением давления отбора, действительно могли привести к росту встречаемости «коннексиновой» формы глухоты в США начиная с XIX в. (рис.3).

Другая группа исследователей из университета Галлоде также рассмотрела вопрос влияния ассортативных браков между глухими людьми на распространенность аутосомно-рецессивной глухоты и частоту соответствующих аллелей для перепроверки гипотезы Уолтера Нэнса, основанной на предположении Александра Белла [12]. Использовав данные из работы по моделированию Нэнса и Кирси [25], Дерек Браун с соавт. провели вычислительные эксперименты с применением агентно-ориентированной модели. Они показали, что доля рецессивных гомозигот была на 23% выше в популяции с 90%-ными ассортативными браками по глухоте (q^2 = 0,022%), чем в популяции без ассортативных браков (q^2 = 0,017%) при моделировании на протяжении 20 поколений [12]. Было показано, что рост встречаемости аутосомно-рецессивной глухоты ограничен первыми тремя поколениями, что также соответствовало вычислениям, выполненным согласно теоретическим расчетам J. Кроу и J. Фельзенштейна [10]. Дополнительно было проведено моделирование с различными значениями среднего числа детей у глухих, в результате которого было показано, что частота рецессивного аллеля увеличивалась при значении относительной фертильности в 1,5 раза или выше, при сочетании с ассортативными браками [12]. Выводы, сделанные в работе Брауна и его коллег, в целом согласуются с данными, полученными Нэнсом [25], с некоторыми уточнениями в части влияния сниженной репродукции и доли ненаследственных форм потери слуха [12].

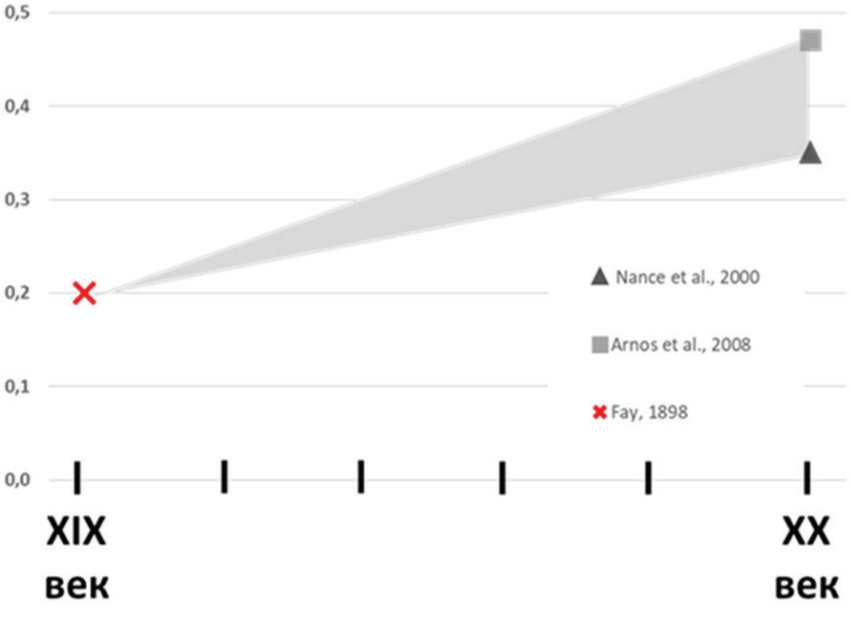


Рис. 3. Рост частоты мутаций гена *GJB2* в США за 200 лет [1, 13, 24]

В заключение необходимо заметить, что симуляционные модели, предложенные Нэнсом [25] и Брауном [12], основаны на ретроспективных данных XIX в., которые были направлены на подтверждение роли ассортативных браков по глухоте в увеличении встречаемости «коннексиновой» формы глухоты, произошедшей с момента появления постоянных сообществ глухих людей более 200 лет назад. В настоящее время отсутствуют модели, позволяющие оценить распространённость наследственных форм потери слуха в будущем, с учетом изменившейся социальной среды и современных тенденций в обществе, направленных на повышение социального равенства. Развитие современных медицинских технологий, таких как кохлеарная имплантация, и различных социальных программ реабилитации глухих приводит к их большей интеграции в общество и, как следствие, отсутствию снижения репродуктивных возможностей. В таких условиях, прогнозы распространенности наследуемых форм глухоты могут быть востребованы с практической точки зрения для планирования объема необходимой медицинской и социальной помощи. В связи с этим, актуальна разработка компьютерных моделей, прогнозирующих динамику наследственной глухоты под действием ослабления или полного отсутствия давления отбора по глухоте с использованием современных данных.

Литература

1. A Comparative Analysis of the Genetic Epidemiology of Deafness in the United States in Two Sets of Pedigrees Collected More than a Century Apart / K. S. Arnos, K. O. Welch, M. Tekin [et al.] // The American Journal of Human Genetics. – 2008. – V. 83. – No. 2. – P. 200-207. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.07.001

2. Bell, A. G. Memoir Upon the Formation of a Deaf Variety of the Human Race / A. G. Bell, National Academy of Sciences, 1884.

3. Bell, A. M. Visible speech: the science of universal alphabetics; or Self-interpreting physiological letters, for the writing of all languages in

one alphabet / A. M. Bell, London: Simpkin, Marshall & Co., 1867. 126 c.
4. Carrier rates in the midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. / G. E. Green, D. A. Scott, J. M. McDonald [et al.] // JAMA. – 1999. – V. 281. – No. 23. – P. 2211-6.
5. Castle, W. E. The genetics of multi-nipple sheep / W. E. Castle // Journal of Heredity. – 1924. – V. 15. – No. 2. – P. 75-85. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a102421
6. Connexin26 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.] // Human molecular genetics. – 1997. – V. 6. – No. 9. – P. 1605-9. https://doi.org/10.1093/hmg/6.9.1605
7. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness / D. P. Kelsell, J. Dunlop, H. P. Stevens [et al.] // Nature. – 1997. – V. 387. – No. 6628. – P. 80-83. https://doi.org/10.1038/387080a0
8. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. / X. Estivill, P. Fortina, S. Surrey [et al.] // Lancet (London, England). – 1998. – V. 351. – No. 9100. – P. 394-8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11124-2
9. Connexin-26 mutations in sporadic non-syndromal sensorineural deafness. / N. Lench, M. Houseman, V. Newton [et al.] // Lancet (London, England). – 1998. – V. 351. – No. 9100. – P. 415. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)24006-2
10. Crow, J. F. The effect of assortative mating on the genetic composition of a population. / J. F. Crow, J. Felsenstein // Eugenics quarterly. – 1968. – V. 15. – No. 2. – P. 85-97. https://doi.org/10.1080/19485565.1968.9987760
11. Chung, C. S. A note on deaf mutism. / C. S. Chung, O. W. Robinson, N. E. Morton // Annals of human genetics. – 1959. – V. 23. – P. 357-66. https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1959.tb01479.x
12. Deaf intermarriage has limited effect on the prevalence of recessive deafness and no effect on underlying allelic frequency / D. C. Braun, S. Jain, E. Epstein [et al.] // PLoS ONE. 2020. No. 11 November (15). P. 1–13. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241609
13. Fay, E. A. Marriages of the deaf in America: An inquiry concerning the results of marriages of the deaf in America / E. A. Fay. – Gibson Bros., printers and bookbinders, 1898.
14. Fisher, R. A. XV.—The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. / R. A. Fisher // Transactions of the Royal Society of Edinburgh. – 1919. – V. 52. – No. 2. – P. 399-433. https://doi.org/10.1017/S0080456800012163
15. Fitness Among Individuals with Early Childhood Deafness: Studies in Alumni Families from Gallaudet University / S. H. Blanton, W. E. Nance, V. W. Norris [et al.] // Annals of Human Genetics. – 2010. – V. 74. – No. 1. – P. 27-33. https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00553.x
16. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis / T. Kikuchi, R. Kimura, D. Paul, J. Adams // Anatomy and Embryology. – 1995. – V. 191. – No. 2. https://doi.org/10.1007/BF00186783
17. Gray, C. Reluctant Genius: Alexander Graham Bell and the Passion for Invention / C. Gray. – New York : Arcade Pub, 2006. – 466 c.
18. Greenwald, B. H. "A deaf variety of the human race": Historical memory, Alexander Graham Bell, and eugenics / B. H. Greenwald, J. V. Van Cleve // The Journal of the Gilded Age and Progressive Era. – 2015. – V. 14. – No. 1. – P. 28-48. https://doi.org/10.1017/S1537781414000528
19. Greenwald, B. Revisiting Memoir Upon the Formation of a Deaf Variety of the Human Race: Alexander Graham Bell and Deaf Autonomy / B. Greenwald // In Our Own Hands: Essays in Deaf History, 1780–1970 / B. Greenwald, J. Murray ред. – Washington DC : Gallaudet University Press, 2016. – P. 149-170.
20. Linkage of DFNB1 to non-syndromic neurosensory autosomal-recessive deafness in Mediterranean families. / P. Gasparini, X. Estivill, V. Volpini [et al.] // European Journal of Human Genetics: EJHG. – 1997. – V. 5. – No. 2. – P. 83-8
21. Marital Structure, Genetic Fitness, and the GJB2 Gene Mutations among Deaf People in Yakutia (Eastern Siberia, Russia) / G. P. Romanov, N. A. Barashkov, F. M. Teryutin [et al.] // Russian Journal of Genetics. 2018. No. 5 (54). C. 554–561. doi.org/10.1134/S1022795418050071
22. Mutations in the Connexin 26 Gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with Nonsyndromic Recessive Deafness / R. J. Morell, H. J. Kim, L. J. Hood [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1998. – V. 339. – No. 21. – P. 1500-1505. https://doi.org/10.1056/NEJM199811193392103
23. 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.] // American journal of human genetics. – 1998. – V. 62. – No. 4. – P. 792-9. https://doi.org/10.1086/301807
24. Nance, W. E., Liu, X.-Z., Pandya, A. Relation between choice of partner and high frequency of connexin-26 deafness. / W.E. Nance // Lancet. 2000. No. 9228 (356). P. 500–501. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02565-4
25. Nance, W. E., Kearsey, M. J. Relevance of Connexin Deafness (DFNB1) to Human Evolution **This article represents the opinions of the authors and has not been peer-reviewed. /W.E. Nance // American Journal of Human Genetics. 2004. No. 6 (74). P. 1081–1087. https://doi.org/10.1086/420979
26. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. / F. Denoyelle, D. Weil, M. A. Maw [et al.] // Human molecular genetics. – 1997. – V. 6. – No. 12. – P. 2173-7. https://doi.org/10.1093/hmg/6.12.2173
27. Rose, S. P. Genetic Studies of Profound Prelingual Deafness / S. P. Rose. – Indiana University, 1975.
28. Rose, S. P. Genetic analysis of childhood deafness / S. P. Rose, P. M. Conneally, W. E. Nance // Childhood Deafness / F. Bess ред. – New York : Grune & Stratton, 1977. – P. 9-35.
29. Ruben, R. J. Sign language: its history and contribution to the understanding of the biological nature of language. / R. J. Ruben // Acta oto-laryngologica. – 2005. – V. 125. – No. 5. – P. 464-7. https://doi.org/10.1080/00016480510026287
30. Schein J. D., Delk Jr M. T. The deaf population of the United States. – 1974.
31. Wright, S. Systems of mating. III. Assortative mating based on somatic resemblance / S. Wright // Genetics. – 1921. – V. 6. – No. 2. – P. 144-161.

В.А. Маркелов, К.В. Данилко

РОЛЬ НЕЙРОПИЛИНА-1 (NRP1) В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.26

УДК 575.164

Представлен обзор литературы о роли нейропилина-1 в развитии инфекции SARS-CoV-2 и поиск вероятных связей полиморфных вариантов гена *NRP1* с SARS-CoV-2. В данном обзоре приведены характеристики полиморфных вариантов гена *NRP1*, которые демонстрируют возможность их связи с течением инфекции SARS-CoV-2.

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2, нейропилин-1, полиморфные варианты гена NRP1.

A review of the literature on the role of neuropilin-1 in the development of SARS-CoV-2 infection and a search for probable links between polymorphic variants of the *NRP1* gene and SARS-CoV-2 are presented. This review presents the characteristics of polymorphic variants of the NRP1 gene, which demonstrate the possibility of their association with the course of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, neuropilin-1, polymorphic variants of the *NRP1* gene

МАРКЕЛОВ Виталий Андреевич – магистрант ФГБОУ ВО БашГУ, ст. лаборант ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, **ДАНИЛКО Ксения Владимировна** – к.б.н., доцент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, с.н.с. ЦНИЛ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Введение. С началом пандемии коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 необходимо было как можно раньше понять механизмы проникновения этого возбудителя в клетку и механизмы их взаимодействия. В 2020 г. было обнаружено, что расщепленный фурином фрагмент S1 шиповидного белка SARS-CoV-2 напрямую связывается с нейропилином-1 клеточной поверхности [6].

Нейропилин-1 (NRP1) представляет собой трансмембранный гликопротеин. Рецептор нейропилина-1 играет

ключевую роль для развития нервной и сосудистой систем, так как нейропилины опосредуют зависимый от VEGF (фактор роста эндотелия сосудов; англ. Vascular endothelial growth factor) ангиогенез и семафорин-зависимое направление роста аксонов. Кроме того, было изучено участие нейропилинов в самых разнообразных сигнальных и адгезивных функциях, что свидетельствует об их высокой роли как плейотропных корецепторов [12]. NRP1 состоит из 923 аминокислот и имеет массивную внеклеточную часть, включающую два тандемных домена CUB (a1/a2), два тандемных домена, гомологичных факторам свертывания V/VIII (b1/b2), линкерную последовательность и один домен MAM (C), который поддерживает димеризацию и мультимеризацию молекул нейропилинов и способствует образованию комплексов сигнальных рецепторов [27]. Цитоплазматический домен, включающий 44 аминокислотных остатка, содержит последовательность из трех С-концевых аминокислотных остатков (SEA-COOH) и демонстрирует высокий филогенетический консерватизм [30].

Нейропилин-1 способствует расщеплению спайкового белка. При расщеплении S-белка SARS-CoV-2 в сайте S1-S2 образуется С-концевая последовательность TQTNSPRRAR-OH. Наночастицы AgNP, покрытые пептидной последовательностью TQTNSPRRAR-OH, эффективно поглощались нейропилин-положительной культурой клеток. Также показано интенсивное поглощение AgNP-TQTNSPRRAR-OH обонятельным эпителием, нейронами и кровеносными сосудами коры головного мозга [6]. NRP1 способен модулировать инфекцию SARS-CoV-2, стимулируя разделение субъединиц S1 и S2. Значительную роль демонстрируют добавочные сайты взаимодействия нейропилина-1 и спайкового белка, которые выполняют функцию дополнительных точек соединения с липидным бислоем инфицируемой клетки [21]. В свою очередь, результаты изотермической титрационной калориметрии демонстрируют прямую связь b1 домена NRP1 и синтетического S1 пептида (679-NSPRRAR-685) с аффинностью 20,3 мкМ при pH 7,5, а данная кристаллическая структура показала значительное сходство [7] с кристаллической структурой домена b1 NRP1 в комплексе с его эндогенным лигандом VEGF-A [28].

Функциональное и структурное разнообразие сайтов связывания нейропилина-1 и спайкового белка. Особого внимания заслуживает анализ сайтов взаимодействия S-белка SARS-CoV-2 и нейропилина-1 человека: аминокислотные остатки GLN280, ASP289, TYR322, ARG323, TRP325, GLN327, ASP329, LYS359, ASP361 идентифицированы как потенциальные сайты связывания в домене b1 NRP1. Также наблюдаются связи между GLN3, ILE8, PHE29, ALA30 RBD домена S-белка SARS-CoV-2 и ARG402, ARG405, LYS407 домена b1 NRP1 [2]. Подтверждается перекрытие контрольных точек RBD SARS-CoV-2 с VEGF-ассоциированным сайтом NRP1 и примером может послужить взаимодействие с GLN280 [18]. В свою очередь, аминокислотные остатки: TYR322, ARG323, TRP325, GLN327, ASP329, LYS359, ASP361, структурно близки к VEGF-связывающему сайту NRP1, более того, TYR297, ASP320, SER346, THR349, TYR353 играют ведущую роль в его структуре [33]. Всё это указывает на то, что связывание S-белка SARS-CoV-2 с доменом b1 NRP1 подавляет связывание VEGF с нейропилином-1, что было показано путем блокирования VEGF-опосредованного увеличения активации кальциевых и натриевых каналов [24]. Интересно, что RBD-домен (рецептор-связывающий домен; англ. Receptor binding domain) S-белка SARS-CoV-2 связывается с LYS359 и ASP361 [2], расположенными в последовательности сайта адгезии нейропилина-1 (347–364) [33]. Следует отметить, что рецептор-связывающий домен S-белка SARS-CoV-2 связывается с положительно заряженной консервативной аминокислотой LYS/ARG359 [2], которая необходима для связывания NRP1 и гепарина [33], играющего значительную роль в течении и терапии COVID-19 [15]. Аминокислотные остатки THR316, PRO317 и ASP320, а также SER346, THR349 и TYR353 NRP1 образуют относительно прочные H-связи с положительно заряженной гуанидиновой группой и отрицательно заряженной карбоксильной частью S1 белка SARS-CoV-2. Гуанидиновая группа ARG685 образует электростатическую связь с отрицательно заряженной ASP320 и формирует водородные связи с остатками THR316, PRO317 и ASP320 нейропилина-1, а его С-концевая карбоксильная группа формирует водородные связи с SER346, THR349 и TYR353 NRP1 [20].

Важно отметить, что условная граница между доменами S1 и S2 проходит между 685 (S1) и 686 (S2) аминокислотными остатками спайкового белка SARS-CoV-2 [21], вместе с тем основной сайт взаимодействия S1 белка с нейропилином-1 начинается в 678/682 [7, 24] положении и заканчивается в положении 685 [7]. Более того, именно аргинин в положении 685 имеет решающее значение для ассоциации S1 SARS-CoV-2 с нейропилином-1 посредством электростатических взаимодействий с отрицательно заряженной аспарагиновой кислотой в 320 положении и образует водородные связи с THR316, PRO317 и ASP320 аминокислотами [20]. Это дестабилизирует ряд основных взаимодействий между S1 и S2. Дестабилизация связи между доменом RBD S1-белка и последовательностью 686-1146 S2-белка опосредовано взаимодействием RBD с ACE2. Тем не менее, сайт расщепления в позиции 685/686 всё ещё обеспечивается связывание S1 и S2. Однако связывание 682-RRAR-685 мотива с NRP1 в сайте расщепления обеспечивает ускоренное отделение S2, увеличивая инфекционность вируса [21].

Особенности экспрессии NRP1 при инфекции SARS-CoV-2. Хотя NRP1 сам по себе не опосредует инфицирование в культуре клеток, его коэкспрессия с *ACE2* и *TMPRSS2* заметно усиливает инфекционность. При изолированной экспрессии *NRP1* наблюдались более низкие уровни симптоматической нагрузки инфекции [6].

Посмертное исследование 2 пациентов с аносмией показало очаговую атрофию обонятельного эпителия, лейкоцитарную инфильтрацию *lamina propria* и признаки аксонального повреждения волокон обонятельного нерва [19]. Таким образом, обширная роль NRP1 в иммуносупрессивной функции регуляторных Т-клеток [5], обширное повреждение легких, клеток обонятельного эпителия и обонятельных сенсорных нейронов могут быть связаны [13].

Легкие пациентов с COVID-19 демонстрируют характерные сосудистые особенности. Гистологический анализ легочных сосудов у пациентов с COVID-19 показал выраженный тромбоз с микроангиопатией. Например, микротромбы альвеолярных капилляров встречались в 9 раз чаще у больных COVID-19, чем у больных гриппом, а в легких больных COVID-19 количество новых сосудов, растущих преимущественно посредством инвагинационного ангиогенеза, было в 2,7 раза выше, чем в легких больных гриппом [1]. Контролируя адгезию и проницаемость эндотелия, NRP1 может участвовать в патологической коагуляции.

Связывая домен b1 NRP1 и тем самым блокируя традиционные ангиогенные лиганды, SARS-CoV-2 может способствовать сосудистой дисфункции и коагуляции во всем организме [25].

Следует подчеркнуть, что *ACE2* и *TMPRSS2* имеют относительно более низкий уровень экспрессии в ЦНС [14], в связи с этим большинство симптомов COVID-19 со стороны ЦНС принято относить к следствиям поражения периферических систем организма [3]. Однако были представлены убедительные доказательства того, что вирус может инфицировать клетки через нейропилин-1 [6, 7]. Несколько исследований показали, что инфицированные эндотелиальные клетки сосудов опосредуют распространение SARS-CoV-2 на глиальные клетки центральной нервной системы. Таким образом, нейропилин-1 был предложен в качестве ключевого фактора широкого спектра неврологических проявлений COVID-19 за счет увеличения проникновения SARS-CoV-2 в мозг [4].

Значение нейропилина-1 для иммунного ответа на SARS-CoV-2. Нейропилин-1 оказывает сильное влияние на вирус-индуцированную продукцию INF-α дендритными клетками [31], в частности показана вдвое более низкая вирус-индуцированная продукция IFN-α в дендритных клетках, обработанных анти-NRP1, по сравнению с необработанными дендритными клетками [11]. Таким образом, NRP1 может повышать восприимчивость дендритных клеток к инфекции SARS-CoV-2, опосредуя интернализацию вируса в неинфицированные клетки с последующей выработкой и секрецией цитокинов, что может приводить к цитокиновому шторму и повышенному риску осложнений [31].

Исследователи подчеркивают способность CD25+ CD4+ Foxp3+ субпопуляции Т-регуляторных клеток значительно влиять на иммунологический баланс при COVID-19. Инфекция SARS-CoV-2 индуцирует транскрипцию IL-2, который связывается с растворимым CD25 в крови, что приводит к CD28+ CD4+ опосредованному высвобождению провоспалительных цитокинов [9].

Ассоциация полиморфных вариантов гена *NRP* с многофакторными заболеваниями: поиск вероятных связей с SARS-CoV-2. Опираясь на вышеизложенные данные, можно предполагать функциональную значимость полиморфных вариантов гена *NRP1* для развития, течения и исхо-да инфекции SARS-CoV-2 у человека.

Так, например, сообщалось, что поли-морфизм *rs10080 G>A* ассоциирован с пониженной экспрессией NRP1, а люди, несущие аллель G, могут экспрессировать более низкие уровни нейропилина-1 в клетках-мишенях, что может влиять на нейропатогенез, связанный с болезнью COVID-19 [16].

Продемонстрирована ассоциация полиморфного варианта *rs2506142* (минорный аллель G) гена *NRP1* с риском развития стандартной и менструальной мигрени [29]. При развитии мигрени особую важность имеет регуляция концентрации цитозольных ионов кальция [35], а VEGF-A опосредованное влияние NRP1 на ноцицептивную активацию выражается именно в увеличении общего количества натриевых и кальциевых каналов в нейронах спинномозговых ганглиев. В свою очередь, S-белок SARS-CoV-2 ингибирует проноцицептивную передачу сигналов VEGF-A/NRP-1 и оказывает обезболивающее действие при хронической нейропатической боли у крыс [24].

Целый ряд исследований раскрывает значительную роль нейропилина-1 в патогенезе злокачественных ново-образований. Относительно высокие уровни экспрессии *NRP1* наблюдались при плоскоклеточном раке почки, гепа-тоцеллюлярном раке печени, раке щи-товидной железы и аденокарциноме желудка, вместе с тем в качестве ве-дущего механизма патогенеза иссле-дователи отмечают участие нейропи-лина-1 в патологическом ангиогенезе [22]. В данном контексте важно напом-нить, что в легких больных COVID-19 происходит активный рост новых сосу-дов ппреимущественно по механизму инвагинационного ангиогенеза [1].

Полиморфный вариант rs2228638 вызывает интерес в контексте влияния на связь нейропилина-1 и SARS-CoV-2, так как S-белок SARS-CoV-2 конкурирует с VEGF-A за взаимодей-ствие с нейропилином-1 [17, 24]. Было показано, что данный полиморфный вариант ассоциирован с рядом сер-дечно-сосудистых аномалий, а в ка-честве основной причины указанной связи выделяется снижение активно-сти NRP1 как корецептора в межмоле-кулярной передаче сигналов VEGF [8].

Генотипы GA и AA полиморфного локуса *rs2070296* ассоциированы с более слабым ответом на антиангиогенную терапию посредством блокады VEGF-A ранибизумабом [23]. Также важно сообщить о способности полиморфного варианта rs3750733 C/T гена NRP1 модулировать VEGF-зависимый ангиогенез [10].

Для группы полиморфных вариантов гена *NRP1: rs750880625 c.676C>T* p. R226C; *rs180868035 c.A418C* p.I140L; *rs1178713109 c.A1274T* p.K425M; *rs117525057 c.C1571T* p.S524L; *rs143124682 c.C1676T* p.T559M; *rs767902777 c.2200G>A* p.G734S; *rs548175518 c.2596G>A* p.A866T *u rs566437913 c.T2633C* p.V878A показана ассоциация с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом (IHH; англ. Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism), связанным с нарушением обоняния (синдром Каллмана) [26]. Также было показано, что нейропилин-1 экспрессируется значительно больше, чем ACE2, в обонятельном эпителии [6] и может играть центральную роль в обонятельной дисфункции во время инфекции SARS-CoV-2 [13]. *NRP1* экспрессируется вдоль пути сошниково-носового/терминального нерва и участвует в миграции нейронов, высвобождающих гонадотропин (GnRH-нейронов) [26].

