

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

1(81) `2023

YAKUT MEDICAL JOURNAL



# ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель  
ФГБНУ «Якутский научный центр  
комплексных медицинских проблем»

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

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

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

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

Компьютерная верстка  
Санниковой М.И.

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

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА  
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

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

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

*Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00475*

*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»*

## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

## Оригинальные исследования

- Казанцева А.В., Давыдова Ю.Д., Фасхутдинова Г.Г., Еникеева Р.Ф., Федорова Ю.Ю., Гареева А.Э., Асадуллин А.Р., Михайлова А.В., Валинуров Р.Г., Хуснутдинова Э.К.  
Относительная длина теломерных повторов у лиц с хроническим алкоголизмом в зависимости от клинично-anamnestических характеристик
- Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Власова А.О., Бикташева А.Р., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К.  
Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *ALDH7A1*, *AOC1*, *PSAP*, *ADCYAP1*, участвующих в метаболизме гистамина, с развитием бронхиальной астмы у индивидов из Республики Башкортостан
- Супрун Е.Н., Супрун С.В., Кудерова Н.И., Евсеева Г.П., Лебедев О.А.  
Оценка уровня витамина Д как фактора контролируемости бронхиальной астмы у детей Приамурья
- Герасимов А.В., Костюченко В.П., Варакута Е.Ю., Логвинов С.В.  
Влияние света на формирование осмиофильных телец в пинеалоцитах и кальцификацию шишковидной железы
- Ушницкий И.Д., Алексеева Т.В., Никифорова Е.Ю., Соловьева М.И., Саввина И.Л.  
Структурная характеристика зубочелюстных аномалий у школьников с учетом высоты свода твердого неба при различных степенях тяжести дисплазии соединительной ткани
- Романова М.В., Гончарова А.С., Галина А.В., Курбанова Л.З., Аллилуева Е.В., Ходакова Д.В., Гусарева М.А., Зинкович М.С.  
Изучение влияния различных способов криоконсервации на жизнеспособность ксенотрансплантатов опухолей желудочно-кишечного тракта человека с использованием моделей *in vivo*
- Зайцева Н.В., Казакова О.А., Мазунина А.А., Алексеев В.Б., Долгих О.В.  
Генетические и иммунологические маркеры формирования метаболического синдрома у школьников (на примере Пермского края)
- Софронова С.И., Романова А.Н., Николаев В.М., Кириллина М.П.  
Частота метаболического синдрома и его компоненту некоренного населения Южной Якутии

## Методы диагностики и лечения

- Павлов В.Е., Колотилов Л.В., Карпищенко С.А.  
Эффекты интраоперационного применения бета-адреноблокаторов при эндоскопической риносинусхирургии в условиях общей анестезии
- Савельев В.В., Попов В.В., Винокуров М.М.  
Изменения физико-химических свойств и жирнокислотного состава сыворотки крови у больных распространенным гнойным перитонитом как один из критериев оценки тяжести течения инфекционно-воспалительного процесса
- Ильканич А.Я., Воронин Ю.С., Алиев Ф.Ш.  
Трансанальная эндоскопическая резекция новообразований прямой кишки
- Максимов А.В., Иванов П.М., Афанасьева Л.Н., Тапыев Е.В.  
Резекция рака почки с таргетной баллонной химиоэмболизацией