Эти данные представляют чрезвычайно высокий интерес в контексте влияния инфекции SARS-CoV-2 на репродуктивную способность мужчин. Например, показано значительное патологическое влияние коронавирусной инфекции на репродуктивную способность, опосредованное развитием орхита. Однако в яичках не было обнаружено никаких следов присутствия вируса [34]. Также были показаны изменения параметров спермы и уровня половых гормонов, в свою очередь, нарушения гомеостаза гормонов гипофизарно-тестикулярной оси выделяют в качестве одного из возможных патологических механизмов нарушения фертильности при инфекции SARS-CoV-2 [32].

Заключение. Показана способность нейропилина-1 модулировать инфекцию SARS-CoV-2, играя ведущую роль при разделении S1 и S2 субъединиц спайкового белка. Ряд исследований демонстрирует значительную роль нейропилина-1 при иммунном ответе. Исследователи отмечают его значительную роль в патологических явлениях со стороны сосудистой системы и центральной нервной системы. Всё это указывает на необходимость дальнейших исследований роли NRP1 в развитие инфекции SARS-CoV-2.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

Литература

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. N Engl J Med. 2020 Jul 9; 383(2):120-128. doi: 10.1056 / NEJMoa2015432.

2. Alnomasy SF. Virus-receptor interactions of SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain and human neuropilin-1 b1 domain. Saudi J Biol Sci. 2021 Jul; 28(7):3926-3928. doi: 10.1016 / j.sjbs.2021.03.074.

3. Burks SM, Rosas-Hernandez H, Alejandro Ramirez-Lee M, et al. Can SARS-CoV-2 infect the central nervous system via the olfactory bulb or the blood-brain barrier? Brain Behav Immun. 2021 Jul;95:7-14. doi: 10.1016 / j.bbi.2020.12.031.

4. Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A, et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. Neurobiol Dis. 2020 Dec;146:105131. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105131.

5. Bruder D, Probst-Kepper M, Westendorf AM, et al. Neuropilin-1: a surface marker of regulatory T cells. Eur J Immunol. 2004 Mar;34(3):623-630. doi: 10.1002/eji.200324799.

6. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. Science. 2020 Nov 13;370(6518):856-860. doi: 10.1126/science.abd2985.

7. Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. Science. 2020 Nov 13;370(6518):861-865. doi: 10.1126/science.abd3072.

8. Duran I, Tenney J, Warren CM, et al. NRP1 haploinsufficiency predisposes to the development of Tetralogy of Fallot. Am J Med Genet A. 2018 Mar;176(3):649-656. doi: 10.1002/ajmg.a.38600.

9. Girija ASS. Fox3+ CD25+ CD4+ T-regulatory cells may transform the nCoV's final destiny to CNS! J Med Virol. 2021 Oct;93(10):5673-5675. doi: 10.1002/jmv.26482.

10. Gerger A, El-Khoueiry A, Zhang W, et al. Pharmacogenetic angiogenesis profiling for first-line Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2011 Sep 1;17(17):5783-92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1115.

11. Grage-Griebenow E, Löseke S, Kauth M, et al. Anti-BDCA-4 (neuropilin-1) antibody can suppress virus-induced IFN-alpha production of plasmacytoid dendritic cells. Immunol Cell Biol. 2007 Jul;85(5):383-90. doi: 10.1038/sj.icb.7100048.

12. Guo HF, Vander Kooi CW. Neuropilin Functions as an Essential Cell Surface Receptor. J Biol Chem. 2015 Dec 4; 290(49):29120-6. doi: 10.1074/jbc.R115.687327.

13. Hopkins C, Lechien JR, Saussez S. More than ACE2? NRP1 may play a central role in the underlying pathophysiological mechanism of olfactory dysfunction in COVID-19 and its association with enhanced survival. Med Hypotheses. 2021 Jan;146:110406. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110406.

14. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004 Jun;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.

15. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, et al. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020 Aug 1;319(2):L211-L217. doi: 10.1152/ajplung.00199.2020.

16. Hashemi SMA, Thijssen M, Hosseini SY, et al. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. Arch Virol. 2021 Aug;166(8):2089-2108. doi: 10.1007/s00705-021-05070-6.

17. Hancock JT, Rouse RC, Stone E, Greenhough A. Interacting Proteins, Polymorphisms and the Susceptibility of Animals to SARS-CoV-2. Animals (Basel). 2021 Mar 12;11(3):797. doi: 10.3390/ani11030797.

18. Jobe A, Vijayan R. Characterization of peptide binding to the SARS-CoV-2 host factor neuropilin. Heliyon. 2021 Oct;7(10):e08251. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08251.

19. Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. Lancet. 2020 Jul 18;396(10245):166. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31525-7.

20. Klaewkla M, Charoenwongpaiboon T, Mahalapbutr P. Molecular basis of the new COVID-19 target neuropilin-1 in complex with SARS-CoV-2 S1 C-end rule peptide and small-molecule antagonists. J Mol Liq. 2021 Aug 1;335:116537. doi: 10.1016/j.molliq.2021.116537.

21. Li ZL, Buck M. Neuropilin-1 assists SARS-CoV-2 infection by stimulating the separation of spike protein domains S1 and S2. bioRxiv [Preprint]. 2021 Jan 19:2021.01.06.425627. doi: 10.1101/2021.01.06.425627. Update in: Biophys J. 2021 Jul 20;120(14):2828-2837.

22. Lyu Z, Jin H, Yan Z, et al. Effects of NRP1 on angiogenesis and vascular maturity in endothelial cells are dependent on the expression of SEMA4D. Int J Mol Med. 2020 Oct;46(4):1321-1334. doi: 10.3892/ijmm.2020.4692.

23. Lorés-Motta L, van Asten F, Muether PS, et al. A genetic variant in NRP1 is associated with worse response to ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration. Pharmacogenet Genomics. 2016 Jan;26(1):20-7. doi: 10.1097/FPC.0000000000000180.

24. Moutal A, Martin LF, Boinon L, et al. SARS-CoV-2 spike protein co-opts VEGF-A/neuropilin-1 receptor signaling to induce analgesia. Pain. 2021 Jan;162(1):243-252. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002097.

25. Mayi BS, Leibowitz JA, Woods AT, et al. The role of Neuropilin-1 in COVID-19. PLoS Pathog. 2021 Jan 4;17(1):e1009153. doi: 10.1371/journal.ppat.1009153.

26. Men M, Chen DN, Li JD, et al. Analysis of PLXNA1, NRP1, and NRP2 variants in a cohort of patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism. Mol Genet Genomic Med. 2021 Nov;9(11):e1816. doi: 10.1002/mgg3.1816.

27. Nakamura F, Tanaka M, et al. Neuropilin-1 extracellular domains mediate semaphorin D/III-induced growth cone collapse. Neuron. 1998 Nov;21(5):1093-100. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80626-1.

28. Parker MW, Xu P, Li X, Vander Kooi CW. Structural basis for selective vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) binding to neuropilin-1. J Biol Chem. 2012 Mar 30;287(14):11082-9. doi: 10.1074/jbc.M111.331140.

29. Pollock CE, Sutherland HG, Maher BH, et al. The NRP1 migraine risk variant shows evidence of association with menstrual migraine. J Headache Pain. 2018 Apr 18;19(1):31. doi: 10.1186/s10194-018-0857-z.

30. Pellet-Many C, Frankel P, et al. Neuropilins: structure, function and role in disease. Biochem J. 2008 Apr 15;411(2):211-26. doi: 10.1042/BJ20071639.

31. Siri M, Dastghaib S, Zamani M, et al. Autophagy, unfolded protein response, and neuropilin-1 cross-talk in SARS-CoV-2 infection: what can be learned from other coronaviruses. Int J Mol Sci. 2021 Jun 1;22(11):5992. doi: 10.3390/ijms22115992.

32. Sun B, Wu XY, Nie M. [SARS-CoV-2 damages male fertility: How and why]. Zhonghua Nan Ke Xue. 2021 Aug;27(8):738-741. Chinese. PMID: 34914248.

33. Vander Kooi CW, Jusino MA, Perman B, et al. Structural basis for ligand and heparin binding to neuropilin B domains. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Apr 10;104(15):6152-7. doi: 10.1073/pnas.0700043104.

34. Xu J, Qi L, Chi X, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). Biol Reprod. 2006 Feb;74(2):410-6. doi: 10.1095/biolreprod.105.044776.

35. Zhao Y, Zhu R, Xiao T, Liu X. Genetic variants in migraine: a field synopsis and systematic re-analysis of meta-analyses. J Headache Pain. 2020 Feb 11;21(1):13. doi: 10.1186/s10194-020-01087-5.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.27

УДК 616-006.6:612.111.6

И.В.Кононова, С.Н.Мамаева, В.А.Алексеев

ОБНАРУЖЕНИЕ ГЕНОВ БЕТА-ГЛОБИНА В ЭРИТРОЦИТАРНОЙ ФРАКЦИИ У ПАЦИЕНТКИ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Представлены результаты детекции, проведенной с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ), фрагментов ДНК, кодирующих бета-глобин человека и белок L1 вируса папилломы человека, в образцах плазмы и эритроцитов у пациентки с раком шейки матки. Амплификация фрагмента ДНК, кодирующего бета-глобин человека, была обнаружена только в образце эритроцитов, что косвенно может свидетельствовать о наличии внеклеточной ДНК. Результаты ПЦР-РВ на наличие фрагмента ДНК, кодирующего L1 ВПЧ, были отрицательными, что не позволило подтвердить принадлежность выделенной ДНК к опухолевой. Происхождение идентифицированного в эритроцитарной фракции фрагмента ДНК, кодирующего бета-глобин человека, требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: опухолевая ДНК, внеклеточные везикулы, нейтрофильные внеклеточные ловушки.

The results of detection of DNA fragments encoding human beta-globin and human papillomavirus L1 protein in plasma and erythrocyte samples from a cervical cancer patient using real-time polymerase chain reaction (qPCR) are presented. Amplification of a DNA fragment encoding human beta-globin was found only in a sample of erythrocytes, which may indirectly indicate the presence of extracellular DNA. The results of qPCR for the presence of a DNA fragment encoding HPV L1 were negative, which did not allow us to confirm that the isolated DNA belonged to the tumor DNA. The origin of the identified in the erythrocyte fraction DNA fragment encoding human beta-globin requires further research.

Keywords: tumor DNA, extracellular vesicles, neutrophil extracellular traps.

Бета-глобин является субъединицей гемоглобина - железосодержащего металлопротеина. У млекопитающих гемоглобин в самом большом количестве содержится в эритроцитах, его основная функция заключается в транспортировке кислорода из легких в различные ткани организма. Гемоглобин также взаимодействует с другими газами, такими как диоксид углерода, оксид углерода и оксид азота. Гемоглобин - тетрамер, состоящий кроме двух цепей бета-глобина также из двух цепей альфа-глобина. К каждой из этих цепей присоединен гем, и таким образом каждая цепь может транспортировать кислород. Помимо эритроидных клеток гемоглобин экспрессируется и неэритроидными клетками, такими как эпителиальные клетки, в том числе эпителиальными клетками шейки матки [19].

Установлено, что в нормальных клетках цервикальной и вагинальной слизистой альфа-глобин и бета-глобин могут действовать как эндогенные антимикробные защитные белки против инфекции [14]. Гемоглобин и мРНК обнаруживаются также в клеточных линиях карциномы шейки матки человека (SiHa и CaSki), и экспрессия генов альфа-глобина и бета-глобина в них значительно выше, чем в нормальных клетках шейки матки [4]. Экспрессия этих генов улучшает жизнеспособность опухолевых клеток, подавляя окислительный стресс [15].

Альфа-глобин и бета-глобин кодируются генами, расположенными на хромосомах 16 и 11 соответственно. Кластер генов бета-глобина упакован в неактивный гетерохроматин в неэритроидных клетках, тогда как гены альфа-глобина встроены в открытые конформации хроматина во всех типах клеток [18]. Транскрипционно-неактивный гетерохроматин играет жизненно важную роль в поддержании стабильной структуры специализированных хромосомных областей с повторяющейся ДНК, потеря целостности в этих участках хромосом может способствовать развитию рака [13].

ДНК, в том числе геномная, обнаруживается во фракциях крови, очищенных от клеток, – в плазме и сыворотке. Как нормальные, так и опухолевые клетки высвобождают ДНК в циркуляторное русло, но у больных раком она присутствует в повышенном количестве [25]. Предполагается, что детекция опухолевой ДНК в крови может значительно улучшить выявление опухоли на ранней стадии, определить ее прогрессирование и прогноз, а также помочь в таргетной терапии [5]. Детекцию опухолевой ДНК осуществляют в основном в плазме крови, но сложность определения связана с ее низкой концентрацией в этой фракции [24].

Геномную человеческую ДНК обнаруживают также и в эритроцитарной фракции крови, причем даже спустя 25 лет ее хранения [16]. Геномная ДНК – как человеческая, так и инфекционной природы, может быть связана с поверхностью эритроцитов посредством рецепторов, так как известно, что эритроциты на своей поверхности экспрессируют рецепторы, которые, во всяком случае, *in vitro* связывают ДНК бактерий и митохондрий [10].

Полагая, что при раке шейки матки (РШМ) геномная ДНК содержится в крови в повышенном количестве, а наличие в ее составе генов бета-глобина может быть индикатором онкогенеза, была поставлена **цель** – выделить у пациентки с РШМ ДНК из фракций крови, в которых отсутствуют ядерные клетки – из плазмы и эритроцитарной фракции, а также осуществить детекцию фрагмента ДНК, кодирующего бета-глобин человека. Для того, чтобы определить, пусть и косвенно, принадлежность выделенной ДНК к опухолевой, было решено осуществить также детекцию фрагмента ДНК, кодирующего белок L1 вируса папилломы человека (ВПЧ), так как считается, что при РШМ циркулирующая внеклеточная ДНК, в составе которой имеется геном ВПЧ, происходит из опухолевых клеток [6].

Материал и методы исследования. Исследование было одобрено местным комитетом по биомедицинской этике Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (протокол № 13 от 4 апреля 2018 г., решение № 2). Материалом исследования послужила венозная кровь, взятая у пациентки Б., жительницы Якутии, с впервые выявленным РШМ, давшей письменное информирован-

КОНОНОВА Ирина Васильевна – к.м.н., в.н.с. ЯНЦ комплексных медицин. проблем, irinakon.07@mail.ru, SPIN-код: 3282-7170, ORCID: 0000-0002-9243-6623; **МАМАЕВА Саргылана Николаевна** – к.ф.-м.н., зав. кафедрой Физ.-технич. ин-та СВФУ им. М.К. Аммосова; **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с. ЯНЦ КМП.

ное согласие на проведение исследования. Кровь взята путем венепункции в вакуумный контейнер для забора крови с K3-EDTA, приготовлены 4 вида биологических образцов: плазма (образец 1), взвесь отмытых в фосфатном буфере эритроцитов (образец 2) и взвесь обработанных трипсином и затем отмытых также в фосфатном буфере эритроцитов (образец 3). Образец 3 служил контролем отсутствия во взвеси эритроцитов примеси клеток, содержащих ядра. К тому же обработка эритроцитов трипсином была нужна для подтверждения присутствия искомых фрагментов ДНК на поверхности эритроцитов – так как известно, что трипсин протеолитически разрушает рецепторы клеточной поверхности [27]. Осадок фосфатного буфера (образец 4), который использовался для отмывки эритроцитов, обработанных трипсином, также был взят в работу для детекции ДНК.

Для разделения крови на фракции ее центрифугировали при 1600 об/мин в течение 10 мин. Затем после сбора и удаления мононуклеарного слоя были выделены образцы плазмы и эритроцитарная фракция. Эритроцитарную фракцию трижды отмывали фосфатным буфером для получения эритроцитарной взвеси. В часть эритроцитарной взвеси добавили в соотношении 1:1 трипсин - 0,25%-ный раствор, и инкубировали при температуре 37°C в течение 10 мин, после инкубации центрифугировали для получения осадка эритроцитов; затем эритроциты трижды отмыли фосфатным буфером.

Все образцы до выделения ДНК и проведения ПЦР-РВ хранились в морозильнике при температуре -20°C.

Выделение ДНК осуществлялось фенол-хлороформным способом. Концентрацию и качество выделенной ДНК определяли спектрофотометрически с помощью прибора NanoPhotometer Pearl («Implen»).

ПЦР-РВ проводилась на амплификаторе CFX96 («Biorad») с использованием готовой реакционной смеси qPCRmix-HS SYBR+LowROX («Evrogen»).

Для детекции фрагментов ДНК, кодирующих бета-глобин человека, использовались праймеры PC03/04 (5'-ACACAACTGTGTTCACTAGC-3'/5'-CAACTTCATCCACGTTCACC-3').

Для детекции фрагментов ДНК, кодирующих белок L1 ВПЧ, использовались праймеры MY09/11 (5'-CGTCCMARRGGAWACTGATC-3'/5'-GCMCAGGGWCATAAYAATGG-3').

Длину ампликонов определяли электрофоретически в агарозном геле.

Результаты и обсуждение. Основные результаты, полученные в ходе проведения настоящего исследования, представлены в таблице.

ДНК была выделена из трех образцов – из плазмы, взвеси отмытых эритроцитов и эритроцитов, обработанных трипсином, и ее концентрация во всех перечисленных образцах превысила верхнюю границу чувствительности спектрофотометра - 18750 нг/мкл. В четвертом образце - осадке фосфатного буфера, который использовался для отмывки эритроцитов, обработанных трипсином, ДНК выделить не удалось.

Исследование образца 1. Проведенная ПЦР-РВ с праймерами PC03/04 и MY09/11 для ДНК, выделенной из плазмы, показала отсутствие фрагмента, кодирующего бета-глобин человека, и сомнительный результат для фрагмента, кодирующего белок L1 ВПЧ (рис.1). Электрофорез подтвердил отсутствие продуктов амплификации фрагмента ДНК, кодирующего бета-глобин человека, и также показал отсутствие продуктов амплификации фрагмента ДНК, кодирующего белок L1 ВПЧ.

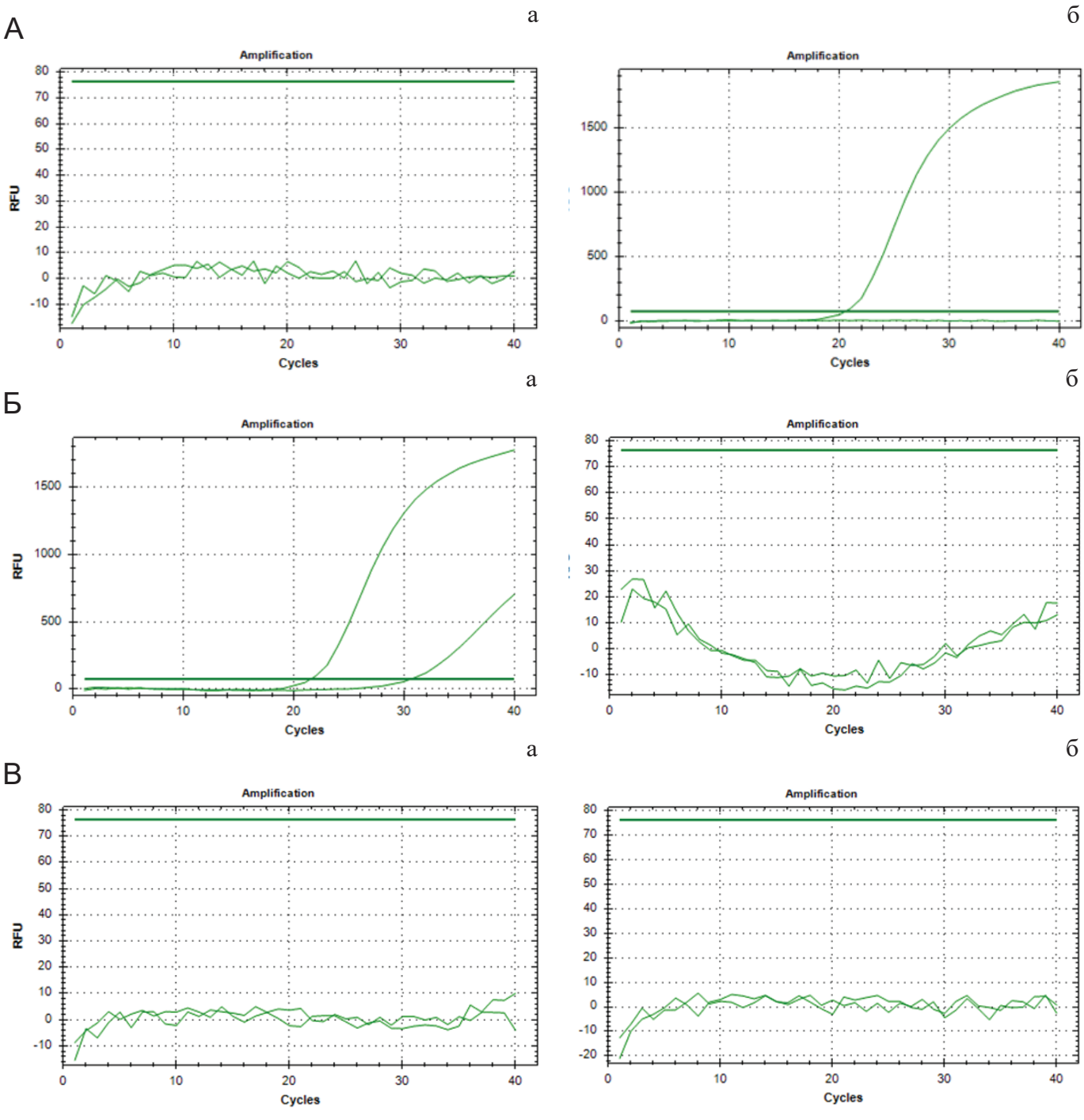
Исследование образца 2. ПЦР-РВ с ДНК, выделенной из образца взвеси эритроцитов, выявила наличие фрагмента, кодирующего бета-глобин человека, и отсутствие фрагмента, кодирующего белок L1 ВПЧ (рис.2). Электрофорез подтвердил наличие продуктов амплификации для фрагмента ДНК, кодирующего бета-глобин человека, и отсутствие продуктов амплификации для фрагмента ДНК, кодирующего белок L1 ВПЧ.

Исследование образца 3. Что касается ДНК, выделенной из взвеси эритроцитов, обработанных трипсином, ПЦР-РВ не выявила наличия в ней фрагментов, кодирующих бета-глобин человека и белок L1 ВПЧ (рис.3). Проведенный гель-электрофорез показал согласованность с этими результатами – показал отсутствие продуктов амплификации для обоих фрагментов ДНК.

Таким образом, у пациентки Б. была обнаружена ДНК во фракциях крови, в которых отсутствуют клетки, содержащие ядра, – в плазме и эритроцитах. ДНК, содержащая фрагмент, кодирующий бета-глобин человека, обнаружена только в эритроцитарной фракции крови. Присутствие этой ДНК в эритроцитарной фракции не может быть объяснено некачественным выделением эритроцитов, то есть наличием в эритроцитарной фракции клеток,

Основные результаты, полученные в ходе проведения экспериментального исследования

	Образец 1 (плазма)	Образец 2 (взвесь эритроцитов)	Образец 3 (контроль - взвесь эритроцитов, обработанных трипсином)	Образец 4 (осадок фосфатного буфера)
Выделение ДНК	(+)	(+)	(+)	(-)
Для фрагмента ДНК, кодирующего бета-глобин человека				
Амплификация фрагмента гена бета-глобина человека методом ПЦР-РВ	(-)	(+)	(-)	Не проводилась
Верификация амплификации с помощью гель-электрофореза	(-)	(+)	(-)	Не проводилась
Вывод	**Фрагмент ДНК, кодирующий бета-глобин человека, обнаружен в эритроцитарной фракции**			
Для фрагмента ДНК, кодирующего белок L1 ВПЧ				
Амплификация фрагмента гена L1 вируса папилломы человека методом ПЦР-РВ	(+/-) сомнительный	(-)	(-)	Не проводилась
Верификация амплификации с помощью гель-электрофореза	(-)	(-)	(-)	Не проводилась
Вывод	**Фрагмент ДНК, кодирующий белок L1 ВПЧ, не обнаружен ни в одной фракции**			



Накопление флуоресцентного сигнала амплификации фрагментов ДНК, выделенной: А - из плазмы, Б - из взвеси эритроцитов, В - из взвеси эритроцитов, обработанных трипсином; амплификация фрагмента ДНК, кодирующего а - бета-глобин человека, б - белок L1 ВПЧ

содержащих ядра, – ретикулоцитов и лейкоцитов, так как детекции ДНК, содержащей фрагмент, кодирующий бета-глобин человека, после обработки эритроцитов трипсином не произошло. Это также говорит о том, что, скорее всего, эта ДНК связана с поверхностью эритроцитов посредством рецепторов, так как трипсин способен протеолитически разрушать рецепторные связи. Отсутствие в эритроцитарной фракции фрагментов ДНК, кодирующих L1 ВПЧ, снижает вероятность происхождения ДНК из опухолевых клеток шейки матки, хотя, конечно, это утверждение неочевидно. Возможно, выделенная ДНК принадлежит нейтрофильным внеклеточным ловушкам (neutrophil extracellular trap, NET), которым отводится уникальная роль в онкогенезе [12, 26]. И, возможно, именно в эритроцитарной фракции нейтрофильные внеклеточные ловушки можно определять раньше, чем в плазме и сыворотке. В текущее время исследователями показано, что в плазме и сыворотке уровни нейтрофильных внеклеточных ловушек коррелируют с прогрессированием рака – колоректального [21], молочной железы [20] и желудка [9]. Также возможным источником выделения ДНК, содержащей фрагмент, кодирующий бета-глобин человека, могут быть и эндогенные внеклеточные частицы, которые были визуализированы на поверхности эри-

троцитов [1], в том числе у пациенток с РШМ [28]. Установлено, например, что при раке поджелудочной железы эндогенные внеклеточные частицы, такие как, например, сывороточные экзосомы, содержат человеческую геномную ДНК [11].

Вопросом является происхождение ДНК, не содержащей искомых фрагментов, выделенной из плазмы и взвеси эритроцитов, обработанной трипсином. Не исключается, что ДНК, выделенная из плазмы, может быть инфекционного происхождения, так как у пациенток с РШМ часто встречаются положительные молекулярно-генетические тесты на присутствие других инфекций, например, передаваемых половым путем [2, 3, 7]. В цервикальном соскобе даже при отрицательных результатах детекции ДНК ВПЧ результаты тестов на ДНК герпесвирусов могут быть положительными [23], а ДНК герпесвирусов обнаруживается и в плазме [8].

Не исключается инфекционное происхождение и ДНК, выделенной из взвеси эритроцитов, обработанных трипсином. Возможно, ее обнаружение в этом образце указывает на присутствие на поверхности эритроцитов ДНК-содержащих иммунных комплексов. Установлено, что трипсин разрушает не все рецепторные связи, например, поверхностные клеточные рецепторы к IgG устойчивы к его воздействию [17], вероятно из-за того, что все-таки протеолитическая активность трипсина специфична [22].

Заключение. У пациентки с РШМ геномная ДНК была выделена и обнаружена в значительном количестве в плазме и эритроцитарной фракции, в том числе и после ее обработки трипсином. ДНК, содержащая фрагмент, кодирующий бета-глобин человека, при отсутствии ее детекции в плазме, была обнаружена в эритроцитарной фракции, вероятно в связанном состоянии с поверхностью эритроцитов посредством рецепторов. Вопрос принадлежности выделенной ДНК к опухолевой является дискуссионным, тем более что фрагмент ДНК, кодирующий белок L1 ВПЧ, ни в одной из фракций обнаружен не был. Происхождение выделенной ДНК должно быть изучено в будущем.

Литература

1. Исследование эритроцитов пациентки с хроническим мезангиопролиферативным гломерулонефритом методом сканирующей электронной микроскопии / С.Н. Мамаева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – doi: 10.17513/spno.29910. - URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=29910.

The study of erythrocytes of the patient with chronic mesangial proliferative glomerulonephritis by scanning electron microscopy / S.N. Mamaeva [et al.] // Modern problems of Science and education. - 2020. – No. 3. – doi: 10.17513/spno.29910. - URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=29910

2. Abebe M. Prevalence of sexually transmitted infections among cervical cancer suspected women at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, North-west Ethiopia / M. Abebe, S. Eshetie, B. Tessema. BMC Infectious Diseases. – 2021. – No. 21. - https://doi.org/10.1186/s12879-021-06074-y

3. Association of sexually transmitted infections and human papillomavirus co-infection with abnormal cervical cytology among women in Saudi Arabia / H.J. Alotaibi [et al.] // Saudi Journal of Biological Sciences. – 2020. – No. 27(6). – P. 1587-1595. - doi: https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.03.021.

4. Characterization of adult α- and β-globin elevated by hydrogen peroxide in cervical cancer cells that play a cytoprotective role against oxidative insults / X . Li [et al.] // PLoS One. – 2013. – No. 8(1). - doi: 10.1371/journal.pone.0054342.

5. Cheng F., Su L., Qian C. Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer / F. Cheng, L. Su, C. Qian // Oncotarget. – 2016. – No. 7(30). – P. 48832-48841. - doi: 10.18632/oncotarget.9453.

6. Circulating HPV cDNA in the blood as a reliable biomarker for cervical cancer: A meta-analysis / Y. Gu [et al.] // PLoS One. - 2020. – No. 15 (2). - doi: 10.1371/journal.pone.0224001.

7. Co-infection of human papillomavirus and other sexually transmitted bacteria in cervical cancer patients in the Philippines / O. A. Tantengco [et al.] // Gynecologic Oncology Report. – 2022. – No. 40. - doi: 10.1016/j.gore.2022.100943

8. Detection of herpes simplex virus DNA in plasma of patients with primary but not with recurrent infection: implications for transfusion medicine? / D. Juhl // Transfusion Medicine. – 2010. – No. 20. - P. 38-47. - doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2009.00951.x

9. Diagnostic, therapeutic predictive, and prognostic value of neutrophil extracellular traps in patients with gastric adenocarcinoma / Y. Zhang [et al.] // Frontier Oncology. - 2020. – No. 10. – doi: https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01036.

10. DNA binding to TLR9 expressed by red blood cells promotes innate immune activation and anemia/ L. K. M. Lam [et al.] // Science Translational Medicine. – 2021. – No. 13(616). - doi: 10.1126/scitranslmed.abj1008.

11. DNA in extracellular vesicles: from evolution to its current application in health and disease / J. Ghanam [et al.] // Cell and Bioscience. - 2022. – No. 12. - Article number: 37. - https://doi.org/10.1186/s13578-022-00771-0

12. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25 / L. Yang [et al.] // Nature. – 2020. – No. 583. - P. 133–138. - doi: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2394-6.

13. Duggan N. M., Tang Z. I. The Formation of Heterochromatin / N. M. Duggan, Z. I. Tang // Nature Education. – 2010. No. 3(9). – URL: https://www.nature.com/scitable/topicpage/the-formation-of-heterochromatin-and-rna-interference-14169031/ (Дата доступа 18 июля 2022 г.).

14. Expression of hemoglobin-α and β subunits in human vaginal epithelial cells and their functional significance / D. Saha [et al.] // PLoS One. – 2017. – No. 12(2). – doi: 10.1371/journal.pone.0171084.

15. Expression of β-globin by cancer cells promotes cell survival during blood-borne dissemination / Y. Zheng [et al.] // Nature Communications. – 2017. - No. 8. - doi: 10.1038/ncomms14344.

16. Extraction of DNA from Frozen Red Blood Cells / A.V. Buchanan [et al.] // Human Biology. – 1993. – No. 65(4). - P. 647–654. - doi: http://www.jstor.org/stable/41465130.

17. Fc-receptors for IgG and IgM immunoglobulins on human T lymphocytes: mode of re-expression after proteolysis or interaction with immune complexes / M. C. Mingari [et al.] // Journal of Immunology. – 1978. - No. 121(2). - P. 767-70.

18. Hardison R. Hemoglobins from bacteria to man: evolution of different patterns of gene expression / R. Hardison // Journal of Experimental Biology. – 1998. – No. 201(Pt 8). – P.1099-1117. - doi: 10.1242/jeb.201.8.1099.

19. Hemoglobin expression in nonerythroid cells: novel or ubiquitous? / D. Saha [et al.] // International Journal of Inflammation. – 2014. – No. 2014. – ID 803237. - doi: 10.1155/2014/803237.

20. Neutrophil extracellular traps associate with clinical stages in breast cancer / M. M. Rivera-Franco [et al.] // Pathology & Oncology Research. – 2020. – No. 26(3). - P. 1781–1785. - doi: https://doi.org/10.1007/s12253-019-00763-5.

21. Neutrophil extracellular traps drive mitochondrial homeostasis in tumors to augment growth / H.O. Yazdani [et al.] // Cancer Research. – 2019. – No. 79(21). – P. 5626–5639. - doi: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0800

22. Olsen J.V. Trypsin Cleaves Exclusively C-terminal to Arginine and Lysine Residues / J. V. Olsen, S.-E. Ong, M. Mann // Technology. - 2004. – No. 3(6). – P. 608-614. - doi: https://doi.org/10.1074/mcp.T400003-MCP200

23. Prevalence of active infection by herpes simplex virus type 2 in patients with high-risk human papillomavirus infection: A cross-sectional study / M. Bahena-Román [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2020. – No. 92(8). - P. 1246-1252. - doi: 10.1002/jmv.25668.

24. Simple and Low-Cost Sampling of Cell-Free Nucleic Acids from Blood Plasma for Rapid and Sensitive Detection of Circulating Tumor DNA / C.E. Jin [et al.] // Advanced Science. – 2018. – No. 5. - doi: https://doi.org/10.1002/advs.201800614

25. Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood / G. D. Sorenson [et al.] // Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention. – 1994. - № 3(1). P. 67-71.

26. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Tumor Progression and Metastasis / M.T. Masucci [et al.] // Frontier Immunology. – 2020. – No. 11. - doi: 10.3389/fimmu.2020.01749

27. Trypsin-induced proteome alteration during cell subculture in mammalian cells / H.L. Huang [et al.] // Journal of Biomedical Science. – 2010. – No. 17. - doi: https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-36

28. Using Scanning Electron Microscopy and Atomic Force Microscopy to Study the Formation of Nanoparticles on Red Blood Cell Surface in Cervical Cancer Patients / S.N. Mamaeva [et al.] // International Journal of Biomedicine. – 2020. – No. 10(1). - P. 70-75. - doi: 10.21103/Article10(1)_OA12.

С.К. Кононова

ВОПРОСЫ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ В ОБЛАСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.28

УДК 612.6.05(571.56)

Обсуждаются вопросы трансляционной медицины в области внедрения результатов молекулярно-генетических исследований в практическую медицину Якутии. Отмечается процесс поэтапного внедрения ее основных направлений: «Открытие», «Популяционные исследования», «ДНК-диагностика», «Биоэтические исследования», «Государственные программы профилактики наследственных болезней». Использование новых технологий подняло здравоохранение Республики Саха (Якутия) на качественно новый уровень, но в то же время принесло множество трудноразрешимых проблем этического, правового и информационного характера. Необходимо поднимать вопрос о важности принятия государственных программ по профилактике и лечению наследственных заболеваний в Республике Саха (Якутия).

Ключевые слова: трансляционная медицина, молекулярная генетика, ДНК-диагностика, биоэтика.

The issues of translational medicine in the field of implementation of the results of molecular genetic studies in the practical medicine of Yakutia are discussed. The process of phased introduction of its main directions is noted: "Discovery", "Population research", "DNA diagnostics", "Bioethical research", "State programs for the prevention of hereditary diseases". The use of new technologies has raised the health care of the Republic of Sakha (Yakutia) to a qualitatively new level, but at the same time brought a lot of intractable ethical, legal and informational problems. It is necessary to raise the issue of the importance of adopting state programs for the prevention and treatment of hereditary diseases in the Republic of Sakha (Yakutia).

Keywords: translational medicine, molecular genetics, DNA diagnostics, bioethics.

Введение. Понятие трансляционной медицины (ТМ) подразумевает внедрение новейших достижений фундаментальной науки и биотехнологий в клиническую практику. Во многих случаях это связано с применением современных методов в области геномики, генной терапии и транскриптомики, биоинформатики и протеомики, внедрением биобанков и хранилищ больших баз клинических данных. Таким образом, происходит интеграция между исследователями, клиницистами и поставщиками медицинских услуг. В то же время происходит усовершенствование «старых» моделей оказания медицинской помощи в таких областях, как онкология, хирургия, терапия, акушерство и гинекология, педиатрия и др. Пациент получает стандартную или экспериментальную терапию, стираются границы между экспериментом и лечением [9,10, 28,32].

Особенно важные и прорывные открытия произошли в области молекулярной генетики и молекулярной медицины, причем исследования уже касаются тонких регуляторных механизмов генов, например: изучение влияния вариации числа копий участков ДНК и метилирование регуляторных участков генов; поиск подходов к выявлению новых регуляторов и механизмов в клеточной ядерной организации, регуляции транскрипции генов, пространственно-временном развитии и сборке генома [29, 35,36].

Несмотря на впечатляющие открытия последних лет, специалисты отмечают ряд значительных проблем и разочарований от ожиданий трансляционной медицины. Основные из них это скорость внедрения научных достижений в клиническую практику, биоэтические проблемы и необходимость значительной финансовой поддержки не только исследований, но и процесса эффективного применения достижений науки системой здравоохранения государств и, в конечном итоге, улучшения жизни и здоровья пациента. В исследовании J.P. Ioannidis и соавт. [18] проведен анализ публикаций фундаментальных работ в ведущих журналах («Science», «Nature», «Cell», «Journal of Biological Chemistry», «Journal of Experimental Medicine» и «Journal of Clinical Investigation») с 1979 по 1983 г. Он показал, что по крайней мере в 101 статье были даны четкие обещания клинического применения результатов, однако только через 20 лет 5 из заявленных опубликованных результатов были лицензированы. Авторы также делают выводы, что разработка более простых, практичных и безопасных вмешательств может быть такой же важной целью для трансляционных исследований, а мотив получения прибыли вряд ли будет достаточным для продвижения биомедицинских исследований к подлинному прогрессу [13,18].

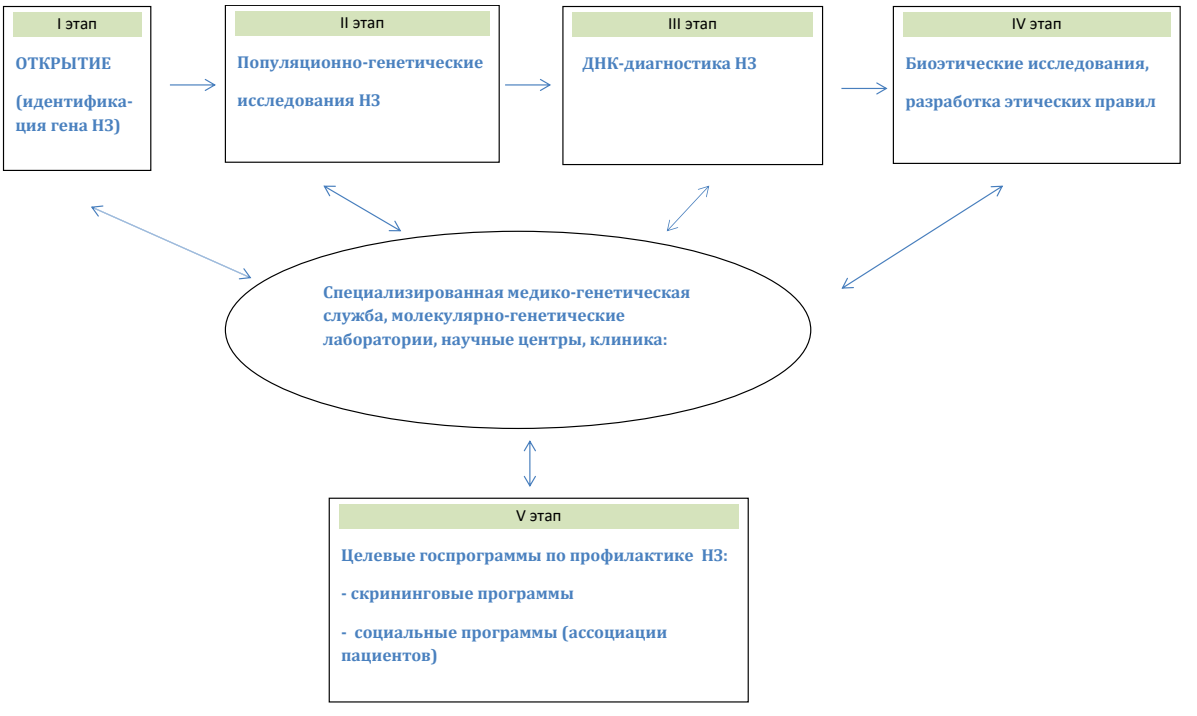
Целью нашей статьи является обсуждение проблем развития трансляционной медицины в области внедрения результатов молекулярно-генетических исследований в практическую медицину Якутии.

Рассмотрим предлагаемую нами схему трансляционной медицины в области исследования наследственных заболеваний (НЗ) и опишем некоторые аспекты практической реализации ее этапов в Якутии (рисунок).

I. Первый этап трансляционной медицины – «Открытие». Например, открытие мутации гена, ответственного за развитие заболевания или полиморфизмов участков генома, отвечающих за высокий риск развития болезни. Клиническое и трансляционное открытие превращает расшифровку последовательности, структуры и функции ДНК в клиническое применение для прогнозирования и диагностики специфических симптомов заболеваний человека.

Молекулярно-генетические исследования в Якутии начались в 1993 г. в рамках реализации международной научной программы по изучению вилюйского энцефаломиелита и спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа (СЦА1), наиболее распространенного аутосомно-доминантного заболевания в якутской популяции [20]. Это было первое открытие в области молекулярной генетики, и вполне закономерно СЦА1 стало наиболее изученной наследственной патологией и первой внедренной геномной технологией в клиническую практику [2]. В течение последующих 20 лет отмечен ряд исследований по обнаружению генов,

КОНОНОВА Сардана Кононовна – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела ЯНЦ комплексных медицинских проблем, konsard@rambler.ru



Трансляция молекулярно-генетических исследований наследственных болезней в практическую медицину Якутии

являющихся причиной других частых наследственных заболеваний у якутов (таблица).

II. Второй этап ТМ молекулярных исследований включает изучение популяционных особенностей НЗ и частоты гетерозиготного носительства аутосомно-рецессивных заболеваний, что имеет большое значение для организации профилактических мероприятий в медицинской практике.

Как известно, для устоявшихся популяций характерны различия в суммарной отягощенности наследственными заболеваниями, сумма частоты аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных болезней может меняться от 1,5 до 3,5 на 1000 чел. Например, количество больных фенилкетонурией и муковисцидозом, частых заболеваний для европейской популяции, в Якутии значительно ниже [1,4]. Частота отдельных форм наследственных болезней в силу популяционных причин может варьировать сильнее в случаях этноспецифических болезней [3,6]. Такие заболевания в Якутии, как СЦА1, миотоническая дистрофия, 3М синдром и др. в десятки раз превышают мировую частоту распространения указанных НЗ. Накопление некоторых нозологий НЗ в Якутии произошло по популяционным причинам, основными из которых являются эффект основателя, дрейф генов и прохождение популяции через «бутылочное горлышко» из-за войн, эпидемий, голода [7,25].

III. Третьим этапом ТМ является разработка алгоритмов ДНК-диагностики НЗ на основе проведенных молекулярно-генетических исследований и внедрение ДНК-тестирования пациентов из отягощенных семей в практическую медицину. В настоящее время в Республике Саха (Якутия) для ДНК-диагностики доступно более 30 различных нозологий наследственных заболеваний.

Молекулярно-генетические методы (ДНК-диагностика) - это разнообразная группа методов, позволяющих выявить нарушения и/или вариации в структуре молекулы ДНК, вплоть до расшифровки ее нуклеотидной последовательности (секвенирование). Самыми простыми для исполнения в

Частые наследственные заболевания в якутской популяции

Наследственное заболевание	Распространенность в якутской популяции, на 100 тыс.	Ген (OMIM)	Частота гетерозиготного носительства, %	Ссылка на публикацию
*Спиноцеребеллярная атаксия 1 типа	38,6	*SCA1* (164400)	*Аутосомно-доминантное НЗ	[20]
3-М синдром	12,72	*CUL7* (273750)	3,0	[21]
Синдром низкорослости с колбочковой дисфункцией, атрофией зрительных нервов и пельгеровской аномалией лейкоцитов (SCOP)	9,95	*NAG* (614800)	1,0	[22]
Аутосомно-рецессивная глухота 1 А типа	16,2	*GJB2* (220290)	11,7	[11]
Мукополисахаридоз –плюс синдром	8,3	*VPS33A* (617303)	2,1	[19]
Врожденная катаракта	3,0	*FYCO1* (610019)	7,9	[12]

рутинной клинической практике являются прямые и косвенные (непрямые) методы ДНК-диагностики, основанные на поиске патологических мутаций, приводящих к заболеванию, или на анализе тесно сцепленных с патологическим геном полиморфных маркеров. Прямые методы ДНК-диагностики наиболее информативны, могут быть использованы для подтверждения клинического диагноза, для пресимптоматической и дифференциальной диагностики. В Республике Саха (Якутия) прямая ДНК-диагностика применяется для спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа, невральной амиотрофии Шарко-Мари-Тута типа 1А, миодистрофии Дюшена-Беккера, окулофарингеальной миодистрофии и др.; прямой метод с помощью ПЦР-ПДРФ применяется для ДНК-диагностики 3М-синдрома, аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа, врожденной аутосомно-рецессивной формы катаракты. Косвенная ДНК-диагностика по сцепленным с поврежденным геном маркерным аллелям проводится для таких наследственных заболеваний, как гемофилия А, В [2,11,12,19,21,22]

Основными проблемами применения в клинической практике ДНК-диагностики НЗ как рутинного анализа являются:

- уверенность в клиническом диагнозе и четкое обоснование молекулярно-генетической диагностики НЗ, так как поиск мутации без диагноза может превратиться в бесполезную процедуру с расходом дорогостоящих реактивов;

- доступность для анализа необходимых членов семьи. Для исследования, как правило, требуется генетический материал пробанда;

- повышение личной ответственности лиц, имеющих отношение к процессу молекулярно-генетической диагностики НЗ, отвечающих за достоверность результатов обследования, а также квалификация врача-лаборанта, осуществляющего собственно анализ.

IV. Трансляционная медицина предусматривает этап исследования биоэтических проблем молекулярно-генетической диагностики НЗ.

Различия в проявлении феногенотипических признаков НЗ обуславливают различия в медико-социальных последствиях НЗ. Решение этических вопросов осуществляется принятием законов и правил, касающихся использования генетической информации отдельного индивида/семьи. Например, пресимптоматическое тестирование на неизлечимое НЗ поднимает ряд этических и психосоциальных проблем, включая возможную дискриминацию носителей патологического гена, ухудшение качества жизни человека, получившего такую информацию и т.д. Наиболее острая из существующих проблем - возможность нанесения тяжелой эмоциональной травмы при позитивном результате ДНК-тестирования на доклинической стадии без психологической подготовки пациента. Это означает, что человек может быть обречен на неизлечимую болезнь, постепенно разрушающую его личность, приводящую к глубокой инвалидизации и неизбежной смерти через 10-15 лет от её начала [8]. В статьях описаны случаи аффективного поведения и суицидальных попыток в подобных ситуациях [15,33]. Например, Хорея Гентингтона (ХГ), так же как и СЦА1, относится к НЗ с динамическими мутациями и поздним началом манифестации клинических признаков. Исследования вопроса отношения пациентов к пресимптоматическому и пренатальному ДНК-тестированию Хореи Гентингтона показали невысокий процент (5-20%) желающих пройти такое обследование [23,24,34].

Не меньше спорных этических вопросов заключено в пренатальной диагностике (ПД) поздноманифестирующих заболеваний, таких как ХГ и СЦА1. Не существует единого мнения в отношении того, какое наследственное заболевание следует признать достаточно серьезным для ПД. Некоторые специалисты считают, что позднее начало развития болезни после долгого периода здоровой и полноценной жизни может позволить отнести состояние к несерьезным для решения о прерывании беременности плода с мутацией [14,26].

В системе здравоохранения Якутии пока остаются неразработанными организационные и биоэтические подходы к профилактике социально значимых наследственных заболеваний. Подходы к решению этических проблем в разных странах связаны с культурными и религиозными особенностями народов, существуют различия в регламентирующих документах организации медико-генетических служб. Обобщенный характер международных руководств по этическим проблемам медико-генетического консультирования требует конкретизации с учетом национальных особенностей [5].

Биоэтические проблемы, связанные с новейшими методами коррекции дефектов слуха широко разрабатываются зарубежными авторами. В частности, обсуждается дилемма о приемлемости современного метода кохлеарной имплантации (новое поколение слуховых аппаратов, имплантирующихся в раннем детском возрасте) при коррекции слуха. Основной биоэтической проблемой в этом случае является получение согласия обоих родителей, т.к. описаны случаи в семьях, когда оба родителя, являющиеся глухими, не желают, чтобы их ребенок имел возможность слышать. Данный факт многими исследователями связывается с хорошо развитой системой социального обеспечения и достаточно развитой системой общественных организаций для инвалидов по слуху в западных странах, которые не считают отсутствие слуха серьезным дефектом и готовы воспитывать глухого ребенка [16,17,30,31]. В России отношение лиц с нарушениями функции звуковосприятия к кохлеарной имплантации и ДНК-диагностике не изучено. Молекулярно-генетические исследования наследственных несиндромальных форм глухоты в России находятся в начальной стадии, не определены потребности населения в ДНК-тестировании. В Якутии при высокой частоте данного заболевания наблюдается разрыв между результатами научных разработок и их применением в практике из-за крайне низкой информированности населения о генетических технологиях [27].

При разработке этических аспектов ТМ для профилактики НЗ необходимо акцентирование следующих аспектов:

- поздноманифестирующий характер;

- витальный прогноз в зависимости от нозологии;

-способы внедрения генетического анализа и последствия применения ДНК-тестирования;

- восприятие населением применяемых генетических технологий;

- потребность отягощенных семей в пренатальной диагностике;

- этнические особенности в области изучаемой проблемы и т.д.

V. Пятым этапом ТМ является вовлеченность государства в процесс внедрения и применения научных достижений в практическую медицину для повышения качества оказываемой медицинской помощи населению с наибольшим охватом всех нуждающихся и справедливым распределением финансовых средств для улучшения здоровья и качества жизни пациентов. Как правило, это принятие государственных программ по профилактике заболеваний. Например, генетические скрининговые программы

осуществляются государственными программами с учетом потребностей популяций, нуждающихся в том или ином виде скрининга. Главной оценкой скрининга является эффективность предлагаемых методов профилактики и лечения наследственного заболевания.

Примером успешной реализации республиканской целевой программы «Развитие генодиагностики человека в Республике Саха (Якутия) на 2001-2005 годы», принятой Постановлением Правительства Республики Саха (Якутия) от 11 мая 2001 г. №277, является внедрение результатов молекулярно-генетических исследований и пренатальной диагностики НЗ в практическое здравоохранение РС (Я), а также расширение объемов комплексных профилактических мероприятий по диагностике наследственных заболеваний в целом. В ходе реализации данной программы была модернизирована материально-техническая база первой молекулярно-генетической лаборатории, в ведущих федеральных генетических центрах были подготовлены специалисты по молекулярной генетике для Республики Саха (Якутия).