## Original research

- 5 Kazantseva A.V., Davydova Yu.D., Faskhutdinova G.G., Enikeeva R.F., Fedorova Y.Y., Gareeva A.E., Asadullin A.R., Mikhailova A.V., Valinurov R.G., Khusnutdinova E.K.  
Relative leukocyte telomere length in patients with chronic alcohol addiction depending on clinical and anamnestic characteristics
- 10 Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Vlasova A.O., Biktasheva A.R., Gatiyatullin R.F., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K.  
Association analysis of polymorphic variants in *ALDH7A1*, *AOC1*, *PSAP*, *ADCYAP1* genes involved in the histamine metabolism with asthma development in individuals from the republic of Bashkortostan
- 14 Suprun E.N., Suprun S.V., Kuderova N.I., Evseeva G.P., Lebedko O.A.  
Assessment of vitamin D level as a factor of bronchial asthma control in children of the Amur region
- 17 Gerasimov A.V., Kostyuchenko V.P., Varakuta E.Yu., Logvinov S.V.  
The effect of light on the formation of osmiophilic bodies in pinealocytes and calcification of the pineal gland
- 20 Ushnitsky I.D., Alekseeva T.V., Nikiforova E.Yu., Solovyova M.I., Savvina I.L.  
Structural characteristics of dental anomalies in schoolchildren due to the vault height of the hard palate with different degrees of severity of connective tissue dysplasia
- 25 Romanova M.V., Goncharova A.S., Galina A.V., Kurbanova L.Z., Alliluyeva E.V., Khodakova D.V., Gusareva M.A., Zinkovich M.S.  
Study of the effects of various cryopreservation methods on viability of human gastrointestinal tumor xenografts in *in vivo* models
- 28 Zaitseva N.V., Kazakova O.A., Mazunina A.A., Alekseev V.B., Dolgikh O.V.  
Genetic and immunological markers of the formation of metabolic syndrome in schoolchildren (on the example of the Perm Region)
- 32 Sofronova S.I., Romanova A.N., Nikolaev V.M., Kirillina M.P.  
The frequency of metabolic syndrome and its components in the non-indigenous population of South Yakutia

## Diagnostic and Treatment Methods

- 35 Pavlov V.E., Kolotilov L.V., Karpishchenko S.A.  
Effects of intraoperative use of beta-adrenoblockers in endoscopic rhinosinus surgery under general anesthesia
- 40 Saveliev V.V., Popov V.V., Vinokurov M.M.  
Changes in the physical and chemical properties and fatty acid composition of blood serum in patients with widespread purulent peritonitis as one of the criteria for assessing the severity of the infectious and inflammatory process
- 44 Ilkanich A.Ya., Voronin Yu.S., Aliev F.Sh.  
Transanal endoscopic resection of rectal neoplasms
- 48 Maksimov A.V., Ivanov P.M., Afanasyeva L.N., Tapyev E.V.  
Renal cancer resection with targeted balloon chemoembolization

**Организация здравоохранения,  
медицинской науки и образования**

Афанасьева Л.Н., Алехнович А.В., Калининская А.А.,  
Лазарев А.В., Кизеев М.В.  
Медико-демографическая ситуация  
в Республике Саха (Якутия)

51 Afanasyeva L.N., Alekhnovich A.V., Kalininskaya A.A.,  
Lazarev A.V., Kizeev M.V.  
Medical and demographic situation  
in the Republic of Sakha (Yakutia)

**Гигиена, санитария, эпидемиология  
и медицинская экология**

**Hygiene, Sanitation, Epidemiology  
and Medical Ecology**

Гасанова Ш.Г.  
Эпидемиологические характеристики и динамика  
заболеваемости бруцеллезом среди людей в Азербайджане  
(2017-2021 гг.)  
Аллаярова Г.Р., Ларионова Т.К., Даукаев Р.А.,  
Зеленковская Е.Е., Афонькина С.Р., Аухадиева Э.А.,  
Мусабилов Д.Э.  
Особенности элементного состава волос детей, проживающих  
на территориях с различной антропогенной нагрузкой

54 Gasanova Sh.G.  
Epidemiological characteristics and dynamics  
of brucellosis incidence among people in Azerbaijan  
(2017-2021)  
58 Allayarova G.R., Larionova T.K., Daukaev R.A.,  
Zelenkovskaya E.E., Afonkina S.R., Aukhadieva E.A.,  
Musabirov D.E.  
Features of the elemental composition of the hair of children living  
in areas with different anthropogenic load