Заключение. В Республике Саха (Якутия) в области исследований молекулярной генетики наследственных заболеваний получило развитие новое направление в науке - трансляционная медицина. Отмечается процесс поэтапного внедрения ее основных направлений: «Открытие», «Популяционные исследования», «ДНК-диагностика», «Биоэтические исследования», «Государственные программы профилактики наследственных заболеваний». Трансляция научных достижений в клиническую практику – это длительный процесс, как оказалось, в условиях региона Республики Саха (Якутия) он продлился примерно 20 лет. С одной стороны, использование новых технологий подняло здравоохранение Республики Саха (Якутия) на качественно новый уровень, с другой - принесло множество трудноразрешимых проблем этического, правового и информационного характера. Основными проблемами ТМ являются медико-социальные, организационные и финансовые вопросы. В сфере медико-социальных проблем выделяются биоэтические, так как при существующих различиях в клинических и социальных последствиях распространенных в Якутии наследственных заболеваний требуются дифференцированные подходы в разработке этических правил ДНК-тестирования и изучение общественного мнения о применяемых геномных технологиях. Организационные проблемы включают вопросы подготовки врачей-лаборантов для молекулярно-генетических лабораторий, оснащения лабораторий оборудованием и реактивами для генетических исследований. Экономические проблемы являются специфичными для нашей республики в связи с отдаленностью региона от центра, поэтому необходимо поднимать вопрос о важности принятия государственных программ по профилактике и лечению наследственных заболеваний в Республике Саха (Якутия).

Литература

1. Анализ мутаций гена *ФАГ* у больных фенилкетонурией в Краснодарском крае/ Матулевич С. А., Зинченко Л. В., Голихина Т. А. [и др.]// Медицинская генетика. - 2004. – Т. 3, №10. - С. 466-469.

Analysis of *PAH* gene mutations in patients with phenylketonuria in Krasnodar Krai / Matulevich S. A., Zinchenko L. V., Golikhina T. A. [et al.]// Medical genetics. -2004; 3(10): 466-469.

2. Внедрение молекулярно-генетических методов диагностики наследственных болезней в практическое здраво-охранение РС(Я) / С.А. Федорова, С.К. Кононова, А.Л. Сухомясова [и др.] // Вопросы формирования здоровья и патологии человека на Севере: факты, проблемы и перспективы: мат-лы науч.-практ. конф.- Якутск, 2002. - С.276-279.

Introduction of molecular genetic methods for the diagnosis of hereditary diseases in the practical healthcare of the RS (Ya) / S.A. Fedorova, S.K. Kononova, A.L. Sukhomyasova [et al.] // Questions of the formation of human health and pathology in the North: facts, problems and prospects: mater. nauch.-prakt. conf.- Yakutsk, 2002. - pp.276-279.

3. Генетическая структура и наследственные болезни чувашской популяции / Под ред. Гинтера Е.К. - Чебоксары: Изд. Дом «Пегас», 2006.- 232 с.

Genetic structure and hereditary diseases of the Chuvash population / Ed . Gintera E.K. - Cheboksary: Ed. House "Pegasus", 2006.- 232 p.

4. ДНК-диагностика и профилактика наследственной патологии в Республике Башкортостан/ под ред. проф. Э.К. Хуснутдиновой . - Уфа: Китап, 2005.- 204 с.

DNA diagnostics and prevention of hereditary pathology in the Republic of Bashkortostan/ edited by prof. E.K. Khusnutdinova . - Ufa: Kitap, 2005.- 204 p.

5. Ижевская В.Л. Медико-генетическое консультирование: этические принципы / В.Л. Ижевская //Медицинская генетика.-2003.-Т.2.-№8.-С.354-366.

Izhevskaya V.L. Medical and genetic counseling: ethical principles / V.L. Izhevskaya //Medical genetics.2003;2(8):354-366.

6. Пузырев В.П. Генетикоэпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири / Пузырев В.П., Назаренко Л.П. - Томск: STT, 2000. - 192 с.

Puzyrev V.P., Nazarenko L.P. Genetic and epidemiological study of hereditary pathology in Western Siberia. - Tomsk: STT, 2000. - 192 p

7. Федорова С.А. Генетические портреты народов Республики Саха (Якутия): анализ линий митохондриальной ДНК и Y-хромосомы/ С.А.Федорова. - Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2008. - 235 с.

Fedorova S.A. Genetic portraits of the peoples of the Republic of Sakha (Yakutia): Analysis of mitochondrial DNA and Y-chromosome lines/ S.A.Fedorova .- Yakutsk: Publishing house of the YANC SB RAS, 2008. - 235 p.

8. Этические проблемы медико-генетического консультирования на примере Хореи Гентингтона/ С.А.Клюшников, И.А.Иванова-Смоленская [и др.]// Российский медицинский журнал.- 2000.- №2.- С.32-36.

Ethical problems of medical and genetic counseling on the example of Huntington's Chorea/ S.A.Klyushnikov, I.A.Ivanova-Smolenskaya [et al.]// Russian Medical Journal.-2000;2. 32-36.

9. Abraham E, Marincola FM, Chen Z, Wang X. Clinical and translational medicine: Integrative and practical science. Clin Transl Med. 2012;1(1):1. doi: 10.1186/2001-1326-1-1.

10. Asiimwe R, Lam S, Leung S et al. From biobank and data silos into a data commons: convergence to support translational medicine. J Transl Med. 2021 Dec 4;19(1):493. doi: 10.1186/s12967-021-03147-z.

11. Barashkov NA, Dzhemileva LU, Fedorova SA, et al. 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. J Hum Genet. 2011;56(9):631-9. doi: 10.1038/jhg.2011.72.

12. Barashkov NA, Konovalov FA, Borisova TV,et al. Autosomal recessive cataract (CTRCT18) in the Yakut population isolate of Eastern Siberia: a novel founder variant in the FYCO1 gene. Eur J Hum Genet. 2021;29(6):965-976. doi: 10.1038/s41431-021-00833-w.

13. Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP: Translation of highly promising basic science research into clinical applications. Am J Med 2003;114:477-484.

14. Creighton S, Almqvist EW, MacGregor D. et al. Predictive, pre-natal and diagnostic genetic testing for Huntington's disease: the experience in Canada from 1987 to 2000 . Clin. Genet. 2003; 63(6):462–475.

15. Farrer L. Suicide and attempted suicide in Huntington□s disease: implication for preclinical testing of personal at risk.Am.J.Med.Genet.1986;.24:305-311.

16. Fellinger J, Holzinger D, Dobner U,et al. Mental distress and quality of life in a deaf population. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2005;40(9):737-42. doi: 10.1007/s00127-005-0936-8.

17. Fellinger J, Holzinger D, Dobner U,et al. An innovative and reliable way of measuring health-related quality of life and mental distress in the deaf community. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2005;40(3):245-50. doi: 10.1007/s00127-005-0862-9.

18. Ioannidis JP. Materializing research promises: opportunities, priorities and conflicts in translational medicine. J Transl Med. 2004;2(1):5. doi: 10.1186/1479-5876-2-5.

19. Kondo H, Maksimova N, Otomo T, et al. Mutation in *VPS33A* affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. Hum Mol Genet. 2017;26(1):173-183. doi: 10.1093/hmg/ddw377.

20. Lunkes A., Goldfarb L.G., Platonov F.A. et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA) in a Siberian Founder Population: assignment to the SCA1 locus. Experimental neurology.1994;126:310-312.

21. Maksimova N, Hara K, Miyashia A, et al. Clinical, molecular and histopathological features of short stature syndrome with novel *CUL7* mutation in Yakuts: new population isolate in Asia. J Med Genet. 2007;44(12):772-8. doi: 10.1136/jmg.2007.051979.

22. Maksimova N, Hara K, Nikolaeva I,et al. Neuroblastoma amplified sequence gene is associated with a novel short stature syndrome characterised by optic nerve atrophy and Pelger-Huët anomaly. J Med Genet. 2010 ;47(8):538-48. doi: 10.1136/jmg.2009.074815.

23. Markel DS, Young AB, Penney JB At-risk persons' attitudes toward presymptomatic and prenatal testing of Huntington disease in Michigan// Am J Med Genet. 1987;26(2):295-305

24. Mastromauro C, Myers RH, Berkman B. Attitudes toward presymptomatic testing in Huntington disease . Clinical Genetics. 2003; 63: 462

25. Puzyrev VP, Maksimova NR. Hereditary diseases among Yakuts. Genetika. 2008 ;44(10):1317-24.

26. Powledge T.M., Fletcher J.C. Guidelines for ethical, legal and social issues in prenatal diagnosis.N.Eng.J.Med.1987;300:168.

27. Solovyev AV, Dzhemileva LU, Posukh OL, et al. Opinions of hearing parents about the causes of hearing impairment of their children with biallelic *GJB2* mutations. J Community Genet. 2017;8(3):167-171. doi: 10.1007/s12687-017-0299-3.

28. Sonntag KC. Implementations of translational medicine. J Transl Med. 2005;3:33. doi: 10.1186/1479-5876-3-33.

29. Seisenberger S, Peat JR, Hore TA, Santos F, Dean W, Reik W. Reprogramming DNA methylation in the mammalian life cycle: building and breaking epigenetic barriers. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013;368(1609):20110330. doi: 10.1098/rstb.2011.0330.

30. Stebnicki J.A., Coeling H.V. The culture of the deaf. J Transcult Nurs. 1999; 10(4):350-7.

31. Smeijers AS, Ens-Dokkum MH, van den Bogaerde B, Oudesluys-Murphy AM. Clinical practice: The approach to the deaf or hard-of-hearing paediatric patient. Eur J Pediatr. 2011 ; 170(11):1359-63. doi: 10.1007/s00431-011-1530-6.

32. Wang DC, Wang X. Discovery in clinical and translational medicine. Clin Transl Med. 2021 ;11(10):e568. doi: 10.1002/ctm2.568.

33. Wahlin TB. R., Bäckman L. et al. High suicidal ideation in persons testing for Huntington's disease. Acta Neurologica Scandinavica. 2000;102 :150

34. Williams JK, Schutte DL, Evers CA, Forcucci C. Adults seeking presymptomatic gene testing for Huntington disease. Image J. Nurs. Sch. 1999; 31(2):109–114.

35. Yap EL, Greenberg ME. Activity-Regulated Transcription: Bridging the Gap between Neural Activity and Behavior. Neuron. 2018 ;100(2):330-348. doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.013.

36. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. Nat Rev Genet. 2015 ;16(3):172-83. doi: 10.1038/nrg3871.

С.С. Находкин, Н.А. Барашков, А.В. Казанцева, В.Г. Пшенникова, А.А. Никанорова, Э.К. Хуснутдинова, С.А. Федорова

СВЯЗЬ ЧЕРТ ЛИЧНОСТИ И ПЕРЕНЕСЕННОГО СТРЕССА С ФУНКЦИОНИРОВАНИЕМ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.29

УДК 577.2:612.018+159.91

Целью данного исследования является проверка гипотезы о том, что показатели личностных черт (нейротизм, экстраверсия/интроверсия) и перенесенные в детстве стрессовые ситуации могут быть связаны с реактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Нами были исследованы здоровые взрослые мужчины якутской этнической принадлежности в возрасте 18–25 лет. Обнаружено, что высокий нейротизм и интроверсия ассоциированы с более низким уровнем кортизола в крови. Перенесенные стрессовые ситуации положительно ассоциированы с показателями нейротизма, но значимой корреляции с уровнем адренокортикотропного гормона и сывороточного кортизола у молодых людей обнаружено не было.

Ключевые слова: черты личности, кортизол, адренокортикотропный гормон (АКТГ), ГГН-ось, нейротизм, экстраверсия/интроверсия, стрессовые ситуации в раннем возрасте, якуты.

The aim of this study is to test the hypothesis that personality traits (neuroticism, extraversion/introversion) and stressful life events in childhood could be related to HPA axis reactivity. We studied 121 healthy adult men of Yakut ethnicity aged 18–25 years. High neuroticism and introversion have been found to be associated with lower blood cortisol. Stressful life events have been positively associated with neuroticism, but we failed to detect a significant correlation with ACTH and serum cortisol levels in young people.

Keywords: personality traits, cortisol, adrenocorticotropin (ACTH), HPA-axis, neuroticism, extraversion, introversion, stressful events in childhood, Yakuts.

НАХОДКИН Сергей Сергеевич – н.с. НИЛМБ ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, sergnahod@mail.ru, ORCID 0000-0002-6917-5760; **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с. НИЛМБ ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. лаб. ЯНЦ КМП, barashkov2004@mail.ru, ORCID 0000-0002-6984-7934; **КАЗАНЦЕВА Анастасия Валерьевна** –- к.б.н., с.н.с. Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, БГУ, kazantsa@mail.ru, ORCID 0000-0002-3744-8058; **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с. НИЛМБ ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с. ЯНЦ КМП, pshennikovavera@mail.ru, ORCID 0000-0001-6866-9462; **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – м.н.с. ЯНЦ КМП, НИЛМБ ИЕН СВФУ им. М.К.Аммосова, nikanorova.alena@mail.ru, ORCID 0000-0002-7129- 6633; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., директор Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, зав. кафедрой БГУ, elzakh@mai.ru, ORCID 0000-0003-2987-3334; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., зав. НИЛМБ ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, sardaanafedorova@mail.ru, ORCID 0000-0002- 6952-3868.

Введение. Нейробиологическая реакция на стресс через изменение уровня кортизола координируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью (ГГН). Реактивность ГГН-оси представляет потенциальный маркер чувствительности для различных нервно-психических расстройств. На примере проспективных исследований людей, не страдающих депрессией, показано, что такая черта личности, как нейротизм, который можно охарактеризовать тенденцией к глубокому переживанию негативных эмоций, является фактором риска последующего развития депрессии [1, 19]. Более того, результаты поведенческих и молекулярно-генетических исследований показывают, что нейротизм и депрессия имеют общие генетические факторы риска [2, 6, 8, 29]. Однако до сих пор остается малоизученным вопрос, существует ли связь между показателями личностных черт (нейротизм, экстраверсия/интроверсия) и уровнем гормонов ГГН-оси. Результаты иссле-

дований, в которых предпринимались попытки выявить взаимосвязи между этими переменными, были противоречивыми [9, 12, 17, 20, 23, 24, 26 - 28].

Известно, что на функцию ГГН-оси влияет ряд факторов, в том числе стресс в раннем возрасте [5, 11, 14, 15, 31, 33], а также тревожные расстройства, но эти потенциальные факторы редко подвергались систематической оценке или контролю. Тем не менее, получены единичные свидетельства того, что стресс и травма в раннем возрасте могут быть связаны с гипокортизолемией и ослабленной реакцией кортизола на стресс [5, 14, 15, 33]. Стрессовые жизненные переживания, по-видимому, играют роль триггера в развитии депрессии, тревоги и психических расстройств [4, 18]. Исследования на животных и людях показывают, что раннее воздействие стресса может вызвать устойчивые изменения в функционировании ГГН-оси, которые отражают некоторые нейроэндокринные аномалии, обычно возникающие при депрессии и различных посттравматических стрессовых расстройствах [16, 31].

Целью данного исследования является проверка гипотезы о том, что показатели личностных черт (нейротизм, экстраверсия/интроверсия) и перенесенные в детстве стрессовые ситуации связаны с реактивностью ГГН-оси.

Материалы и методы исследования. Выборку исследования составил 121 условно здоровый мужчина молодого возраста (21,5±2,25 года) якутской национальности из Республики Саха (Якутия). Все индивиды были студентами и работниками вузов без наследственной отягощенности психическими заболеваниями. При формировании выборки был учтен тот факт, что гормональный фон у мужчин является более стабильным, чем у женщин. Гормональные сбои у мужчин часто возникают при падении уровня половых гормонов после 30 лет, поэтому для максимального нивелирования этого фактора в выборку были включены молодые мужчины в возрасте до 30 лет. Этническая принадлежность испытуемых была определена на основе анкетного опроса. При этом этническая самоидентификация учитывалась преимущественно до третьего поколения.

Уровень гормонов оценивался с помощью определения уровней сывороточного кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) ЭДТА-плазмы. Забор крови был проведен утром натощак в соответствующие вакутейнеры. Анализ проводился твердофазным иммуноферментным методом (ТИФА) с использованием стандартных наборов фирмы «Diagnostics Biochem Canada Inc.» (Канада) и «Biomerica» (США) на многофункциональном планшетном анализаторе Victor X5.

Для диагностики экстраверсии/интроверсии и нейротизма использован личностный опросник Айзенка (Eysenk Personality Inventory - EPI). EPI является одним из наиболее распространённых тестов для оценки базальных свойств личности, предложенный Г. Айзенком и С. Айзенк в 1964 г. Несмотря на то, что опросник – личностный, на самом же деле он выявляет характеристики темперамента. Объясняется это тем, что в зарубежной психологии понятие личности не отделено от понятия темперамента. EPI содержит 57 вопросов, из которых 24 нацелены на выявление экстраверсии/интроверсии, другие 24 – на оценку эмоциональной стабильности/нестабильности (или нейротизма), остальные 9 составляют контрольную группу вопросов, предназначенную для оценки искренности испытуемого, его отношения к обследованию и достоверности результатов. Диагностика по Г. Айзенку является классической методикой и служит надежным инструментом в современной психологии.

Для оценки уровня стрессовых ситуаций использован контрольный список жизненных событий (LEC) - краткий инструмент проверки, который используется для выявления потенциально травмирующих событий (PTEs), таких как смерть близкого человека, развод родителей, употребление психоактивных веществ близким окружением, несчастные случаи, относительно низкий уровень дохода семьи или плохие условия проживания, катастрофы, сексуальное или физическое насилие, или иные воздействия, связанные с влиянием на нервную систему [3]. Оригинальная английская версия была недавно протестирована на надежность и валидность, и она показала хорошие психометрические свойства, поэтому ее рекомендуется использовать для оценки травмы. В нашем исследовании использовалась модифицированная версия оригинальной анкеты Blake и соавт. [3]. Модифицированный нами LEC состоит из 16 пунктов, и каждый пункт отражает потенциально травмирующее событие.

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (version 10.0, StatSoft, Inc., США, 2011). Для выявления значимости межгрупповых различий в личностных свойствах и уровне гормонов использовали непараметрический U критерий Манна-Уитни и критерий Колмогорова-Смирнова. Для количественных показателей опросника Г. Айзенка производился сравнительный анализ среднегрупповых значений, среднеранговые значения выводили по t-критерию Стьюдента. Анализ взаимосвязи отдельных свойств личности (экстраверсии, нейротизма) был проведен с учетом результатов, полученных по уровню кортизола и АКТГ методом корреляционного анализа с включением алгоритмов линейной корреляции и корреляционного отношения. В расчет принимали прямые и обратные связи с учетом слабых, средних и сильных корреляций. Показатели коэффициента корреляции рассчитаны по Спирмену (Spearman rank correlation coefficient - мера линейной связи между случайными величинами).

Обследования проводились с соблюдением принципа информированного согласия. Все участники были извещены о планах, методах и цели исследования и дали письменное согласие на участие в нем. Дизайн исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике ЯНЦ КМП (протокол №41 от 12 ноября 2015 г.).

Результаты и обсуждение. Средний уровень АКТГ плазмы крови и сывороточного кортизола в неразделенной по статусу группе молодых мужчин якутов составил 31,92 пг/мл и 10,01 мкг/дл, что соответствует указанным производителем средневысоким для АКТГ и средненизким значениям для кортизола. Концентрации АКТГ и кортизола в зависимости от показателей нейротизма и экстраверсии/интроверсии представлены в табл. 1 и 2.

При исследовании уровня АКТГ в группе лиц с низким нейротизмом наблюдается тенденция к повышению уровня АКТГ в плазме крови по сравнению с группой лиц с высоким нейротизмом (p=0,09) (табл. 1). В группе мужчин с низким нейротизмом средний уровень кортизола составил 11,04 мкг/дл, в то время как в группе лиц с более высоким нейротизмом уровень кортизола в сыворотке крови был значимо ниже – 9,02 мкг/дл (p=0,05).

Между группами экстравертов и интровертов не было обнаружено статистически значимых различий по средним уровням АКТГ (p=0,80) (табл. 2). При проведении сравнительного анализа уровня кортизола установлено, что в группе экстравертов средний

уровень кортизола в сыворотке крови составил 11,20 мкг/дл, тогда как в группе интровертов он был статистически значимо ниже - 9,01 мкг/дл (p=0,04).

В табл. 3 показаны результаты сравнительного анализа групп лиц с высокими и низкими показателями перенесенного стресса (LEC). При сравнении уровня гормонов статистически значимых различий как по кортизолу, так и по АКТГ между группами с низким и высоким LEC не установлено. При сравнении среднегрупповых показателей нейротизма установлено, что в группе с низкими значениями LEC показатели нейротизма статистически значимо ниже, чем в группе с высокими значениями LEC (11,7 и 13,8 соответственно, p=0,024). Это позволяет охарактеризовать группу с более высокими баллами LEC как лиц с более выраженной эмоциональной неустойчивостью по сравнению с группой с низкими баллами LEC.

При проведении корреляционного анализа уровня АКТГ и кортизола с показателями экстраверсии, нейротизма и перенесенного стресса установлено, что уровень кортизола в общей выборке мужчин якутов не имеет корреляционной связи с нейротизмом, но имеет слабую корреляционную связь с показателями по шкале «экстраверсия» (r=0,19, p<0,05) (табл. 4). По уровню АКТГ значимых корреляционных связей с этими показателями не выявлено.

При поиске корреляционных связей в подгруппах экстравертов и интровертов обнаружено, что у экстравертов наблюдается статистически значимая стойкая отрицательная корреляционная связь АКТГ с уровнем нейротизма (r=-0,42, p<0,05), в группе интровертов подобной связи не обнаружено (табл. 5). В подгруппе с низкими значениями нейротизма выявлена положительная корреляция между уровнем кортизола и АКТГ и экстраверсией (r=0,30, r=0,23, p<0,05).

Нейротизм отражает тенденцию испытывать негативные эмоции, и люди с эмоциональной неустойчивостью демонстрируют повышенный уровень тревоги, опасений и негативных эмоций [22]. Результаты проведенных ранее исследований взаимосвязи нейротизма с уровнем кортизола достаточно противоречивы. В некоторых исследованиях молодых людей, отобранных по высоким или низким показателям нейротизма по личностному опроснику Айзенка, было обнаружено, что высокий уровень нейротизма является предиктором более низкого уровня кортизола [12, 17, 20, 26]. В других работах

Таблица 1

Уровень АКТГ и кортизола в группах лиц с высокими и низкими показателями нейротизма

Гормон	Средние показатели уровня гормонов в группе		p	
	низкий нейротизм (n=46)	высокий нейротизм (n=75)	тест Манна-Уитни	тест Колмогорова-Смирнова
АКТГ, пг/мл	34,09	30,52	0,09	< 0,10
Кортизол, мкг/дл	11,04	9,02	**0,05**	**<0,01**

Таблица 2

Уровень АКТГ и кортизола в группах лиц с высокими показателями экстраверсии/интроверсии

Гормон	Средние показатели уровня гормонов в группе		p	
	экстраверты (n=63)	интроверты (n=58)	тест Манна-Уитни	тест Колмогорова-Смирнова
АКТГ, пг/мл	32,42	32,15	0,80	>0,10
Кортизол, мкг/дл	11,20	9,01	**0,04**	**<0,05**

Таблица 3

Уровень АКТГ, кортизола, экстраверсии и нейротизма в группах лиц с высокими и низкими показателями LEC

	Группа с низкими уровнями LEC (n=78)	Группа с высокими уровнями LEC (n=43)	p	
			тест Манна - Уитни	тест Колмогорова-Смирнова
АКТГ	32,24	31,35	0,69	> 0,10
Кортизол	9,97	10,35	0,66	> 0,10
Нейротизм	11,7	13,8	**0,024**	> 0,10
Экстраверсия	11,96	12,51	0,41	> 0,10

Таблица 4

Корреляции уровня АКТГ и кортизола с показателями базальных черт личности (экстраверсии и нейротизма) и перенесенного стресса (LEC)

	Экстраверсия (n=121)	Нейротизм (n=121)	LEC
АКТГ	r= 0,01 p>0,05	r= -0,14 p>0,05	r= -0,03 p>0,05
Кортизол	r= **0,19** **p<0,05**	r= -0,07 p>0,05	r= 0,04 p>0,05

Таблица 5

Корреляционные связи уровней АКТГ и кортизола между субшкалами (уровнями) экстраверсии/интроверсии и нейротизма

	Экстраверты (n=63)	Интроверты (n=58)	Высокий нейротизм (n=75)	Низкий нейротизм (n=46)
	нейротизм		экстраверсия	
АКТГ	r= **-0,42** **p<0,05**	r= 0,05 p>0,05	r= -0,19 p>0,05	r= **0,23** **p<0,05**
Кортизол	r= -0,08 p>0,05	r= -0,07 p>0,05	r= 0,07 p>0,05	r= **0,30** **p<0,05**

нейротизм часто ассоциировался с повышенным уровнем кортизола или же было показано отсутствие ассоциации между этими переменными [9, 23, 24, 27, 28]. В исследованной нами выборке обнаружена отрицательная связь между нейротизмом и уровнем кортизола (табл. 1), что согласуется с результатами первой группы исследователей [12, 17, 20, 26].