**Актуальная тема**

**Topical Issue**

Паршина А.А., Москалёва Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В.,  
Огарков О.Б., Орлова Е.А., Ваняркина А.С.,  
Новикова Е.А., Казанцева Е.Д.  
Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у новорожденных с COVID-19  
Прокопьев Е.С., Зорина С.П., Винокурова М.К.,  
Кондратьева О.Д., Яковлева Л.П.  
Структура впервые выявленного туберкулеза легких среди  
взрослого населения Республики Саха (Якутия)  
в период пандемии новой коронавирусной инфекции  
Николаев В.М., Румянцев Е.К., Софронова С.И.,  
Ефремова С.Д., Романова А.Н.  
Ассоциация делеционных полиморфизмов генов *GSTM1*  
и *GSTT1* со степенью поражения легких  
у пожилых лиц, перенесших COVID-19  
Ткачук Е.А., Куренкова Г.В., Черевикова И.А., Глобенко Н.Э.,  
Васильева А.Р., Масленикова Ю.А., Ласкина В.А.  
Функциональные особенности сердечно-сосудистой системы  
у детей, перенесших COVID-2019  
Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А.,  
Хайдукова Ю.В., Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н., Воропаев Д.Д.,  
Воропаева А.И., Ищенко Ю.С.  
Частота и исходы экстремально ранних преждевременных  
родов у беременных женщин с новой коронавирусной  
инфекцией COVID-19

63 Parshina A.A., Moskaleva E.V., Petrova A.G., Rychkova L.V.,  
Ogarkov O.B., Orlova E.A., Vanyarkina A.S.,  
Novikova E.A., Kazantseva E.D.  
SARS-CoV-2 VIRAL LOAD IN NEWBORNS WITH COVID-19  
67 Prokopiev E.S., Zorina S.P., Vinokurova M.K.,  
Kondratieva O.D., Yakovleva L.P.  
Distribution of clinical forms of newly detected pulmonary tuberculosis  
among adult population of the Sakha Republic (Yakutia)  
during the pandemic of novel coronavirus infection  
71 Nikolaev V.M., Rummyantsev E.K., Sofronova S.I.,  
Efremova S.D., Romanova A.N.  
Association of deletion polymorphisms of *GSTM1*  
and *GSTT1* genes with the degree of lung damage  
in elderly people after COVID-19  
74 Tkachuk E.A., Kurenkova G.V., Cherevikova I.A., Globenko N.E.,  
Vasilyeva A.R., Maslennikova Yu.A., Laskina V.A.  
Functional features of the cardiovascular system  
in COVID-19 children  
80 Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A.,  
Khaydukova Yu.V., Kazachkov E.L., Shamaeva T.N., Voropaev D.D.,  
Voropaeva A.I., Ishchenko Y.S.  
Frequency and outcomes of extremely early preterm  
birth in pregnant women with new coronavirus  
infection COVID-19

**Арктическая медицина**

**Arctic Medicine**

Зайцева Н.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В.,  
Пескова Е.В., Булатова Н.И.  
Белковые маркеры негативных эффектов у детей  
в условиях воздействия естественного холода  
Добродеева Л.К., Балашова С.Н., Самодова А.В.  
Межклеточные взаимодействия и уровень агрегации клеток  
крови в области воспаления у людей, проживающих  
на Европейском Севере России

83 Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Koldibekova Yu.V.,  
Peskova E.V., Bulatova N.I.  
Protein markers of negative effects in children under  
the influence of natural cold  
87 Dobrodeeva L.K., Balashova S.N., Samodova A.V.  
Intercellular interactions and the level of aggregation  
of blood cells in the area of inflammation in people living  
in the European North of Russia



- Сивцева Е.Н., Шадрина С.С., Давыдова Т.К., Сивцев С.И., Мельников В.Н., Киренский И.А. 92  
 Содержание основных химических элементов в сыворотке крови современных эвенков, коренного этноса Российской Арктики  
 Ким Л.Б., Путяткина А.Н. 96  
 Взаимосвязь показателей липидного профиля и артериального давления у мужчин на Европейском Севере России

#### Научные обзоры и лекции

#### Scientific Reviews and Lectures

- Мустафин Р.Н., Казанцева А.В., Хуснутдинова Э.К. 100  
 Влияние COVID-19 на изменение когнитивных функций  
 Сивцева Т.М., Климова Т.М., Захарова Р.Н., Аммосова Е.П., Осаковский В.Л. 106  
 Роль полиморфных вариантов генов *FADS* в адаптации к условиям Севера и развитию метаболических нарушений