Нейроэндокринные корреляты экстраверсии/интроверсии систематически не исследовались, но предполагалось, что в этом участвуют гормоны ГГН-оси. Часть работ указывает на то, что более высокая экстраверсия ассоциирована с повышенным уровнем кортизола [20, 23, 25]. По мнению Oswald и соавт., более низкая экстраверсия у мужчин связана со сниженной реакцией кортизола на стресс, и можно ожидать, что интроверты лучше справляются со стрессом и, следовательно, имеют более низкие пороги активации своей ГГН оси [25]. И, наоборот, люди с экстравертным поведением могут иметь более высокие пороги физиологического возбуждения. Этот эффект может быть опосредован агрессивными взаимодействиями, ведущими к отвержению сверстников, что может быть мощным социальным стрессором [13]. Часть других исследований демонстрируют другую тенденцию (более высокая экстраверсия, связанная с пониженным уровнем кортизола) [33] либо отсутствие значимых связей [28]. Первопричина разногласия между результатами различных исследований не ясна, но наш результат согласуется с мнением о том, что экстраверты характеризуются более высоким уровнем кортизола (табл. 2), а между уровнем кортизола и показателями экстраверсии существует слабая положительная корреляционная связь (табл. 4).

Для оценки перенесенного стресса мы использовали модифицированную версию опросника LEC. Контрольный список жизненных событий (LEC) был добавлен в список оценки потенциально травмирующих событий (PTEs) [7] и установления посттравматического стрессового расстройства (PTSD) [35] после того, как Gray с соавт. [10] показали, что он обладает достаточной надежностью. LEC является наиболее широко используемым инструментом самоотчета взрослых для PTEs и он обычно вводится перед структурированным интервью со шкалой CAPS, которая является “золотым стандартом” для диагностики PTSD. Результаты нашего исследования указывают на то, что сильные жизненные потрясения статистически значимо связаны с уровнями нейротизма, но при этом значимо не влияют на уровни АКТГ и кортизола (табл. 3). Таким образом, можно утверждать, что такая черта личности, как нейротизм, которую традиционно рассматривают как фактор риска депрессии, зависит от стрессовых событий в прошлом.

Вместе с тем, в рамках настоящего исследования были обнаружены корреляции между уровнем гормонов ГГН-оси и свойствами личности только у экстравертов и эмоционально устойчивых индивидов. Интересные данные о наличии корреляции между свойствами личности и уровнем гормонов ГГН-оси были получены в зависимости от специфики спортивной деятельности. В частности, положительная корреляция уровня кортизола с экстраверсией наблюдалась только у гребцов, в то время как для штурманов (рулевых) такая зависимость не выявлена [21]. Известно, что дифференциация спортивных ролей в команде в том числе определяется и комбинацией определенных свойств личности: для гребцов характерны большая активность, социально-ориентированный стиль поведения и целеустремленность, в то время как для штурманов – большая степень интроверсии [21]. Таким образом, полученные нами данные также о позитивной корреляции уровня кортизола (и АКТГ) с экстраверсией, демонстрируемой только для более уравновешенных мужчин-якутов (с низким нейротизмом), в определенной степени согласуются с результатами дифференциальной корреляции у спортсменов. В то же время аналогичная картина была получена и без привязки к спортивной деятельности: высокий уровень кортизола позитивно коррелировал с самооценкой, выносливостью и эмоциональной устойчивостью, а также с пониженным нейротизмом и меньшей депрессивностью у мужчин [32]. Предыдущие работы также указывают на позитивную корреляцию экстраверсии с уровнем провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6) [34], что также может указывать на общую связь гиперактивности ГГН-оси и системы воспалительного ответа организма в случае постоянных контактов с другими людьми (повышенная экстраверсия). Другим интересным результатом в нашем исследовании являлась отрицательная корреляция уровня АКТГ и нейротизма, которая была значима только у экстравертов. Данное наблюдение согласуется с результатами другой научной группы, продемонстрировавшей низкую адренокортикотропную активность у лиц со сниженным чувством контроля (в определенной мере совпадающим с повышением нейротизма) [12]. В то же время литературные данные указывают на различие в суточных колебаниях уровня кортизола у экстравертов и интровертов. В частности, для экстравертов характерны более высокие уровни кортизола днем, а для интровертов – во время ночной фазы [30], что может в некоторой мере объяснять наличие статистически значимой корреляции между уровнем гормонов ГГН-оси и нейротизмом только у экстравертов.

Данное исследование ограничено одномоментным характером дизайна, что не позволяет сделать выводы относительно стабильности этих ассоциаций. Стоит отметить, что наша выборка относительно однородна (в нее включены люди молодого возраста, азиаты, студенты вуза), поэтому полученные результаты могут не отражать процессы, происходящие у более зрелых и пожилых людей, что в целом несколько ограничивает возможность обобщения наших результатов на более широкую популяцию. Несмотря на эти ограничения, это исследование яв0,5ляется первым, в котором исследуются ассоциации активности ГГН оси с показателями черт личности при участии более сотни информантов с использованием опросника стрессовых ситуаций. Мы также использовали относительно большую выборку для обнаружения ассоциаций с уровнем кортизола по сравнению с другими публикациями для более надежной оценки активности ГГН оси.

Заключение. Результаты исследования подтверждают связь двух важных показателей личности человека (нейротизм, экстраверсия/интроверсия) с активностью ГГН-оси. Обнаружено, что личностные черты, которые традиционно ассоциируются с большим риском к депрессии (высокий нейротизм), и интроверсия связаны с более низким уровнем кортизола в крови. Показано, что большее число перенесенных стрессовых ситуаций ассоциировано с повышенной эмоциональной неустойчивостью (нейротизмом), но значимо не влияет на уровень АКТГ и сывороточного кортизола у молодых людей.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГЗ МОН № FSRG-2020-0016 и гранта Правительства Республики Башкортостан (Договор №1 от 28.12.2021).

Литература

1. Казанцева А.В. Молекулярно-генетические основы черт темперамента и личности: дис. канд. биол. наук: 03.00.15 / А.В. Казанцева; Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук; науч. рук. Э.К. Хуснутдинова. - Уфа, 2008. - 263 с.

Kazantseva AV. Molecular-genetic basis of temperament and personality traits: PhD thesis in Biology: 03.00.15 / A.V. Kazantseva; Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences; supervisor E.K. Khusnutdinova. Ufa, 2008. –P. 263

2. Казанцева А.В. Молекулярно-генетические исследования свойств личности: от анализа генов-кандидатов к результатам полногеномных анализов ассоциаций. Геномика поведения: детское развитие и образование / А.В. Казанцева, С.Б. Малых, Э.К. Хуснутдинова; ред. С.Б. Малых, Ю.В. Ковас, Д.А. Гайсина. - Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2016. - С. 178-209.

Kazantseva A.V. Molecular-genetic investigations of personality: from candidate genes to genome-wide associations. Behavioral genomics: child development and education / A.V. Kazantseva, S.B. Malykh, Y.V. Kovas, D.A. Gaysina. - Tomsk: National Research Tomsk State University, 2016. - P.178-209

3. Blake D.D., Weathers F.W., Nagy L.M., Kaloupek D.G., Gusman F.D., Charney D.S., et al. The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. J. Trauma Stress. 1995;8:75-90

4. Brown G.R., Anderson B. Psychiatric morbidity in adult inpatients with childhood histories of sexual and physical abuse. Am. J. Psychiatry. 1991;148:55–61.

5. Carpenter L.L., Tyrka A.R., Carvalho J.P., Wier L., Gagne G.G., Mello A.F., et al. Decreased cortisol response to the trier social stress test in healthy adults with significant childhood adversity. Annual meeting of the American college of neuropsychopharmacology, 2005.

6. Davydova Yu.D., Enikeeva R.F., Kazantseva A.V., Mustafin R.N., Romanova A.R., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K. Genetic basis of depressive disorders. Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2019;23(4):465-72.

7. Elhai J.D., Gray M.J., Kashdan T.B., Franklin C.L. Which instruments are most commonly used to assess traumatic event exposure and posttraumatic effects?: a survey of traumatic stress professionals. J. Trauma Stress. 2005;18:541-45.

8. Fanous A., Gardner C.O., Prescott C.A., Cancro R., Kendler K.S. Neuroticism, major depression and gender: a population-based twin study. Psychol. Med. 2002;32:719–28.

9. Ferguson E. Health anxiety moderates the daytime cortisol slope. J. Psychosom. Res. 2008;68:487–494.

10. Gray M.J., Litz B.T., Hsu J.L. Lombardo TW. Psychometric properties of the Life Events Checklist. Assessment. 2004;11:330-41.

11. Gerritsen L., Milaneschi Y., Vinkers C.H., van Hemert A.M., van Velzen L., Schmaal L., Penninx B.W. HPA axis genes, and their interaction with childhood maltreatment, are related to cortisol levels and stress-related phenotypes. Neuropsychopharmacology. 2017;42;12:2446-55.

12. Grossi G., Åhs A., Lundberg U. Psychological correlates of salivary cortisol secretion among unemployed men and women. Integr. Physiol. Behav. Sci. 1998;33:249-63.

13. Gunnar M.R., Sebanc A.M., Tout K., Donzella B., van Dulmen M.M.H. Peer rejection, temperament, and cortisol activity in preschoolers. Dev. Psychobiol. 2003;43:346–58.

14. Gunnar M.R., Vazquez D.M. Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: potential indices of risk in human development. Dev. Psychopathol. 2001;13:515–38.

15. Heim C., Ehlert U., Hellhammer D.H. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. Psychoneuroendocrinology. 2000;25:1–35.

16. Heim C., Nemeroff C.B. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. Biol. Psychiatry. 2001;49:1023–39.

17. Jezova D., Makatsori A., Duncko R., Moncek F., Jakubek M. High trait anxiety in healthy subjects is associated with low neuroendocrine activity during psychosocial stress. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol.Psychiatry. 2004;28:1331–36

18. Kendler K.S., Kessler R.C., Neale M.C., Heath A.C., Eaves L.J. The prediction of major depression in women: toward an integrated etiologic model. Am. J. Psychiatry.1993;150:1139–48.

19. Kendler K.S., Kuhn J., Prescott C.A. The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. Am. J. Psychiatry. 2004;161:631–36.

20. LeBlanc J., Ducharme M.B. Influence of personality traits on plasma levels of cortisol and cholesterol. Physiol. Behav. 2005;84:677–60.

21. Limone P., Sinatra M., Ceglie F., Monacis L. Associations between Personality Traits and Basal Cortisol Responses in Sailing Athletes. Eur. J. Investig. Health Psychol. Educ. 2021;11(3):804-812.

22. McCrae R.R., and Costa P.T. Personality in adulthood: A five-factor theory perspective (2nd ed.). New York: The Guilford Press, 2003.

23. Miller G.E., Cohen S., Rabin B. S., Skoner D.P., Doyle W.J. (1999). Personality and tonic cardiovascular, neuroendocrine, and immune parameters. Brain Behav. Immun. 13:109–23.

24. Nater U.M., Hoppmann C., Klumb P.L. Neuroticism and conscientiousness are associated with cortisol diurnal profiles in adults–role of positive and negative affect. Psychoneuroendocrinology. 2010;35:1573–77.

25. Oswald L.M., Zandi P., Nestadt G., Potash J.B., Kalaydjian A.E., Wand G.S. Relationship between cortisol responses to stress and personality. Neuropsychopharmacology. 2006;31:1583–91.

26. Phillips A.C., Carroll D., Burns V.E., & Drayson M. Neuroticism, cortisol reactivity, and antibody response to vaccination. Psychophysiology. 2005;42:232–28.

27. Portella M.J., Harmer C.J., Flint J., Cowen P., Goodwin G.M. (2005). Enhanced early morning salivary cortisol in neuroticism. Am. J. Psychiatry. 2005;162:807–809.

28. Schommer N.C., Kudielka B.M., Hellhammer D.H., Kirschbaum C. No evidence for a close relationship between personality traits and circadian cortisol rhythm or a single cortisol stress response. Psychol. Rep. 1999;84:840–842.

29. Sen S., Burmeister M., Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr Genet. 2004;127:85–89.

30. Senior C., Loveday C. A pilot investigation into the neuroendocrine correlates of personality in the workplace. Percept. Motor Skills. 1998;87:794.

31. Shea A., Walsh C., Macmillan H., Steiner M. Childhood maltreatment and HPA axis dysregulation: Relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. Psychoneuroendocrinology. 2005;30:162–78.

32. Soliemanifar O., Soleymanifar A., Afrisham R. Relationship between Personality and Biological Reactivity to Stress: A Review. Psychiatry Investig. 2018;15(12):1100-14.

33. Tyrka A.R., Wier L.M., Anderson G.M., Wilkinson C.W., Price L.H., Carpenter L.L. Temperament and Response to the Trier Social Stress Test. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2007;115:395–402.

34. Wagner E.N., Ajdacic-Gross V., Strippoli M.F., Gholam-Rezaee M., Glaus J., Vandeleur C., Castelao E., Vollenweider P., Preisig M., von Känel R. Associations of Personality Traits With Chronic Low-Grade Inflammation in a Swiss Community Sample. Front. Psychiatry. 2019;10:819.

35. Weathers F.W., Keane T.M., Davidson J.R. Clinician-administered PTSD scale: a review of the first ten years of research. Depress. Anxiety. 2001;13:132-56.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.30

УДК 616.12-008.3-073.786:616.127-053.2

В.М. Константинова, И.П. Говорова, Н.И. Дуглас, С.Н. Алексеева, В.Б. Егорова, Л.В. Готовцева

СЛУЧАЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА

В статье приведено описание случая ультразвуковой диагностики некомпактного миокарда левого желудочка. Эхокардиография позволила установить редкую врожденную патологию миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: некомпактный миокард, эхокардиография, критерии диагностики.

The article describes a case of ultrasound diagnostics of non-compact left ventricular myocardium. Echocardiography allowed establishing a rare congenital pathology of the left ventricular myocardium.

Keywords: non-compact myocardium, echocardiography, diagnostic criteria.

Некомпактный, или губчатый, миокард левого желудочка (НМЛЖ) – диагноз, введенный в клиническую практику относительно недавно в связи с совершенствованием методов исследования сердца, представляет большой интерес для врачей клиницистов, ультразвуковой диагностики, МРТ. В настоящее время это заболевание остается мало известным широкому кругу врачей клиницистов и вызывает затруднения для правильной постановки диагноза.

По литературным данным, распространенность данной патологии среди взрослых составляет 0,014% [10]. В педиатрической практике удельный вес данной патологии составляет 9,2% от всех случаев диагностированных кардиомиопатий, занимая третье место после гипертрофической и дилатационной кардиомиопатий [9]. В то же время специалисты отмечают, что реальные цифры могут существенно превышать официальные данные.

Эмбриогенез: между 5-й и 8-й неделями эмбрионального развития происходит организация сердечной мышцы – уплотнение сети волокон и сужение межтрабекулярных лакун. Одновременно с этим происходит формирование коронарного кровообращения, межтрабекулярные пространства уменьшаются до размеров капилляров. В случае нарушения нормального течения этого процесса в сердце новорожденного остаются зоны некомпактного миокарда с повышенной трабекулярностью (более трех трабекул). При этом образуются глубокие межтрабекулярные пространства – лакуны или синусоиды [1].

Американская ассоциация сердца относит некомпактный миокард ЛЖ к первичным генетическим кардиомиопатиям, а ВОЗ выделяет ее в группу неклассифицируемых кардиомиопатий [3]. По мнению M.M. Benjamin и соавт., некомпактность миокарда левого желудочка представляет собой «губчатый» миокард, сформированный вследствие нарушения внутриутробной закладки миокарда, характеризующийся тонким компактным эпикардиальным слоем и толстым некомпактным эндокардиальным слоем с выраженной трабекулярностью и щелевидными пространствами, сообщающимися с полостью левого желудочка, а не с коронарным кровотоком [4]. Имеются данные о наследственном характере данного заболевания. Последние исследования свидетельствуют о наличии мутаций в гене *G4,5* локусаXq28 [7].

В настоящее время эхокардиография является методом выбора при диагностике данного заболевания [2]. По данным литературы, существует ряд критериев, позволяющих при ультразвуковом исследовании (УЗИ) предположить наличие у пациента нарушения строения миокарда левого желудочка. Первыми критерии диагностики предложили T.K. Chin и соавт., которые подсчитали соотношение между расстоянием от эпикарда до основания трабекул (X) и от эпикарда до верхушки трабекул (Y), измеренное в конце диастолы [5]. При этом прогрессирующее снижение отношения X/Y<0,5 было замечено у пациентов с некомпактной кардиомиопатией. Наиболее часто в клинической практике используются критерии R. Jenni с соавт.: соотношение толщины некомпактного слоя к толщине компактного >2,0, измеренное в конце систолы, в проекции короткой оси, при отсутствии других сердечных аномалий [8]. C. Stollberger с соавт. включили в критерии наличие как минимум 3 отдельных трабекул, а также соотношение толщины компактного и некомпактного слоев >2,0 [11]. В настоящее время для правильной постановки диагноза рекомендуется использование следующих диагностических критериев: появление 4 видных трабекул и глубоких межтрабекулярных пространств; появление кровотока из полости ЛЖ в межтрабекулярные пространства; наличие сегментов неуплотненного миокарда, включающих, главным образом, верхушку, а также среднюю треть нижней боковой стенки ЛЖ; четкое двухслойное строение миокарда; толщина неуплотненного субэндокардиального слоя в конце систолы, превышающая толщину уплотненного субэпикардиального слоя более чем в два раза [6].

«Золотым стандартом» диагностики нарушения строения миокарда левого желудочка в настоящее время является магнитно-резонансная томография сердца, которая позволяет визуализировать двухслойную структуру миокарда с более высоким пространственным разрешением, чем рутинная эхокардиография [3].

Ниже представлен ***клинический случай*** УЗ-диагностики некомпактного миокарда левого желудочка.

Больная Б., 29.05.2019 года рождения, саха. Ребенок родился от 6-й беременности, у матери 28 лет с отягощенным акушерско-гинекологическим

ГАУ РС (Я) «Республикан. б-ца №1-Национальный центр медицины: **КОНСТАНТИНОВА Валентина Михайловна** – к.м.н., зав. отделением УЗ- диагностики Консультативно-диагностич. Центра; доцент Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, konstavm@mail.ru, **ГОВОРОВА Изабелла Прокопьевна** – к.м.н., врач УЗИ; доцент МИ СВФУ, **ГОТОВЦЕВА Люция Васильевна** – к.м.н., зав. отделением Медико-генетического центра; доцент МИ СВФУ, **АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна** – к.м.н., зам. директора Перинатального центра; доцент МИ СВФУ; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой МИ СВФУ; **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ.

анамнезом: первая беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на 6-й неделе гестации; мальчик от 3-й беременности умер на 2-е сут после рождения.

Данная беременность протекала с ОРЗ в 1-й половине без повышения температуры. При ультразвуковом исследовании в 19 недель у пациентки была выявлена низкая плацентация, в 27-28 недель – полное предлежание плаценты. При ультразвуковом исследовании плода на 31-й неделе беременности была выявлена кардиомегалия за счет расширения правых отделов сердца, отмечались регургитация на трикуспидальном клапане, смещение фиброзного кольца трикуспидального клапана с явлениями «атриализации» правого желудочка. По данным ультразвукового исследования была заподозрена патология сердца и сделано заключение: эхографическая картина может соответствовать дисплазии трикуспидального клапана, аномалии Эбштейна. Нельзя исключить частичный аномальный дренаж легочных вен, гипоплазию дуги аорты.

Роды третьи плановые, оперативные на сроке 35 недель. Оценка новорожденной по шкале Апгар 8/8. При динамическом наблюдении за ребенком в течение первых суток состояние было расценено как тяжелое, обусловленное сердечной патологией, недоношенностью, общей неврологической симптоматикой, с отрицательной динамикой. Ребенок кормился через зонд, срыгивал створоженным молоком, при осмотре не плакал, отмечалась общая пастозность, спонтанная двигательная активность была снижена. Мышечный тонус и рефлексы были резко снижены. Кожные покровы бледно-розовые с цианотичным оттенком. Частота дыхания 50 в мин, SpO2 -98%.

В первые сутки после рождения в палате отделения интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации новорожденных было проведено комплексное УЗИ сердца на аппарате Acuson X300 («Siemens») фазированным датчиком P8-4. При исследовании было выявлено: артериальный проток диаметром 0,31 см, аневризма межпредсердной перегородки со сбросом крови слева направо 0,36 см. Отмечалось расширение полостей правого желудочка до 1,52 см и правого предсердия до 2,29 см; выявлена регургитация на трикуспидальном клапане 3-й степени, на митральном клапане – 2-й степени. У ребенка была выявлена легочная гипертензия 2-й степени, гипертрофия миокарда правого желудочка, расширение ствола легочной артерии. Тогда же отмечено снижение систолической функции миокарда левого желудочка, ФВ 53,7%. Конечно-диастолический размер левого желудочка был в пределах возрастной нормы. Надо отметить, что при проведении УЗИ отмечались трудности, связанные с тахикардией (до 183 уд/мин) и беспокойством ребенка.

Ребенок получал лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных и отделении патологии новорожденных в течение двух месяцев, затем был выписан домой. Клинически заболевание протекало по всем признакам кардиомиопатии.

В последующем ребенок неоднократно госпитализировался в стационар в связи с ухудшением состояния. При УЗИ сердца отмечалось прогрессирующее расширение полости ЛЖ, обращала на себя внимание повышенная трабекулярность левого желудочка. С течением времени происходило изменение конфигурации сердца в виде шарообразной формы.

На четвертом месяце жизни ребенка было проведено экспертное ультразвуковое исследование сердца на аппарате Epiq 7 («Phillips») фазированным датчиком S8-3. Из протокола исследования: левое предсердие расширено до 1,9 см. Левый желудочек расширен, конечно-диастолический размер 3,5 см. Обращала на себя внимание шарообразная форма левого желудочка с участками повышенной трабекулярности и участками истончения миокарда в области верхушки до 0,2 см (рис. 1).

Была обнаружена двухслойная структура миокарда с истонченным компактным и утолщенным некомпактным слоями, выявленная из парастернальной позиции. Соотношение N/C было более 2, где N – некомпактный слой миокарда, C – компактный слой миокарда (рис. 2).

Отмечалось наличие многочисленных, чрезмерно выступающих в полость левого желудочка трабекул с глубокими межтрабекулярными пространствами. Правые отделы сердца не были расширены. Расчетное давление в правом желудочке составило 50-60 мм рт. ст. Обращало на себя внимание диффузное снижение сократимости левого желудочка с участками аки-, дискинеза в верхушечных сегментах левого желудочка. На момент исследования дополнительных эхоструктур в полостях сердца выявлено не было (рис. 3).

На основании полученных данных было сделано заключение: Повышенная трабекулярность левого желудочка с участками истончения. Данная эхокартина может соответствовать некомпактному миокарду. Выраженное диффузное снижение сократимости левого желудочка, дискинез верхушки. ФВ 30-35%. Расширение полости левого желудочка, конечно-диастолический размер 3,5 см. Недостаточность митрального клапана 3-й степени, вероятно, относительного характера. Регургитация на трикуспидальном клапане 2-й степени. Легочная гипертензия 2-й степени.

В последующем ребенок был заочно консультирован в ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н Мешалкина» МЗ РФ, где был выставлен диагноз: Кардиомиопатия I42.0 – Дилатационная кардиомиопатия: некомпактный миокард; недостаточность митрального клапана 2-й степени. Недостаточность трикуспидального клапана 2-й-3-й степени. Легочная гипертензия 1-й-2-й степени. Застойная сердечная недостаточность: ХССН 2-й А степени. ФК 4, угрожаемая по развитию жизнеугрожаемых аритмий; угрожаемая по синдрому внезапной сердечной смерти. Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза. Задержка статикомоторного развития. Решение: Рекомендовано обследование у генетика, необходимо сдать анализ крови на панель на «наследственную патологию сердца» для исключения микроделиций и моногенной патологии.

От сдачи анализа на панель на «наследственную патологию сердца» родители отказались.

На 10-м мес. жизни ребенок с ухудшением состояния был экстренно госпитализирован в отделение интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации Педиатрического центра. При поступлении было проведено УЗИ сердца. Обращала внимание выраженная трабекулярность левого желудочка - дополнительные трабекулы, множественные и утолщенные. Отмечалось значительное расширение полостей левого желудочка (КДР 3,0-3,69 см), левого предсердия (3,0 см), правого желудочка (2,2 см), правого предсердия (4,0 см), ствола легочной артерии (1,4-1,5 см). Общая сократительная способность миокарда левого желудочка была значительно снижена. ФВ 22,5-26%. В полости левого желудочка гиперэхогенные неоднородные с неровными, нечеткими контурами эхоструктуры-тромбы: ближе к верхушке, вдоль МЖП, размером 1,27*0,49 см; в

Рис. 1. Участки истончения миокарда в области верхушки и участки повышенной трабекулярности ЛЖ

Рис. 2. Двухслойная структура миокарда ЛЖ. Дилатация полости ЛЖ

Рис. 3. Выступающие в полость ЛЖ трабекулы с глубокими межтрабекулярными пространствами

области верхушки размером 0,36*0,31 см. Недостаточность трикуспидального клапана 4-й степени, митрального клапана 2-й-3-й степени, легочного клапана 1-й степени. Легочная гипертензия 2-й степени. Гипертрофия миокарда правого желудочка.

На РКТ головного мозга выявлены: обширная зона острой ишемии в правой теменно-височной области, расширение желудочковой системы, конвекситальных субарахноидальных пространств с обеих сторон.

В патогенезе некомпактного миокарда левого желудочка ведущую роль играют три основных клинических синдрома: сердечная недостаточность (73%), аритмический синдром (40%), тромбоэмболический синдром (33%). У пациентки Б. была сердечная недостаточность 2 В, ФК IV, синдром WPW, который наиболее распространен у детей при НМЛЖ, транзиторные ишемические атаки.

Несмотря на проводимую терапию, ребенок скончался через три дня после поступления в стационар.