#### Точка зрения

#### Point of View

- Саввина М.С., Нелунова Т.И., Бурцева Т.Е., Климова Т.М., Егорова В.Б., Часнык В.Г. 112  
 Роль социальных факторов в формировании врожденных пороков сердца у детей в Республике Саха (Якутия)  
 Каббани М.С., Щёголева Л.С., Филиппова О.Е., Карякина О.Е., Кунавин М.А. 116  
 Оценка иммунного статуса у мужчин субарктического и семиаридного регионов с помощью факторного анализа  
 Засимова Е.З., Гольдерова А.С., Охлопкова Е.Д., Кудрин Е.П., Югова А.И., Дмитриев Н.А. 120  
 Биохимические параметры крови студентов-масрестлеров в тренировочный период

#### Случай из практики

#### Clinical Case

- Алексеева Т.В., Ушницкий И.Д., Пинелис И.С., Юркевич А.В., Соловьева М.И. 122  
 Сужение верхнего зубного ряда у детей и подростков в зависимости от дисплазии соединительной ткани  
 Шевченко А.А., Кашкаров Е.А., Жила Н.Г. 126  
 Клинический случай успешного применения вакуумной терапии в лечении послеоперационного стерномедиастинита  
 Иванова О.Н., Евсеева С.А., Иванова И.С., Бурцева Т.Е. 129  
 Редкий случай кожной формы мастоцитоза у ребенка саха  
 Копылова Л.И., Николаева Т.Я., Таппахов А.А., Семенова Ю.Е. 130  
 Ишемический инсульт у пациента с болезнью Паркинсона



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В. Казанцева, Ю.Д. Давыдова, Г.Г. Фасхутдинова,  
Р.Ф. Еникеева, Ю.Ю. Федорова, А.Э. Гареева,  
А.Р. Асадуллин, А.В. Михайлова, Р.Г. Валинуров,  
Э.К. Хуснутдинова

## ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ДЛИНА ТЕЛОМЕРНЫХ ПОВТОРОВ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛИЗМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.01

УДК 57.049:575.21:616.89:576.313.3

Целью настоящего исследования являлась проверка гипотезы об ассоциации более короткой относительной длины теломерных повторов (ОДТП) с манифестацией хронического алкоголизма с учетом клинико-анамнестических характеристик. Был обнаружен статистически значимый эффект возраста в общей группе лиц с алкогольной зависимостью и отдельно среди мужчин на вариации ОДТП. Из изученных клинико-анамнестических характеристик возраст манифестации абстинентного синдрома был негативно связан с ОДТП.

**Ключевые слова:** алкоголизм, теломеры, клеточное старение, аллостатическая нагрузка, биомаркеры, клинико-анамнестические характеристики.

The present study aims to examine for the hypothesis on the association of shorter relative telomere length (RTL) with chronic alcohol addiction accounting for the clinical and anamnestic characteristics. We identified statistically significant effect of age on variance in RTL in the total sample and separately in men with alcohol dependence. Among the examined clinical and anamnestic parameters, the age at onset of withdrawal syndrome negatively affected RTL.

**Keywords:** alcohol addiction, telomeres, cell aging, allostatic load, biomarkers, clinical and anamnestic characteristics.

**Введение.** Теломеры являются гетерохроматиновыми структурами, расположенными на концах хромосом и состоящими из тандемных повторов 5'-TTAGGG-3'. Эти структуры защищают концы хромосом от слияния и дегградации, таким образом поддерживая их целостность и стабильность, и играют ключевую роль в процессах клеточного старения [18]. Недавние исследования продемонстрировали влияние ряда

средовых факторов, включая стресс различной природы, на изменение длины теломер у человека в динамике. Тем не менее причинно-следственные связи между воздействием негативных средовых факторов и изменением длины теломер к настоящему времени остаются не до конца изученными. Наряду с индивидуальными вариациями в количестве теломерных повторов, обусловленных влиянием возраста [9], половыми и этническими различиями [3], неблагоприятной окружающей обстановкой [10], хронический прием алкоголя вызывает значительный стресс в биологических системах, приводя к излишней аллостатической нагрузке [12].