Диагноз был подтвержден при патологоанатомическом исследовании. На вскрытии: толщина стенки левого желудочка 1,2 см с участками истончения 0,2 см. Миокард бледно-коричневого цвета, в правом и левом желудочке отмечаются глубокие межтрабекулярные пространства. Трабекулы белесоватые, утолщены, каменистой плотности. В левом желудочке в области верхушки в межтрабекулярном углублении пристеночный красный тромб диаметром 0,3 см. Гистологическое исследование: сердце: стромальный отек, умеренная гипертрофия кардиомиоцитов, мышечные волокна с очагами гиалиноза, склероза, фиброза, отмечается фрагментация мышечных волокон. В левом желудочке имеются участки истонченной стенки, состоящие из утолщенного эндокарда и эпикарда, которые представлены соединительной и жировой тканью.

При исследовании головного мозга: периваскулярный, перицеллюлярный отек. В ткани левого и правого полушария отмечаются участки с некрозами, кровоизлияниями. Сосуды по периферии участка полнокровны с явлениями стаза эритроцитов, лейкоцитарные стазы, участки лейкодиапедеза. В части сосудов отмечаются смешанные тромбы.

Приведенный клинический случай представлен для обзора, в помощь практикующим врачам УЗ-диагностики для правильной трактовки эхокардиографической картины такой редкой

патологии, как некомпактный миокард левого желудочка, поскольку литературные данные свидетельствуют, что реальные цифры частоты этого заболевания могут быть выше официальных данных.

Литература

1. Голухова Е.З. Некомпактный миокард левого желудочка/ Е.З. Голухова, Р.А. Шомахов // Креативная кардиология. - 2013. - №1. – С.35-45.

Golukhova E.Z. Non-compact left ventricular myocardium / Golukhova E.Z., Shomakhov R.A.. // Creative Cardiology. - 2013. -No. 1. –P. 35-45.

2. Ильинский И.М. Некомпактная кардиомиопатия/ И.М. Ильинский, Н.П. Можейко, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2016. –Т. XVIII, №4. – С.146-156.

I.M. Ilyinsky. Non-compact cardiomyopathy / I.M. Ilyinsky, N.P. Mozheiko, A.O. Shevchenko // Bulletin of transplantology and artificial organs. -2016. -V. XVIII; No. 4. –P. 146-156.

3. Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка: особенности клинического течения и возможности диагностики/ Е.А. Мершина, Р.П. Мясников, О.В. Куликова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. - 11 (6). – С. 638-642.

Non-compact left ventricular cardiomyopathy: clinical features and diagnostic possibilities/ E.A. Mershina, R.P. Myasnikov, O.V. Kulikova [et all.] // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2015. -11 (6). -P. 638-642.

4. Benjamin MM 1, Khetan RA, Koval RC, Schussler JM. Diagnosis of left ventricular noncompaction by computed tomography // Proc (Bayl Univ Med Cent). – 2012. -25(4). – P.354-6.

5. Chin T.K., Perloff J.K., Williams R.G. Isolated noncompaction of leftventricular myocardium: a study of eight cases // Circulation 1990;82:507-13.

6. Engerding R., Yelbuz T. M., Breithardt G. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium – a review of the literature two decades after the initial case description // Clin. Res. Cardiol. 2007; 96(7):481-8.

7. Ichida F., Tsubata S., Boweis K. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome // Circulation. 2001;103: 1256-64.

8. Jenni R., Oechslin E., Schneider J. et al. Echocardiographic and pathanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a district cardiomyopathy // Heart 2001;86:666-71.

9. Nugent A.W., Daubeney P.F., Chondros P. et al. The epidemiology of childhood cardiomiopathy in Australia // N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1639-46.

10. Oechslin E.N., Attenhofer Jost C. H., Rojas J. R. et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a district cardiomiopathy with poor prognosis // J Am Coll Cardiol 2000;36:493-500

11. Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeulation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders // Am J Cardiol 2002;90:899-902.

А.С. Коростелев, С.Н. Жирков, А.В. Булатов, К.С. Лоскутова, Т.Ю. Томская, А.Р. Филиппов, А.Ф. Потапов, А.А. Иванова

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID–19

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.31

УДК 616-06.

Представлен клинический случай фатального тромботического осложнения у пациентки с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) COVID-19 в реконвалесцентном периоде. Проведен ретроспективный анализ медицинской карты пациентки с хронологией лабораторных и инструментальных исследований, клинического течения и использованных методов интенсивной терапии. Показан алгоритм диагностики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), обоснование и принятие решений по тромболитической терапии и экстракорпоральной мембранной оксигенации. Представлены результаты патологоанатомического исследования, подтверждающие диагноз ТЭЛА и адекватность выполненных лечебных мероприятий.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, период реконвалесценции, миокардит, тромботические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, острая дыхательная недостаточность, искусственная вентиляция легких, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

A clinical case of a fatal thrombotic complication in a patient with a new coronavirus infection (NCVI) COVID-19 in the convalescent period is presented. A retrospective analysis of the patient's medical record with the chronology of laboratory and instrumental studies, the clinical course and the applied methods of intensive care was carried out. The algorithm of pulmonary embolism (PE) diagnosis, validity and decision-making concerning thrombolytic therapy and extracorporeal membrane oxygenation are shown. The results of autopsy are presented as well, confirming the diagnosis of PE and the appropriateness of medical interventions.

Keywords: COVID-19, recuperation period, myocarditis, thrombotic complications, pulmonary embolism, acute respiratory failure, artificial ventilation, extracorporeal membrane oxygenation.

ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1-Национальный центр медицины» (РБ№1-НЦМ): **КОРОСТЕЛЁВ Александр Сергеевич** – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, первый зам. ген. директора; доцент Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, bezbazaroff@inbox.ru, **ЖИРКОВ Станислав Николаевич** – ген. директор, **БУЛАТОВ Алквиад Валентинович** – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, директор Клинич. центра; доцент МИ СВФУ, **ТОМСКАЯ Татьяна Юрьевна** – к.м.н., зав. отделением Кардио-сосудистого центра, **ЛОСКУТОВА Кюнняй Саввична** – к.м.н., зав. патологоанатомич. отделом; доцент МИ СВФУ, **ФИЛИППОВ Андрей Романович** – врач-патологоанатом.

ФПОВ МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ИВАНОВА Альбина Аммосовна** – д.м.н., зав. кафедрой, **ПОТАПОВ Александр Филиппович** – д.м.н., проф.

Введение. Ковид-ассоциированные тяжелые тромботические осложнения развиваются у 17% пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (НКВИ COVID-19) и являются одной из основных причин смерти больных [1, 2].

Тромбозы наблюдаются чаще у людей с тяжёлой формой течения болезни, с большой площадью поражения легких [4], у пациентов старшего возраста, а также на фоне тяжелых коморбидных состояний [7]. При этом вероятность развития тромботических осложнений сохраняется у больных в течение нескольких месяцев после перенесенного COVID-19, что представляет серьезную угрозу и объясняет необходимость контроля системы гемостаза и продолжения антикоагулянтной терапии после выписки пациента из стационара.

Нами представлен клинический случай ковид-ассоциированной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в реконвалесцентном периоде у па-

циентки молодого возраста без сопутствующей патологии, с поражением легких 16%.

Цель исследования - анализ клинического течения и методов интенсивной терапии тяжелого тромботического осложнения у пациентки с НКВИ COVID-19.

Клиническое наблюдение. Пациентка М., 36 лет, 24.02.2022 г. в 18:40 доставлена бригадой скорой медицинской помощи в Республиканскую больницу №1–Национальный центр медицины (ГАУ РС(Я) РБ№1–НЦМ) с направительным диагнозом: «Вирусный миокардит? Выпотной перикардит. Двусторонняя полисегментарная пневмония. Реконвалесцент НКВИ COVID-19 от 19 февраля 2022 г.».

При первичном осмотре врача пациентка жаловалась на общую слабость, сердцебиение до 112 уд./мин, повышение артериального давления (АД) до 150/80 мм рт. ст., одышку при минимальной физической нагрузке, пастозность голеней. При объективном осмотре: рост 164 см, вес 74 кг (индекс массы тела 27,5). Общее состояние больной тяжёлое. Сознание ясное (15 баллов по шкале ком Глазго (ШКГ)), на вопросы отвечает по существу. Кожные покровы обычной окраски, нормальной влажности, тургор сохранён. Видимые слизистые оболочки обычной окраски, влажные. Температура тела 36,1^{0}С. Дыхание самостоятельное, без участия вспомогательной мускулатуры. Аускультативно дыхание проводилось по всем легочным полям, жесткое, симметрично с обеих сторон, хрипов нет. Частота дыхания (ЧД) - 18-20 вдохов/мин, SpO_2 - 89% при дыхании атмосферным воздухом и 94% при инсуфляции 5 л/мин увлажненного кислорода. Сердечные тоны приглушенные, ритмичные. АД -121/69 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 101/мин. Язык чистый, влажный. Живот не вздут, симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезёнка не увеличены. Перистальтика кишечника активная, равномерная. Газы отходят. Периферических отёков нет. Диурез, со слов больной, достаточный.

Из анамнеза известно, что считает себя больной с 29.01.2022 г., когда появились общая слабость, рвота, жидкий стул до 5 раз в сутки. Вызывала на дом врача, результат ПЦР на НКВИ COVID-19 отрицательный. С учетом эпидемиологической ситуации, согласно действующей на период лечения 14-й версии методической рекомендации по лечению НКВИ COVID-19 назначены противовирусные средства (умифеновир, гриппферон) [1]. Состояние больной оставалось без улучшения. 31.01.2022 г. получен повторный отрицательный результат ПЦР на НКВИ COVID-19. При этом иммуноферментный анализ на COVID-19 показал наличие Ig G 3,0 BAU/ml, при отсутствии Ig M. Все это время у пациентки сохранялась температура тела до 37,2 ^{0}С. 07.02.2022 г. рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной клетки выявила множественные очаги уплотнения по типу матового стекла в обоих легких с объемом поражения справа до 10%, слева до 3% и высокую вероятность двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии, вызванной COVID-19 (КТ-1). Больная госпитализирована 08.02.2022 г. в инфекционное отделение, где проходила лечение до 18.02.2022 г. Со слов пациентки, после выписки домой сохранялись учащенное сердцебиение, одышка, повышение АД до 160/80 мм рт. ст. Известно, что 20.02.2022 г. у пациентки было несколько эпизодов синкопальных состояний, за медицинской помощью не обращалась. 24.02.22 г. пациентка обратилась к участковому терапевту с вышеуказанными жалобами, ультразвуковое исследование сердца выявило расширение правого желудочка (ПЖ) 3,0 см, давление в ПЖ 42 мм рт.ст., регургитацию 1 ст. на митральном клапане (МК), 1 ст. на трикуспидальном клапане (ТК), 1 ст. на клапане легочной артерии. Конечно-диастолический размер (КДР) 4,0 см, конечно-систолический размер (КСР) 2,4 см, фракция выброса (ФВ) 67%. Следы жидкости в полости перикарда: по передней стенке ПЖ до 0,4 см, в области верхушки 0,8 см. Локальных гипо-, акинезов не выявлено. Из поликлиники по скорой медицинской помощи пациентка была направлена в ГАУ РС (Я) РБ№1 - НЦМ.

После обследования выставлен диагноз: «Подострый вирусный диффузный миокардит. Экссудативный перикардит. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (66%), функциональный класс 2 по NYHA. Двухсторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 1-й степени. Постковидный синдром. Реконвалесцент НКВИ от февраля 2022 г.».

Учитывая тяжесть состояния, обусловленную дыхательной недостаточностью, потребностью в проведении оксигенотерапии, контроля гемодинамики, пациентка из приемного отделения была незамедлительно переведена в отделение кардиореанимации, где было начато лечение миокардита и полисегментарной пневмонии. Назначены антибиотикотерапия, антикоагулянтная, противовоспалительная, кардиопротективная терапия, коррекция электролитных нарушений.

25.02.2022 г. на фоне проводимой терапии состояние больной стабилизировалось, наблюдалось клиническое улучшение: исчезли жалобы на одышку, сердцебиение, общую слабость. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые естественной окраски, ЧД 18-20 /мин, SpO_2 на атмосферном воздухе составляла 94-96%. Показатели гемодинамики стабильные: ЧСС 95 /мин, АД 110/90 мм рт.ст. По результатам проведенных исследований активное течение коронавирусной инфекции не выявлено (вирус не идентифицирован). Кардиоспецифические ферменты и Д-димер не превышали референтных значений. К вечеру этого же дня состояние пациентки расценивалось как средней степени тяжести, и она была переведена из кардиореанимации в отделение кардиологии. После перевода из реанимации в общую палату одышка в покое не беспокоила, больная отмечала ее лишь при физических усилиях. Видимые слизистые оболочки и кожные покровы без особенностей. Дыхание проводилось по всем полям, отмечалось ослабление в нижних отделах, хрипов нет. ЧД 19–21/мин, SpO2 99% с инсуфляцией увлажненного кислорода. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, ЧСС 88 / мин, АД 90/60 мм рт.ст. (адаптированное АД, со слов больной).

В период 27.02.–01.03.2022 г. сохранялись прежние жалобы на умеренную одышку при физических нагрузках, сухой кашель. Показатели гемодинамики стабильные, ЧД в пределах 17-18 / мин. SpO_2 98% на фоне подачи увлажненного кислорода (5-10 л/мин). АД в пределах 100/65, ЧСС 86 в мин.

02.03.2022 г. в 07:45 пациентка встала с кровати, после чего ей резко стало плохо, возникла выраженная одышка в покое до 26-30 вдохов/мин с участием вспомогательной мускулатуры, SpO_2 на атмосферном воздухе 84%, при подаче кислорода (10-15 л/мин) 92%, АД 50/00 мм рт. ст., ЧСС 120 /мин. Вызван врач-реаниматолог, больная экстренно переведена в отделение кардиореанимации.

02.03.2022 г. 08:04 в отделении кардиореанимации у пациентки выявлены клинические признаки тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): значимое

повышение уровня Д-димера >5,0 мкг/мл (норма - 0.046-0.708), появление признаков перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ, в сравнении с исходной записью (рис.1), а также по данным ЭХОКГ (расширение правых отделов сердца, давление в правом желудочке 101 мм рт. ст., сепарация листков перикарда 0,3 см).

Общее состояние крайне тяжелое, обусловленное острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, с признаками обструктивного шока на фоне ТЭЛА. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки резко бледные, акроцианоз. Температура тела 36,1^{0}С. Уровень сознания: оглушение, на вопросы отвечает односложно (ШКГ-13 баллов). Положение тела вынужденное, больная металась в кровати. Дыхание самостоятельное, проводилось по всем отделам, ослабленное в нижних отделах с обеих сторон, выслушивались единичные сухие хрипы, ЧД 34 в мин, SpO_2 60% на фоне подачи увлажненного кислорода со скоростью 20 л/мин, отмечалось участие вспомогательной мускулатуры. Тоны сердца глухие, ритмичные, ЧСС 130 в мин, системное АД 50/00 мм рт. ст., несмотря на микроструйную инфузию раствора дофамина в дозе 10 мкг/кг/мин. Живот не вздут. Перистальтика кишечника вялая. Печень увеличена на 2 см по краю правой реберной дуги. Пастозность стоп и голеней.

02.03.2022 г. в 08:05 мин в связи с нарастанием признаков острой дыхательной недостаточности, явлениями шока больная экстренно переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) аппаратом Puritan–Bennet 840. Режим Control Motion Ventilation, МОД - 7,7 л/мин, ДО - 510 мл, FiO_2 - 100%, ПДКВ - 5 см вод. ст., pressure airway - 27 см вод. ст. Несмотря на использованный «жесткий» паттерн вентиляции легких, сатурация на периферии оставалась не выше 88%, а при исследовании артериального состава газов крови респираторный индекс (PaO_2/FiO_2) составил 84 мм рт. ст. с декомпенсированным респираторным ацидозом. В связи с нетранспортабельностью больной на фоне критического состояния проведение РКТ органов грудной клетки с контрастированием было невозможно. На основании клинической картины массивной ТЭЛА, результатов полученных исследований, принято решение о проведении тромболизисной терапии препаратом Урокиназа по жизненным показаниям в стартовой дозе 4400 ед/кг и поддерживающей дозе 4400 ед/кг/ч в течение 24 ч (по рекомендациям Европейского общества кардиологов, 2019) [6].

02.03.2022 г. в 08:07 по монитору зарегистрирована асистолия. Проводился комплекс сердечно-легочной реанимации (СЛР), включающий наружный массаж сердца и ИВЛ в соотношении 30:2, введение внутривенно раствора адреналина гидрохлорида 0,1%-1,0 мл с успешным восстановлением сердечной деятельности через 3 мин реанимации, по ЭКГ синусовая тахикардия 130 в мин. Начато введение кардиотонических и вазопрессорных препаратов с поэтапным титрованием норадреналина в дозе 0,5 мкг/кг/мин, добутамина в дозе 5 мкг/кг/мин, достигнуто артериальное давление 115/75 и центральное венозное давление (ЦВД) 9 мм рт.ст. Сохранялся низкий уровень сатурации – не выше 82%.

02.03.2022 г. в 16:50 состояние оценивалось как крайне тяжелое с резко отрицательной динамикой: по шкале SOFA - 19 баллов (вероятность летального исхода 80%), по шкале LIS (lung Injury Score) - 2,25 баллов, по шкале RESP (Respiratory ECMO Survival Prediction) - 6 баллов с вероятностью выживаемости 36%. Решение о применении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ-ЭКМО) принято после неэффективного использования всего арсенала стандартной терапии и рефрактерной гипоксемии на фоне ИВЛ, нарастания декомпенсированого дыхательного ацидоза, увеличения лактата в крови – 4 ммоль/л, увеличения $PaCO_2$ >55 мм рт.ст., респираторного индекса (PaO_2 / FiO_2) <85, SvO_2 менее 65%. ВВ-ЭКМО проводилось на аппарате Maquet Rotaflow с использованием канюли Medtronic Bio–Medicus 21 Fr. Для забора крови использовали v. femoralis dextra, возвратную канюлю Medtronic Bio–Medicus 19 Fr установили в v. Jugularis interna dextra. Катетеризация венозных сосудов выполнена с помощью ультразвуковой навигации пункционным методом в условиях тотальной внутривенной анестезии. Объемная скорость перфузии ВВ-ЭКМО составляла 2,5 л/мин, FiO_2 = 90%, для поддержания воздушности легочной ткани продолжалась ИВЛ с сатурацией на уровне 94%. Антикоагулянтная терапия проводилась путем титрования дозы нефракционированного гепарина под постоянным лабораторным контролем в целях предупреждения массивной кровопотери на фоне гипокоагуляции. Активированное время свертывания поддерживалось в диапазоне 380-420 с. Проводимая ВВ-ЭКМО позволила улучшить показатели газообмена в артериальной крови (PaO_2 = 125 мм рт.ст., $PaCO_2$ = 43 мм рт.ст.), при этом сохранялся смешанный декомпенсированный лактатацидоз (ph 7,16) (таблица).

03.03.2022 г. в 11:10 мин, несмотря на проводимые мероприятия, на фоне прогрессирующей гипоксемии и мультиорганной дисфункции наступила клиническая смерть пациентки. СЛР в течение 30 мин без эффекта и в 11 ч 40 мин была констатирована биологическая смерть.

После патологоанатомического исследования установлен диагноз:

Основное заболевание: U07.2 Новая коронавирусная инфекция, лабораторно неподтвержденная (вирус не идентифицирован). Внебольничная двусторонняя вирусная пневмония, в стадии разрешения, с организованными тромбами в сосудах легких.

Осложнения основного заболевания: Подострый миокардит, с очагами некрозов. Рассеянный и мелкоочаговый кардиосклероз. Сердечно-сосудистая недостаточность (NT-proBNP от 01.03.2022г. – 2308 пг/мл). Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Инфаркт S4, 5, 8 правого легкого.

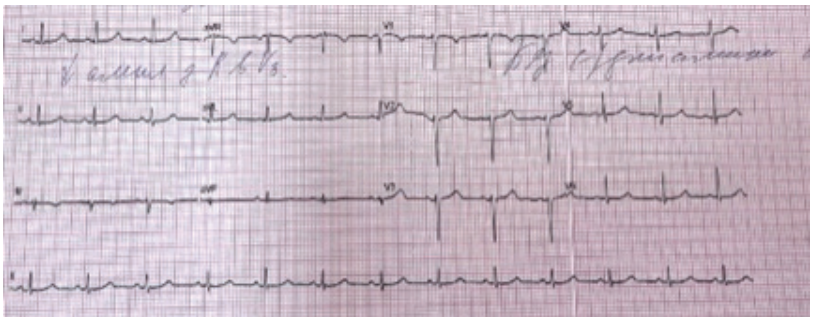
Диагноз был подтвержден результатами патоморфологического исследования (рис.2-4).

Обсуждение. Представленный клинический случай показывает, что у пациентки в реконвалесцентном периоде НКВИ COVID-19 превалировали симптомы миокардита, которые на начальном этапе лечения удалось купировать. Однако другое осложнение в виде тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии привело к острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности с развитием состояния клинической смерти. В связи с тяжестью состояния ТЭЛА не была верифицирована методом компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий. Диагноз и решение о проведении системного тромболизиса были обоснованы особенностью клинической картины и лабораторных данных (D-димер >5,0 мкг/мл, NT-proBNP - 2303 пг/мл). Результаты патологоанатомического исследования подтвердили ТЭЛА и свидетельствовали, что у пациентки были множественные «старые» внутрисосудистые тромбы мелких ветвей, которые вероятно начали формироваться еще в остром периоде болезни и протекали с малой симптоматикой. Именно поэтому тромбы были подвергнуты лизису только частично и тромболитическая

Лабораторные данные

Показатель	Референс	24.02.	25.02.	27.02.	01.03.	02.03.	03.03.
Ph венозная кровь	7,32 – 7,42	7,43	7,36			7,25	7,16
$PaCO_2$, мм рт. ст.	95-110	35				55	43
PaO_2, мм рт. ст.	42,0-55,0	95				68	205
SvO_2, %	94-98	71	70			68	65
Lac, ммоль/л	0,2-1,8	3,1	2,1		5	6	10
Glu, ммоль/л	3,9-5,3	5,6	4,8	4,5	4,5	13,1	9,8
BE, ммоль/л	-2,5 - 2,5	-2	2		-3,5	-4	-6
RBC, 10^{12}/л	3,74-5,31	4,6	4,4	4,1	4,7	4,1	2,2
Нв, г/л	118-165	146	141	133	147	131	73
PLT 10^9/л	141-389	136	135	107	118	68	76
WBC, 10^9/л	3,89-9,23	10,6	10,7	12,2	15,7	18,8	28,5
NT-proBNP, пг/мл	0,0 – 125,0	1201			2303		
Тропонин, нг/л	<29,000	0,01			0,1	1,1	2,5
СРБ, мг/л	0 - 5	154		91	141	130	199
СОЭ, мм/ч	<15	15	13	10	60	65	66
Д-димер, мкг/мл	0,047-0,7	0,7	0,5	0,5	>5,0	>5,0	>5,0
АЧТВ, сек	25,5-33,5	20,8	39	38	77	79	88
АлАТ, ед/л	0,0-31,0	76,6	73,4	77,9	69,8	179	1438
АсАт, ед/л	0,0-31,0	48,2	47,0	40,9	38,4	146	1248
Креатинин, мкмоль/л	53-97	89,3	85,7	75,6	75,4	90,6	309,2
Прокальцитонин, нг/мл	0,0-0,05	0,05			0,07	0,5	7,1

а



б

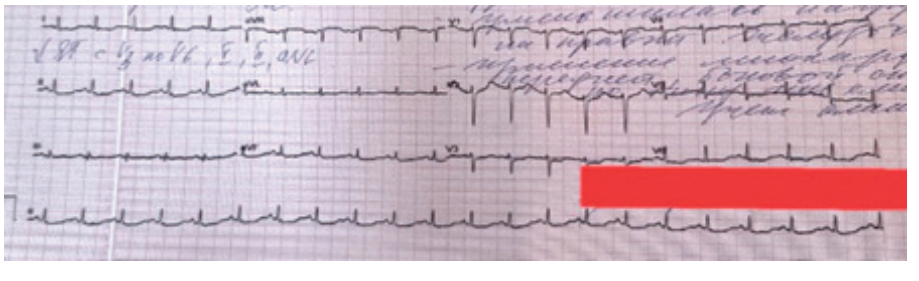


Рис. 1. ЭКГ пациентки М.: а - от 24.02.22 г. в день госпитализации, б - от 02.03.22 г. в день ухудшения состояния

терапия оказалась недостаточно эффективной.

В настоящее время механизм запуска гиперкоагуляции и развития тромбообразования после перенесенной НКВИ COVID–19 до конца не изучен и требует дальнейшего исследования. Основной теорией остается развитие эндотелиальной дисфункции вследствие поражения SARS-Cov-2 и воспалительной реакции в месте контакта [10]. Мишенью для вируса является ангиотензинпревращающий фермент–2 (АПФ–2), который экспрессирует эндотелиальные клетки гладких мышц артерий, вен, кардиомиоцитов и альвеолярные эпителиальные клетки легких [3, 5, 8]. Вирус SARS-CoV-2 контактирует с клетками и с помощью основной протеазы Mpro с высокой

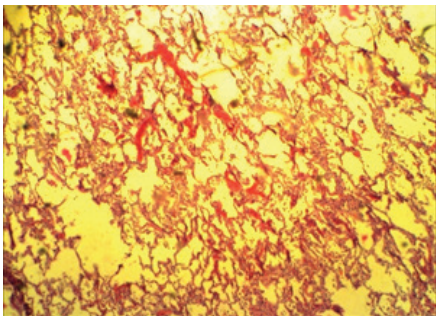
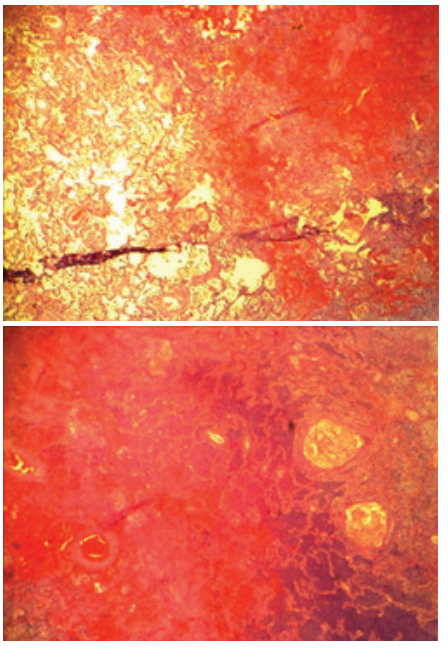


Рис. 2. Фрагмент правого легкого: утолщенные межальвеолярные перегородки за счет фиброза. В просветах альвеол отмечаются эритроциты, одно-, двухъядерные макрофаги, лимфоциты, лейкоциты, следы белковой жидкости. В части альвеол прослеживается десквамированный респираторный эпителий. *(Рис.2-4 окраска препаратов сделана гематоксилином и эозином, х100)*

а



б

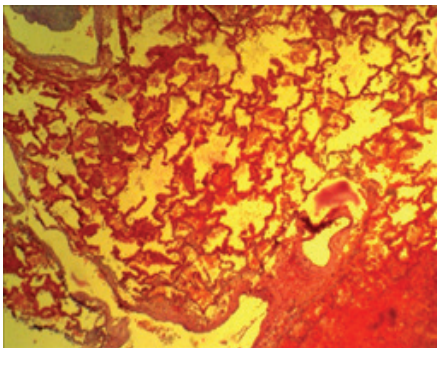


Рис. 3. Фрагменты правого легкого, зона инфаркта: а) во фрагментах с нижней доли лёгкого отмечаются обширные поля кровоизлияния, с очагами некрозов подлежащей ткани, б) в препарате граница ткани легкого и зоны инфаркта

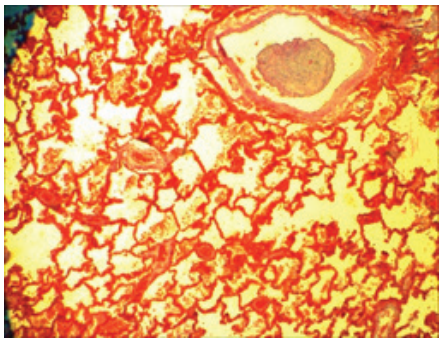


Рис. 4. Фрагмент правого легкого: в просвете сосуда имеется смешанный тромб

аффинностью, связываясь с рецептором (АПФ-2) и трансмембранной сериновой протеазой-2 (TMPRSS-2) [9]. Активный сайт Mpro в SARS-CoV-2 имеет структурное сходство с факторами свёртывания Xa и тромбина и поэтому может активировать свертывающую систему крови, запуская каскад реакции с тромбообразованием.

Данный случай демонстрирует, что процесс внутрисосудистого тромбообразования может развиться в случаях легкой и средней степени тяжести COVID-19, в реконвалесцентном периоде болезни, при отсутствии явных рисков венозных тромбоэмболических осложнений и до определенного момента протекать без выраженных лабораторных и клинических проявлений.

Заключение. Таким образом, настороженность в отношении тромбоэмболических осложнений должна сохраняться у любого больного, перенесшего НКВИ COVID-19. Представленный клинический случай демонстрирует, что риск фатальных тромбоэмболических осложнений в реконвалесцентом периоде сохраняется не только при тяжелой форме течения НКВИ COVID-19, но и у пациентов, перенесших данное заболевание в легкой и средней степени тяжести. Если профилактическое применение низкомолекулярного или нефракционированного гепарина обязательно в период всего стационарного периода лечения больных с COVID-19, то вопросы выбора антикоагулянтных препаратов, их дозы и сроков назначения после выписки остаются нерешенными. Ранняя стратификация пациентов по риску тромботических осложнений, правильный выбор антикоагулянтной терапии на всех этапах лечения пациентов с НКВИ COVID-19 позволят избежать или снизить развитие тяжелых тромботических осложнений.

Литература

1. Временные методические рекомендации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версии 14. – М., 2021.

Temporary guidelines. “Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection COVID-19". Version 14. - M., 2021.

2. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19 / Г.М. Галстян // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645 – 657.

Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19 / G.M. Galstyan // Pulmonology. - 2020. - T. 30, No. 5. - C. 645 - 657.

3. Загидуллин Н.Ш. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID - 2019 / Н. Ш. Загидуллин, Д.Ф. Гареева, В.Ш. Ишметов [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2020.- Т. 26, №3. – С. 240-247. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247.

Zagidullin N.S. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019 / N.S. Zagidullin, D.F. Gareeva, V.S. Ishmetov [et all.] // Arterial Hypertension. - 2020.- Vol. 26, №3. – P.240-247.

4. Явелов И.С. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии /И.С. Явелов, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020 – Т. 19, № 3. – С. 310 – 318.

Yavelov I.S. COVID-19: the state of the hemostasis system and features of antithrombotic therapy / I.S. Yavelov, O.M. Drapkina // Cardiovascular therapy and prevention. - 2020 - T. 19, No. 3. - P. 310 - 318.

5. Aimes R.T. Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis / R.T. Aimes, A. Zijlstra, J.D. Hooper //Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 89, № 3. – P. 561-572.

6. Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) European Heart Journal. – 2020. –Vol. 41. – P. 543-603.

7. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen, X. Wu, L. Zhang, T. He // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5. – P. 811–818. http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017.

8. Hamming I. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. / I. Hamming, W. Timens, M.L. Bulthuis // J. Pathol. 2004. – Vol. 203, № 2. – P.631-637. doi:10.1002/path.1570.

9. Lu R. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li // Lancet. -2020. - Vol. 395. – P. 565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

10. Varga Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer., P. Steiger // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P.1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.32

УДК 616-007.74

О.Г. Сидорова, А.Н. Слепцов, К.С. Лоскутова

РАННЯЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НИЖНЕЙ ЗАТЫЛОЧНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ГРЫЖИ В 13/3 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ

Описан случай ранней ультразвуковой пренатальной диагностики редкого инвалидизирующего порока развития ЦНС плода - нижнего затылочного энцефалоцеле - в сроке 13/3 недель беременности. Представлены описание характерных ультразвуковых маркеров, этапы пренатальной ультразвуковой диагностики. Дородовый диагноз установлен на основании базовых признаков, характерных для данной патологии ЦНС. Беременность по решению семьи прервана в сроке 17 недель. Патоморфологическое исследование абортуса подтвердило эхографические изменения, выявленные в пренатальном периоде.

Ключевые слова: плод, нижнее затылочное энцефалоцеле, ультразвуковая дородовая диагностика, патоморфологическое исследование.

A case of early ultrasound prenatal diagnosis of a rare disabling malformation of the fetal central nervous system - inferior occipital encephalocele - at 13/3 weeks of gestation is described. The description of characteristic ultrasonic markers, stages of prenatal ultrasound diagnostics are presented. The prenatal diagnosis was established on the basis of the signs characteristic of this pathology of the central nervous system. The pregnancy was terminated at 17 weeks by decision of the family. Pathomorphological examination of abortus confirmed the echographic changes detected in the prenatal period.

Keywords: fetus, lower occipital encephalocele, ultrasound prenatal diagnosis, pathomorphological examination.

Введение. Черепно-мозговая грыжа (encephalocele) — это образование грыжевого мешка с различным анатомическим содержимым, локализующееся в области дефекта в своде костей черепа, преимущественно в черепных швах. Частота 1,13: 10 000 новорожденных [2, 3].

Появление энцефалоцеле связано с нарушением раннего эмбрионального развития свода черепа в период закладки мозговой пластинки и смыкания ее в мозговую трубку [4].

По локализации черепно-мозговые грыжи (далее ЧМГ) подразделяют на передние (лобные), назофарингеальные, базальные и задние (затылочные). В зависимости от расположения выше или ниже затылочного бугра различают верхнюю или нижнюю ЧМГ [2].

По содержимому грыжевого мешка черепно-мозговую грыжу подразделяют на менингоцеле, энцефалоцеле и энцефалоцистоцеле. В первом случае черепно-мозговая грыжа содержит покрытую кожей твердую мозговую оболочку (dura mater). При больших дефектах, если в состав грыжевого мешка входит мозговая ткань с паутинной (arachnoidea encephali) и мягкой (pia mater) оболочками, то это - энцефалоцеле. Энцефалоцистоцеле - вид крайне выраженной формы ЧМГ, когда в состав грыжи входит и часть желудочковой системы головного мозга. Встречаются также «отшнуровавшиеся» мозговые грыжи как наиболее благоприятная форма ЧМГ, когда в период развития грыжа теряет связь с полостью черепа [1].

Наиболее частые (до 80-90%) и неблагоприятные по прогнозу - грыжи затылочной локализации [3].

Эхографическим маркёром ЧМГ является обнаружение дефекта костей свода черепа и паракраниального образования различной локализации и содержимого, в зависимости от того, какая ткань головного мозга входит в грыжевой мешок [5,8]. Ранняя дородовая диагностика ЧМГ в первом триместре беременности возможна после 11 недель беременности, когда происходит завершение оссификации костей свода черепа [3].

Метод МРТ плода может дополнить и уточнить данные ультразвукового исследования, что важно для выбора тактики дальнейшего ведения беременности и отдаленных прогнозов. В 80% случаев ЧМГ наблюдаются различные сочетанные аномалии: микроцефалия, вентрикуломегалия, агенезия мозолистого тела, голопрозэнцефалия, врожденные пороки сердца и аномалии опорно-двигательного аппарата. При пренатальном исследовании также важно учесть, что ЧМГ может входить в ряд синдромальных состояний, таких как синдром Меккеля-Грубера, синдром амниотических тяжей, синдром Уокера-Варбурга и фронтоназальная дисплазия [3] Лечение ЧМГ грыж оперативное с использованием методов пластической хирургии, особенно при передних локализациях. Послеоперационные потери при ЧМГ достигают 44%. Интеллектуальный дефицит у выживших детей от 40 до 91% [6]. Опыт мировой фетальной хирургии показывает возможность внутриутробного хирургического лечения ЧМГ в сроке от 24 до 26 недель гестации с минимально выраженной неврологической симптоматикой в послеродовом катамнезе [7,9].

Материалы и методы. Пациентка К., 25 лет. Соматически здорова. Данная беременность вторая, первая завершилась менее года назад преждевременными оперативными родами на 33-й неделе. Первая беременность протекала с анемией выраженной степени, дефицитом веса, хронической фетоплацентарной недостаточностью, синдромом задержки развития плода I степени. Ребенок умер на 6-й неделе жизни по причине грибкового бактериального сепсиса.

При настоящей беременности пациентка встала на «Д» учет в 6-7 недель беременности. Данная беременность протекала с ранним токсикозом средней степени тяжести, по поводу чего получила лечение в условиях стационара. Отмечается хроническая никотиновая интоксикация, стаж курения 2 года до наступления первой беременности. Воздействие других тератогенных факторов отрицает. Брак гражданский, неродственный. Мужу 27 лет, курит. Супруги производственных вредностей не имеют. Генеалогиче-

СИДОРОВА Оксана Гаврильевна – н.с. ЯНЦ КМП, okssi66@mail.ru; **СЛЕПЦОВ Архип Николаевич** – врач генетик Респ. больницы №1-НЦМ, г. Якутск; **ЛОСКУТОВА Кюнняй Саввична** – к.м.н., зав.отд. Респ. больницы №1-НЦМ.

ский анамнез со стороны мужа не отягощен. Первое плановое скрининговое исследование плода проводилось в сроке 13/3 недели беременности на УЗ аппарате Accuvix A-30, Samsung Medison, датчиками: объемным 4-8 Мгц и конвексным на 4-9 Мгц.

Результаты и обсуждение. Фетометрические данные плода при скрининговом исследовании в сроке 13/3 недель беременности соответствовали гестационной норме. При осмотре костей свода черепа плода в нижней части затылочной области, слева, паракраниально определялось тонкостенное грыжевое образование округлой формы, размерами 7 х 6 мм. Эхоструктура грыжевого образования неоднородна (вероятно, оболочки мозга в цереброспинальной жидкости). В затылочной области головки плода, в своде, четко определялся дефект костей черепа шириной 1,7 мм (рис. 1-3). В режиме ЦДК – аваскулярно. Других эхографических маркеров хромосомной аномалии и маркеров, патогномоничных для синдромального диагноза, не было выявлено. Пациентка была направлена на второй этап обследования в МГЦ, где диагноз был полностью подтвержден. Пренатальное кариотипирование не проводилось.

В сроке 17 недель с согласия семьи и по итогам коллегиального заключения специалистов произведено медикаментозное прерывание беременности. При патологоанатомическом исследовании плода выявлено: абортус женского пола, массой 250 г, рост 21 см. При осмотре шейно-затылочной области обнаружено грыжевое выпячивание диаметром 15 мм. Содержимое грыжевого мешка – отечные оболочки мозга, грыжевой дефект 6 мм. Ко дну грыжевого отверстия тесно прилежало полушарие мозжечка. Внутренние органы сформированы правильно, без видимых пороков развития.

Описанный случай – первый в Якутии опыт ранней пренатальной диагностики затылочного энцефалоцеле в 13/3 недель беременности, в котором наблюдается правильное и четкое проведение всех этапов пренатального обследования, консультирования и патологоанатомической верификации. Проведение первого пренатального

Рис. 1. Сагиттальный срез плода

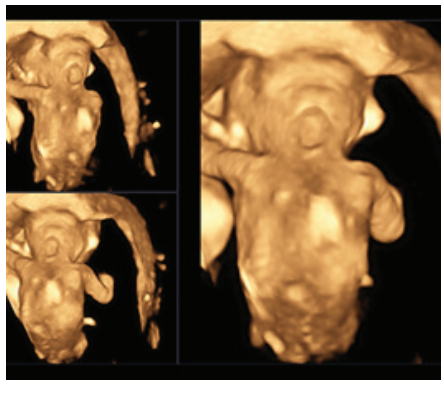


Рис. 2. 3D-реконструкция плода

Рис. 3. Коронарный срез головки плода с ЧМГ

скринингового исследования в сроке более 11 недель гестации позволило своевременно выявить инвалидизирующий порок развития и с меньшими моральными и материальными потерями предотвратить рождение ребенка с тяжелой инвалидизирующей патологией центральной нервной системы.

В мировой практике в специализированных клиниках большинство случаев энцефалоцеле диагностируется при скрининговых ультразвуковых исследованиях [2].

В описанном случае причина изолированного фолатзависимого порока развития ЦНС у плода, вероятно, многофакторна: недавняя беременность, гормональные дискорреляции, хроническая гипоксия, неполноценное питание и дефицит веса (при постановке на «Д» учет ИМТ беременной- 17,3 кг/м^2).

Учитывая последний факт, с целью снижения количества фолатзависимых пороков развития в женских консультациях целесообразны более активная работа кабинета планирования семьи с родильницами с неблагополучными исходами беременностей, назначение фолиевой кислоты, патронаж семей в первый год после потери ребенка, консультация психолога и регулярные профилактические беседы.

Литература

1. Исаков Ю.Ф. Черепно-мозговая грыжа / Ю.Ф. Исаков // Детская хирургия. 3-е изд. - М.: Медицина, 1983. - С. 313–316.

Isakov Yu.F. Craniocerebral hernia / Yu.F. Isakov // Pediatric surgery. 3rd ed. - M.: Medicine, 1983. - P. 313–316.

2. Калмин О.В. Аномалии развития в результате несмыкания нервной трубки. Аномалии развития органов и частей тела человека: учебное пособие / О.В. Калмин, О.А. Калмина. - Ростов-н/Д: Феникс, 2016. - С. 6–9.

Kalmin O.V. Anomalies of development as a result of non-closure of the neural tube. Anomalies in the development of organs and parts of the human body: textbook / O.V. Kalmin, O.A. Kalmina. - Rostov-n / D: Phoenix, 2016. - P. 6–9.

3. Медведев М.В. Черепно-мозговая грыжа. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. 4-е изд. / М.В. Медведев. - М.: Реал Тайм, 2016. - С. 31–37.

Medvedev M.V. Craniocerebral hernia. Prenatal sonography. Differential diagnosis and prognosis. 4th ed. / M.V. Medvedev. – M.: Real Time, 2016. – P. 31-37.

4. Brown M.S., Sheridan-Pereira M. Outlook for the child with a cephalocele. Pediatrics. 1992; 90: 914–919.

5. Borowski D., Wegrzyn P., Bartkowiak R. et al. First trimester diagnosis of encephalocele: report of two cases and review of the literature. Ginekol. Pol. 2011; 82: 700–704.

6. Boyd P.A., Wellesley D.G., De Walle H.E. et al. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. J. Med. Screen. 2000; 7: 169–174.

8. Cavalheiro S., Silva da Costa M.D., Mendon a J.N. et al. Antenatal management of fetal neurosurgical diseases. Childs Nerv. Syst. 2017; 33: 1125–1141.

9. Garofne E., Loane M., Dolk H. et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2005; 25 (1): 6–11.

10. Milani H.J., Barbosa M.M., Sarmento S. et al. Intrauterine open fetal surgery for correction of isolated occipital encephalocele. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 50: 33–34.

Н.Н. Протопопова, О.В. Ядреева, С.А. Кондратьева,
О.Н. Иванова, С.А. Евсеева, Т.Е. Бурцева

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.33

УДК 616.419-007.21-07

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАРЦИАЛЬНОЙ КРАСНОКЛЕТОЧНОЙ АПЛАЗИИ У РЕБЕНКА 2 ЛЕТ

В настоящее время описано не более 300 больных с парциальной красноклеточной аплазией. В статье представлен редкий случай парциальной красноклеточной аплазии у ребенка саха.

Ключевые слова: анемия, эритроциты, красноклеточная аплазия, лечение, секвенирование, саха, дети, Якутия.

Currently no more than 300 patients with partial red cell aplasia have been described. The article presents a rare case of partial red cell aplasia in a Sakha child.

Keywords: anemia, erythrocytes, red cell aplasia, treatment, sequencing, Sakha, children, Yakutia.

Введение. Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) - редкая форма врожденной аплазии кроветворения, развивающаяся в результате апоптоза эритроидных предшественников в костном мозге вследствие дефекта биосинтеза рибосом [1-4]. Впервые ПККА описал в 1922 г. Kaznelson. В дальнейшем был описан ряд случаев этого заболевания, при этом у значительной части больных выявлена опухоль вилочковой железы (тимома) [2].

В настоящее время большинство генетически расшифрованных случаев ПККА являются результатом гаплотипической недостаточности генов, кодирующих белки малой или большой субъединиц рибосом; идентифицированы также единичные случаи ПККА в результате мутации генов *GATA1, FLVCR1 и TFR2*. Описаны врожденные формы ПККА с дебютом в 2 года. Течение заболевания хроническое, в некоторых случаях получается достичь ремиссии [1-3]. В статье представлен интересный случай пациента саха с парциальной красноклеточной аплазией (ПККА).

Клинический пример. Ребенок И., саха, 2 года. Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей в первой половине с токсикозом, во второй половине – без особенностей, со слов мамы. Роды 1, в срок, на 41-й неделе, естественные. Вес при рождении 3020 г, рост 51 см. К груди приложен на 1-е сут. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписаны из роддома на 5-е сут. Грудное вскармливание до 1 месяца. Психомоторное развитие до 1 года соответствовало возрасту: головку держит с 2 месяцев, переворачивается с 4 месяцев, сидит с 6 месяцев, ползает с 7 месяцев, ходит с 10 месяцев.

Заболевания матери – анемия, аллергические заболевания. Наследственность, со слов матери, не отягощена.

Профилактические прививки по национальному календарю прививок.

Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, COVID-19, бронхиты, бронхиальная астма.

Аллергологический анамнез: на цитрусы, пыль.

Перенесенных операций не было.

Из анамнеза болезни: с января 2021 г. ребенка беспокоят частые ОРВИ, с длительным кашлем, бледность, вялость и слабость. В феврале 2021 г. ребенок направлен на лечение в центральную районную больницу. Жалобы при поступлении: на частые ОРВИ и длительный кашель, бледность кожных покровов, слабость, вялость, кашель. Выписан в марте 2021 г. с улучшением.

29.09.21 с жалобами на длительный кашель, бледность кожных покровов, слабость, вялость, кашель ребенок направлен в пульмонологическое отделение ПЦ РБ№1- НЦМ.

По результатам обследования: общий анализ и биохимический анализ крови - без особенностей. Взяты исследования на инфекции: ДНК ЦМВ положительный. ПЦР крови на ЦМВ - отрицательная, вирус простого герпеса 1,2 - отрицательная. ПЦР мочи на ЦМВ - положительная. Поставлен клинический диагноз: Обструктивный бронхит. Затяжное течение. Сочетанной этиологии. Инфицирование ЦМВ с поражением бронхолегочной системы.

Ребенок получил лечение: виферон 150000 МЕ 2 раза в день, азитромицин 10 мг/кг/сут (120 мг) 1 раз в сут на 5 дней, хофитол по 0,5 мл 3 раза в сут, линекс по 1 капсуле 3 раза в день, урсодизоксихолевая кислота 50 мг 2 раза в сут, валганцикловир в дозировке 16 мг/кг 2 раза в сут. 14.10.22 ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

С 31.01.22 по 26.02.22 ребенок перенес коронавирусную инфекцию. С 17.02.22 отмечается ухудшение состояния: слабость, вялость, выраженная бледность. 17.02.22 госпитализирован в инфекционное отделение РБ№1-НЦМ.

Параклинически: общий анализ крови от 16.02.22: лейкоциты (WBC) 11x10^{9}/л (РИ: 7,5 – 11x10 ^{9}/л), эритроциты (RBC) – 1,72 x10^{12}/л (РИ: 4-4,9x10^{12}/л), гемоглобин (HGB) – 44 г/л (РИ: 110-5=132x10 г/л), палочкоядерные нейтрофилы – 6% (РИ: 1-5%), сегментоядерные нейтрофилы – 21% (РИ: 35 - 55 %), лимфоциты – 69% (РИ: 35-55%), моноциты – 4% (РИ: 4-6 %), эозинофилы – 4% (РИ: 0-5%), ретикулоциты 0,2% (РИ: 0,4- 1,3%), СОЭ 37 мм/ч (РИ: 1-15 мм/ч). Заключение: Гипохромная анемия II-III степени.

Биохимический анализ крови от 16.02.22: аланинаминотрансфераза (АЛТ) 43,43 Ед/л (РИ: 0-40,00 Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) 39,4 Ед/л (РИ: 0-40,0 Ед/л), глюкоза крови 4 ммоль/л (РИ: 3,3-5,60 ммоль/л), общий белок 59,5 г/л (РИ: 51,00-73,00 г/л), альбумин 46,5 г/л (РИ: 35,0-50,0г/л), креатинин 25,5 мкмоль/л

ПЦ РБ№1-НЦМ, г. Якутск: **ПРОТОПОПОВА Надежда Николаевна** – врач гематолог, **ЯДРЕЕВА Ольга Валерьевна** – врач гематолог, **КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна** – детский онколог и гематолог. **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, olgadoctor@list.ru; **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – с.н.с. ФГБНУ ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, bourtsevat@yandex.ru.

(РИ: 35,00-110,00ммоль/л), мочевина 6,8 ммоль/л (РИ: 3,3-5,8 ммоль/л), сывороточное железо 62,9 г/л (РИ: 9,0-30,4 г/л), общий билирубин 4 мкмоль/л (РИ: 3,4- 17,10 мкмоль/л). Заключение: повышение уровня сывороточного железа.

Ребенок экстренно переведен 17.02.22 в онкогематологическое отделение ПЦ РБ№1-НЦМ.

Миелограмма от 18.02.22: гранулоцитарный росток с задержкой на стадии миелоцитов с отсутствием показателей эритроидного ростка. Морфологическая картина характерна для парциальной красноклеточной аплазии.

Консультирован в ФГБУ «ИМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, рекомендовано обследование с целью уточнения диагноза. По данным молекулярно-генетических исследований подтверждено наличие мутаций в рибосомальных генах *(RPS19, RPS10, RPS24, RPS26, RPL5, RPL11, RPL35a, RPS7, RPS17),* что свидетельствует о парциальной красноклеточной аплазии.

Назначен L-лицин, гемотрансфузия №1 – 30 мл.

При выписке общий анализ крови от 30.12.2021: лейкоциты (WBC) – 4,4х*10^9/л (РИ: 7,5–11х10 ^{9}/л), эритроциты (RBC) – 4,3х10^{12}/л (РИ: 4-4,9х10^{12}/л), гемоглобин (HGB) – 120,2 г/л (РИ: 110-132х10 г/л), палочкоядерные нейтрофилы – 3% (РИ: 1-5%), сегментоядерные нейтрофилы – 27% (РИ: 35 - 55%), лимфоциты – 55% (РИ: 35-55%), моноциты – 5% (РИ: 4-6%), ретикулоциты 0,4 (РИ: 0,4 - 1,3%), СОЭ 3 мм/ч (РИ: 1-15 мм/ч). Заключение: Отмечено улучшение лабораторных показателей.

Поставлен клинический диагноз: Парциальная красноклеточная аплазия. Сопутствующий диагноз: Атопический дерматит. Ограниченная форма. Подострое течение. Врожденный порок сердца. Недостаточность митрального клапана I степени. Добавочная левая коронарная артерия. Е66.0 Паратрофия II степени. Гипоплазия правой почки. Физиологический фимоз.

Больной ребенок выписан из больницы с рекомендациями: преднизолон в дозе 1,5 табл. в сут, разделенные на 3 приема. Повторная госпитализация через 1 месяц.

В период с 23.05.22 по 7.06.22 дважды госпитализирован в онкогематологическое отделение ПЦ РБ№1-НЦМ по экстренным показаниям в связи с ухудшением состояния и изменениями в анализах крови.

Объективный осмотр при поступлении: рост 85 см, вес 16 кг, температура 36,1, ЧДД 24 в мин, ЧСС до 96 в мин. Состояние средней степени тяжести по основному заболеванию. Самочувствие не страдает. Аппетит не нарушен. Сон спокоен. Сознание ясное. Телосложение правильное. Подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно. Зев не гиперемирован. Слизистые оболочки рта и зева чистые, бледной окраски. Носовое дыхание свободное. Костно-суставная система без особенностей. Периферическая лимфатическая система: лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы. При перкуссии грудной клетки – ясный легочный звук. При аускультации грудной клетки выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет.

Параклинически: общий анализ крови от 14.06.22 – лейкоциты (WBC) 4,23х10^9/л (РИ: 7,5–11х10^9/л), эритроциты (RBC) – 2,3х*10^{12}/л (РИ: 4-4,9$10^{12}$/л), гемоглобин (HGB) – 60,0 г/л (РИ: 110-132х10 г/л), палочкоядерные нейтрофилы – 1% (РИ: 1-5%), сегментоядерные нейтрофилы – 22% (РИ: 35 - 55%), лимфоциты – 54% (РИ: 35-55%), моноциты – 9% (РИ: 1-5%), ретикулоциты 4 (РИ: 4-6%), СОЭ 3 мм/ч (РИ: 1-15 мм/ч). Заключение: снижение содержания гемоглобина, эритроцитов.

Ребенку поставлен клинический диагноз: парциальная красноклеточная аплазия.

Назначено лечение: стол №15, L-лейцин 1000 мг/м^2 – 540 мг 3 раза в сут в течение 3 месяцев, заместительная терапия - переливание отмытых эритроцитов.

На фоне проводимой терапии улучшение состояния и показателей крови. В данное время ребенок получает лечение по месту жительства, периодически поступает в онкогематологическое отделение ПЦ РБ№1-НЦМ для получения заместительной терапии отмытыми эритроцитами.

Заключение. Парциальная красноклеточная аплазия - редкий синдром, который характеризуется снижением количества предшественников эритроидных клеток в костном мозге. При парциальной красноклеточной аплазии необходимо тщательное обследование больного для исключения неопластического процесса, дифференциальной диагностики с сидеробластной анемией и острым лейкозом, транзиторной эритробластопенией, врожденной гипопластической анемией и синдромом Пирсена. В диагностике применяются методы секвенирования NGS и определение длины теломер. Основным методом лечения парциальной красноклеточной аплазии является переливание эритроцитной массы и назначение L-лейцина и глюкокортикостероидов.

Литература

1. Агбалян Р.Ш. Клинический пример транзиторной эритробластопении детского возраста / Р.Ш. Агбалян, Т.Д. Позднякова // Forcipe.- 2021.- Т. 4, № S1.- С. 313.

Agbalyan R.S. Clinical example of transient erythroblastopenia of childhood / R.S. Agbalyan, T.D. Pozdnyakova // Forcipe.- 2021.- Vol. 4.- No. S1.- P. 313.

2. Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга в сочетании с тимомой. обзор литературы и собственные данные / А.А. Петренко, А.В. Пивник, Г.А. Дудина [и др.] // Терапевтический архив.- 2019.- Т. 91, № 7.- С. 121-126.

Partial red cell aplasia of the bone marrow in combination with thymoma. literature review and own data/ A.A. Petrenko, A.V. Pivnik, G.A. Dudina, [et al.] // Therapeutic archive. - 2019. - Vol. 91.- No. 7.- P. 121-126.

3. Редкие гематологические заболевания и синдромы парциальная красноклеточная аплазия в сочетании с м-градиентом: обзор литературы и собственные клинические наблюдения / А.В. Пивник, А.А. Петренко, С.В. Кожурин [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2018.- Т. 11, № 3.- С. 273-280.

Rare hematological diseases and syndromes partial red cell aplasia in combination with m-gradient: literature review and own clinical observations / A.V. Pivnik, A.A. Petrenko, S.V. Kozhurin [et al.] // Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice.- 2018. - Vol. 11.- No. 3.- P. 273-280.

4. Транзиторная эритробластопения детского возраста: обзор 39 случаев / Л.Ю. Жукова, А.В. Харчев, О.Л. Колобова [и др.] // Педиатр.- 2015.- Т. 6, № 1.- С. 44-53.

Transient erythroblastopenia of childhood: a review of 39 cases / L.Y. Zhukova, A.V. Kharchev, O.L. Kolobova [et al.] // Pediatrician.- 2015. - Vol. 6.- No. 1.- P. 44-53.

Ю.И. Хабарова, А.А. Таппахов, Т.Е. Попова

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА С ДЕМЕНЦИЕЙ И ДЕМЕНЦИИ С ТЕЛЬЦАМИ ЛЕВИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.34

УДК 616.8-009.3

Схожесть профиля когнитивных нарушений при болезни Паркинсона (БП) с деменцией и деменции с тельцами Леви (ДТЛ) приводит к трудностям диагностики этих двух заболеваний, так как и при ДТЛ, и при БП страдают внимание, способность к целенаправленной деятельности, зрительно-пространственная ориентация, зрительно-конструкциональная способность и память. В статье на примере собственных клинических наблюдений авторы продемонстрировали, что важным аспектом в постановке верного диагноза являются объективная информация от родственников и анализ предоставленной медицинской документации.

Ключевые слова: деменция, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, когнитивные нарушения, зрительные галлюцинации.

The similarity of the profile of cognitive impairment in PD with dementia and DTL leads to some difficulties in the diagnosing of these two diseases as in DLB and PD, attention, goal-directed activity, visual-spatial orientation, visual-constructive ability, and memory are affected. In the article, using the example of their own clinical observations, the authors demonstrated that objective information from relatives and analysis of the available medical records is considered an important aspect in making a correct diagnosis.

Keywords: dementia, dementia with Lewy bodies (DLB), Parkinson's disease (PD), cognitive impairment, visual hallucinations.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) и деменция с тельцами Леви (ДТЛ), или болезнь диффузных телец Леви, являются родственными нейродегенеративными заболеваниями, которые принадлежат к группе α-синуклеинопатий и имеют схожие когнитивные, поведенческие и вегетативные нарушения [1, 2]. α-синуклеин представляет собой белок, состоящий из 140 аминокислот, который может в патологических условиях агрегировать с образованием внутриклеточных включений – телец Леви [7].-

Согласно теории H. Braak, нейродегенеративный процесс при БП проходит 6 стадий и начинается с ядер блуждающего нерва и обонятельной луковицы. Классические двигательные симптомы появляются на 3-й стадии дегенеративного процесса, когда тельца Леви обнаруживаются в нейронах черного вещества среднего мозга. Начиная с 4-й стадии в процесс вовлекаются нейроны коры головного мозга, что обусловливает развитие когнитивных нарушений и их прогрессирование до уровня деменции [8]. При ДТЛ нейродегенеративный процесс мультифокальный, и тельца Леви уже с ранних стадий обнаруживаются в коре головного мозга, что объясняет раннее развитие когнитивных нарушений. Однако в то же время при ДТЛ поражение ствола мозга может быть менее выраженным, чем при БП, что обусловливает менее выраженное проявление паркинсонизма у пациентов [9].

В 2017 г. McKeith и коллеги опубликовали обновленные критерии диагностики ДТЛ, согласно которым ключевым признаком заболевания является деменция. Кроме того, к основным признакам отнесены когнитивные флуктуации, зрительные галлюцинации, расстройство сна в фазу быстрого движения глаз, признаки паркинсонизма. Такие признаки, как гиперчувствительность к нейролептикам, падения, тяжелая вегетативная дисфункция, гипосмия, тревога, апатия отнесены к поддерживающим (но не обязательным) критериям [5]. Таким образом, деменция является облигатным признаком ДТЛ.

Что касается БП, то на ранней стадии у 20% пациентов наблюдаются легкие или умеренные когнитивные нарушения [3]. Через 3,5 года 57% пациентов имеют умеренные когнитивные нарушения, а в 10% случаев когнитивные нарушения уже достигают степени деменции; через 17 лет заболевания деменция развивается почти у 80% пациентов с БП. К факторам риска развития деменции при БП относятся: возраст, акинетико-ригидная форма болезни, снижение семантической речи, генетические факторы, низкий уровень образования и постуральная неустойчивость [10]. Таким образом, когнитивные нарушения степени деменции при БП развиваются позже, а при ДТЛ – уже присутствуют с момента начала заболевания. В связи с этим в клинической практике полезно пользоваться «правилом первого года»: если деменция возникает на фоне БП по крайней мере через 1 год от момента начала двигательных симптомов, это расценивается как БП с деменцией; если же деменция развивается в течение первого года от момента начала паркинсонизма или даже опережает развитие двигательных симптомов или возникает одновременно с ними, то такие случаи расцениваются как ДТЛ [11].

В таблице приводятся перекрываемые признаки и отличительные черты деменции при БП и ДТЛ [6].

Таким образом, профиль когнитивных нарушений при БП с деменцией и ДТЛ практически схожий. При обращении пациента без получения объективной информации от родственников или медицинской документации возможны определенные сложности в установлении верного диагноза.

Далее мы приводим два собственных клинических случая пациентов с БП с деменцией и ДТЛ.

Клинический случай №1. Пациентка Е., 60 лет, направлена в неврологическое отделение с жалобами на замедленность и обедненность движений, неустойчивость и застывания при ходьбе, ускорение при движении

ХАБАРОВА Юлия Ильинична – м.н.с., зав. отделением Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП, г. Якутск, september062007@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5674-4426; **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП, tappakhov@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4159-500X; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора по науке ЯНЦ КМП, tata2504@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1062-1540.

Сходства и различия БП с деменцией и ДТЛ (по [6] с дополнениями авторов)

Признак	Болезнь Паркинсона с деменцией	Деменция с тельцами Леви
Паркинсонизм	Облигатный	Менее выражен, чем при БП Может отсутствовать у 25% пациентов Тремор встречается реже
Когнитивные нарушения	Дизрегуляторный характер	Дизрегуляторный характер, большее снижение памяти и внимания, чем при БП
Зрительно-пространственные нарушения	Характерны	Характерны
Зрительные галлюцинации	Чаще обусловлены дофаминергической терапией, но могут возникать и спонтанно	Встречаются чаще, возникают спонтанно, не связаны с зрительно-пространственными нарушениями и нарушениями гнозиса
Тревога, депрессия	Характерны	Характерны
Расстройство сна в фазу быстрого движения глаз	Да, может предшествовать двигательным симптомам	Да, может предшествовать деменции
Чувствительность к нейролептикам	+	+++
Вегетативная недостаточность	+	++

вперед, недержание мочи, постоянные запоры, потерю обоняния, изменение почерка, чувство грусти, тревоги, нарушение сна, зрительные галлюцинации не устрашающего характера.

Болеет на протяжении 7 лет. Первые симптомы заболевания в виде замедленности движений заметили коллеги. В следующем году наросла замедленность движений и появилось шаркание при ходьбе. Неврологом установлен диагноз болезнь Паркинсона, назначен пирибедил с титрованием дозы до 50 мг 3 раза в день. На фоне лечения наметилась положительная динамика. На третьем году болезни присоединились легкие тазовые нарушения в виде недержания мочи, ухудшилась двигательная симптоматика в виде сложностей при вставании со стула, появления тремора, усиления замедленности движений. На четвертом году заболевания начата леводопа-терапия (леводопа / карбидопа с титрованием до 250 мг / 25 мг 3 раза в день) с незначительным эффектом в виде уменьшения скованности. С пятого года болезни, проживая дома одна, стала приглашать домой различных незнакомых людей с улицы, называя их своими близкими друзьями. В это же время родные стали замечать, что пациентка периодами стала заговариваться, разговаривала с несуществующими людьми, видела их в комнате и в окне. Временами пациентка понимала и критично относилась к своим видениям, отмечались перепады настроения с выраженной тревожностью и беспокойством.

На момент поступления в отделение пациентка принимала леводопу / карбидопу 250 мг / 25 мг 3 раза в день, прамипексол 1 мг 1 раз в день и леводопу / бенсеразид 200 мг/50 мг 3 раза в день. Длительность приема данной комбинации препаратов неизвестна ввиду когнитивных расстройств и отсутствия выписок.

В неврологическом статусе: аносмия, гипомимия, брадилалия, положительные рефлексы орального автоматизма. Мышечный тонус в руках повышен по типу «зубчатого колеса», больше слева; в ногах – повышен по типу «свинцовой трубки», больше слева. Тремор нижней челюсти. Выраженная олигобрадикинезия. Проба с толчком положительная. Походка семенящая. Поза согбенная. Лекарственные дискинезии в мышцах туловища и конечностей. По 3 части шкалы UPDRS набрала 73 балла.

Пациентка в сознании, внешне неопрятная. Во время осмотра все время тихонечко подпевает мотив песни, говорит, что «крутится в голове», так чувствует себя легче. В контакт вступает. Самокритика снижена. Инструкции выполняет. Истощаема. Внимание рассеянное, отвлекаемое. Мнестические нарушения в виде затруднения отсроченного воспроизведения, с запоминанием при помощи подсказок не справляется. Сужение объема слухоречевой памяти. Снижена фонетическая речевая активность (за минуту называла 7 слов, в норме от 11 слов). Трудности в усвоении моторных серий в пробе на динамический праксис, отмечены замены на стереотипии. Не справилась с тестом рисования часов (рис. 1, а). Нарушение серийного счета. Таким образом, учитывая данные исследования, можно говорить о наличии когнитивных нарушений дизрегуляторного нейродинамического характера, связанных с корково-лобной дисфункцией.

Выполнен тест MoCA – 13/30 баллов, по шкале Госпитальной оценки тревоги и депрессии (HADS) набрала 15 баллов по тревоге и 11 баллов по депрессии.

На МРТ головного мозга выявлены умеренно выраженные атрофические изменения больших полушарий, мозжечка, минимально выраженные -

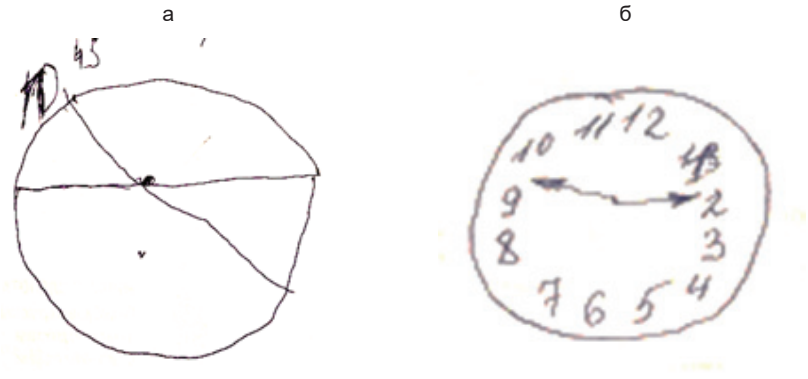


Рис. 1. Результат теста рисования часов пациентки Е.: а – при поступлении (циферблат не нарисован, стрелок нет, определяется секторальный характер рисунка); б – на фоне коррекции терапии (легкое смещение цифр на циферблате, одинаковый размер стрелок)

среднего мозга с заместительным расширением наружных и внутренних ликворных пространств.

На основании анамнеза (наблюдается с БП на протяжении 7 лет, симптомы когнитивного снижения присутствуют с 5-го года болезни) и клинической картины заболевания (паркинсонизм, деменция, зрительно-пространственные нарушения, зрительные галлюцинации, вегетативная дисфункция, лекарственные дискинезии) пациентке выставлен диагноз БП с деменцией.

Проведена коррекция лечения: отменен один препарат леводопы, оставлена только леводопа / карбидопа в дозе 250 / 25 мг 3 раза в день, отменен прамипексол, добавлен мемантин с титрованием до 20 мг/сут и атипичный нейролептик кветиапин в дозе 12,5 мг перед сном. Через 3 недели на фоне коррекции лечения купировались лекарственные дискинезии, уменьшилась выраженность гипокинезии, мышечной ригидности, стала лучше ходить (по 3 части UPDRS набрала 41 балл), купировались зрительные галлюцинации, улучшился результат теста рисования часов (рис. 1, б), по MoCA набрала 20 / 30 баллов.

Клинический случай №2. Пациентка К., 69 лет, обратилась на консультативный прием в сопровождении дочери с жалобами на периодические зрительные галлюцинации, снижение памяти, забывчивость, общую слабость, дрожание правых конечностей, мышечную скованность, больше в правых конечностях, замедленность движений, замирания при ходьбе.

Пациентка наблюдается с момента начала заболевания. В возрасте 65 лет появились дрожание правой ноги и шаркание при ходьбе. Симптомам вначале особого внимания не придали, поскольку связали с перенесенной пищевой токсикоинфекцией. Однако на протяжении следующего полугода у пациентки присоединилось дрожание правой руки и стала снижаться память. В том же году пациентка попала в поле нашего зрения. При осмотре выявлены: гемипаркинсонизм справа, тремор покоя в правых конечностях, по 3 части UPDRS набрала 38 баллов. Кроме того, выявлены экстракампильные проявления в виде ложного присутствия, не справилась с тестом рисования часов (рис. 2), снижены речевая активность (фонетически ассоциированные слова – 4, семантически ассоциированные слова – 2), зрительная память (спонтанное воспроизведение 2 картин из 12), однако с сохранным узнаванием (с подсказками назвала 11

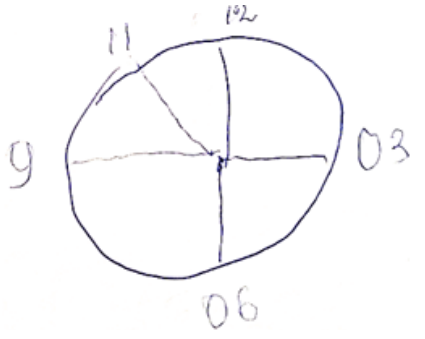


Рис. 2. Тест рисования часов пациентки К.

картин из 12). По МРТ головного мозга определялась умеренная конвекситальная атрофия лобных отделов. В связи с одинаковой выраженностью и одновременным развитием паркинсонизма и когнитивных нарушений выставлен диагноз болезнь диффузных телец Леви. Назначена леводопа / бенсеразид с титрованием до 100 мг/25 мг 3 раза в день, ингибитор ацетилхолинэстеразы донезепил с титрованием до 10 мг в сут (однако принимала только 5 мг в сут ввиду боязни побочных эффектов). Однако на фоне терапии улучшилась двигательная активность и были купированы экстракампильные феномены.

В следующем году начались зрительные галлюцинации, стала видеть детей, сыновей. При осмотре ухудшения по двигательной симптоматике нет, с тестом рисования часов не справляется, рисует секторально, отмечается ухудшение зрительной памяти: с подсказками смогла воспроизвести только 4 картинки, определялись 5 ложных воспоминаний. Для купирования галлюцинаций рекомендован прием атипичного нейролептика кветиапина в дозе 12,5 мг на ночь и увеличена доза донезепила до 10 мг. На фоне лечения отмечалась значительная положительная динамика: купировались галлюцинации, стала сама себя лучше обслуживать по дому, занималась бытовой работой.

Дальнейшее ухудшение через 6 мес.: стала разговаривать сама с собой, усилилась замедленность при движениях. При осмотре выявлено значительное нарастание симптомов паркинсонизма (по 3 части UPDRS набрала 62 балла). Ввиду нарастания двигательных симптомов увеличена доза леводопы / бенсеразида до 150 мг / 37,5 мг 3 раза в день с положительным эффектом. Родные начали замечать колебания выраженности когнитивных нарушений: в вечернее время пациентка становилась более ясной, более адекватной, критичной.

На протяжении двух следующих лет (2020-2021 гг.) пациентка находилась дома в связи с ограничительными мерами по борьбе с COVID-19. За это время значительно ухудшился когнитивный статус, участились зрительные галлюцинации, однако резкого нарастания симптомов паркинсонизма нет.

При осмотре в неврологическом статусе определяются: гипосмия, гипомимия, рефлексы орального автоматизма, тонус мышц конечностей умеренно повышен по типу свинцовой трубки, S>>D; сила в конечностях достаточная, парезов нет; тремор покоя в левой руке, правой ноге; гипокинезия умеренная, D<S; проба с толчком положительная; шаркание, ахейрокинез справа (по 3 части шкалы UPDRS набрала 37 баллов).

С тестом рисования часов, тестом копирования куба не справилась; речевая активность снижена (фонетическая – 1 слово за мин, семантическая – 2 слова за мин). По шкале MoCA набрала 9 / 30 баллов.

Обсуждение. Таким образом, когнитивный профиль обоих пациентов на момент осмотра практически был схожий. Единственное, что кардинально отличает пациентов – это время развития когнитивных нарушений. У пациентки Е. деменция развилась на фоне уже длительно протекавшей БП. Вполне вероятно, что зрительные галлюцинации у пациентки были ассоциированы с чрезмерно высокими дозами препаратов леводопы (принимала 1350 мг/сут) и приемом агониста дофаминовых рецепторов прамипексола – группы препаратов, которые чаще, чем препараты леводопы, вызывают развитие галлюцинаций. От назначения ингибиторов ацетилхолинэстеразы мы воздержались вследствие брадикардии. При стабильном купировании галлюцинаций дозу атипичного нейролептика можно снизить до полной отмены препарата. Напротив, у пациентки К. развитие когнитивных нарушений было практически одновременно с развитием симптомов паркинсонизма. У нее также мы наблюдаем зрительно-пространственные нарушения, зрительные галлюцинации. Кроме того, выявляется флуктуация когнитивного статуса. Все это в совокупности позволило выставить диагноз ДТЛ.

Заключение. БП и ДТЛ являются клинически и патоморфологически схожими заболеваниями, оба относятся к болезням с накоплением телец Леви. Различие заключается в более широком распространении нейродегенеративного процесса при ДТЛ и,

как следствие, в раннем развитии когнитивных нарушений. Лечение ДТЛ и БП с деменцией имеет общие черты, в частности для снижения выраженности паркинсонизма предпочтение отдают препаратам леводопы независимо от возраста пациентов, для лечения когнитивных нарушений назначаются ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонист NMDA-рецепторов мемантин, для купирования галлюцинаций с осторожностью прибегают к назначению атипичных нейролептиков.

Источник финансирования: нет

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Голубев В.Л. Атипичный паркинсонизм / В.Л. Голубев // Медицинский совет. – 2015. – №10. – С. 45-49.

Golubev V.L. Atypical parkinsonism / V.L. Golubev // Medical Council. – 2015. – Vol. 10 – P. 45-49

2. Деменция с тельцами Леви / О.С. Левин, Е.Е. Васенина, А.Ш. Чимагомедова, Н.Г. Дудченко // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2018. – №2. – С. 11-21.

Dementia with Lewy bodies / O.S. Levin, E.E. Vasenina, A.Sh. Chimagomedova, N.G. Dudchenko // Review of Psychiatry and Medical Psychology. – 2018. – Vol. 2 – P. 11-21 DOI:10.31363/2313-7053-2018-2-11-21

3. Нейропсихологические расстройства на ранней стадии болезни Паркинсона / И.А. Вереютина, С.Н. Иллариошкин, Е.Ю. Журавлева, Р.К. Шихкеримов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – №6(2). – С. 11-15.

Neuropsychological disorders in the early stages of Parkinson's disease / I.A. Vereyutina, S.N. Illarioshkin, E.Y. Zhuravleva, R.K. Shikhkerimov // Annals of clinical and experimental neurology. – 2012. – Vol. 6(2) – P. 11-15.

4. Нодель М.Р. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона / М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – №2. – С. 3-8.

Nodel M.R. Neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease / M.R. Nodel, N.N. Yakhno // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2009. – Vol. 2. – P. 3-8.

5. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies / I.G. McKeith, B.F. Boeve, D. W. Dickson [et. al.] // Neurology. – 2017. – Vol. 89 (1) – P. 88-100. DOI:10.1212/WNL.0000000000004058

6. Jellinger K.A. Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? / K.A. Jellinger, A.D. Korczyn // BMC Med. – 2018. – Vol. 16(1). – P. 1-16. DOI:10.1186/s12916-018-1016-8

7. Parkinson's disease / W. Poewe, K. Seppi, C.M. Tanner [et al.] // Nat Rev Dis Prim. – 2017. – Vol. 3 – ARTICLE NUMBER 17013. DOI:10.1038/nrdp.2017.13

8. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology / H. Braak, E. Ghebremedhin, U. Rüb [et al.] // Cell Tissue Res. – 2004. – Vol. 318. – P. 121-134. DOI:10.1007/s00441-004-0956-9

9. Tsuboi Y. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: are they different? / Y. Tsuboi, D.W. Dickson // Parkinsonism Relat Disord. – 2005. – Vol. 11. – Suppl. 1 – S47 – 51. DOI:10.1016/j.parkreldis.2004.10.014

10. Vasconcellos L.F.R. Parkinson's disease dementia: Diagnostic criteria and risk factor review / L.F.R. Vasconcellos, J.A. Pereira // J Clin Exp Neuropsychol. – 2015. – Vol. 37 (9). – P. 988-993. DOI:10.1080/13803395.2015.1073227

11. Walker L. Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies – current issues and future directions / L. Walker, L. Stefanis, J. Attems // J. Neurochem. – 2019. – Vol. 150(5). – P. 467-474. DOI:10.1111/jnc.14698

Выход в свет 30.12.2022. Формат 60x84 1/8. Физ.л.16.5 Тираж 200 экз.

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии "СМИК".
Адрес типографии: г. Якутск, ул. Орджоникидзе, 50.