В течение последних десятилетий для изучения генетических предикторов алкогольной зависимости и анти-социального поведения применялся гено-кандидатный подход [1, 2, 19, 17], полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) [14], оценка эпигенетических изменений [7, 8]. Наряду с этими методами в последние годы существенную актуальность приобрела оценка длины теломерных повторов в периферических тканях у лиц с различными психическими расстройствами [6, 11, 12]. Исследования, проведенные на клеточных линиях человека, демонстрируют, что употребление

алкоголя даже в умеренных количествах в течение одной недели приводит к укорочению теломер в разных типах клеток [18]. Аналогичный эффект наблюдался в случае воздействия ацетальдегида (промежуточного метаболита этанола) в той же концентрации, подтверждая токсичный эффект этого метаболита на клетки, приводящий к преждевременному «клеточному старению». Другие авторы также свидетельствуют об изменениях в экспрессии генов, связанных с поддержанием длины теломер (включая гены шелтеринового комплекса), в зависимости от длительности воздействия этанола на эмбриональные стволовые клетки человека и его концентрации [5]. Тем не менее опубликованные данные в отношении влияния хронического приема алкоголя на изменение относительной длины теломерных повторов (ОДТП) являются неоднозначными. В частности, сообщается как об укорочении длины теломер у лиц с зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ) [6, 16], так и об отсутствии такой ассоциации [11, 20]. Эта неоднозначность может быть связана с различиями в тяжести клинической симптоматики (в частности, наличия острого алкогольного психоза, делирия) в выборках лиц с алкогольной зависимостью. Несмотря на исследования ОДТП, учи-

Институт биохимии и генетики – обособл. структур. подразделение Уфимского ФИЦ РАН: **КАЗАНЦЕВА Анастасия Валерьевна** – к.б.н., с.н.с.; с.н.с. Уфимского университета науки и технологий (УУНТ), kazantsa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3744-8058, **ДАВЫДОВА Юлия Дмитриевна** – к.б.н., м.н.с.; м.н.с. УУНТ, **ЕНИКЕЕВА Рената Фануровна** – к.б.н., н.с.; н.с. УУНТ, **ФЕДОРОВА Юлия Юрьевна** – к.б.н., с.н.с.; с.н.с. УУНТ, **ГАРЕЕВА Анна Эмировна** – д.б.н., с.н.с., **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., чл.-корр. РАО, директор Института; зав. кафедрой УУНТ, ORCID ID: 0000-0003-2987-3334; **ФАСХУТДИНОВА Гульназ Габдулахатовна** – к.б.н., эмбриолог ООО «Центр медицинских технологий», г. Уфа; **АСАДУЛЛИН Азат Раилевич** – д.м.н., проф. УУНТ; **МИХАЙЛОВА Анна Владимировна** – магистр, инженер-исслед. УУНТ; **ВАЛИНУРОВ Ринат Гаянович** – д.м.н., проф. Башкирского государств. медицин. ун-та.

тывающие, наряду с алкогольной зависимостью, коморбидность другими ПАВ [12], к настоящему времени работ, оценивающих роль клинико-анамнестических показателей на ОДТП у лиц с хроническим алкоголизмом (ХА), не проводилось.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования являлся анализ индивидуальных вариаций ОДТП у лиц с алкогольной зависимостью с учетом клинико-анамнестических характеристик.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены пациенты с диагнозом «хронический алкоголизм II стадии» (МКБ-10) (N = 272, 12% женщин) разной этнической принадлежности (134 русских, 112 татар, 26 индивидов смешанной этнической принадлежности). Средний возраст выборки пациентов составлял  $45,54 \pm 11,08$  года. В контрольную группу (N = 254, 12% женщин) были включены психически здоровые индивиды, не состоявшие на учете у психиатра и отрицавшие наличие у себя наследственной отягощенности по психическим заболеваниям. Контрольная выборка соответствовала по возрасту (средний возраст  $42,08 \pm 15,68$  года), полу и этнической принадлежности (150 русских, 107 татар и 15 лиц смешанного этнического происхождения) выборке пациентов. От всех обследованных лиц было получено информированное согласие на участие в исследовании после ознакомления с процедурой эксперимента. Данное исследование было одобрено локальным биоэтическим комитетом Института биохимии и генетики УФИЦ РАН.

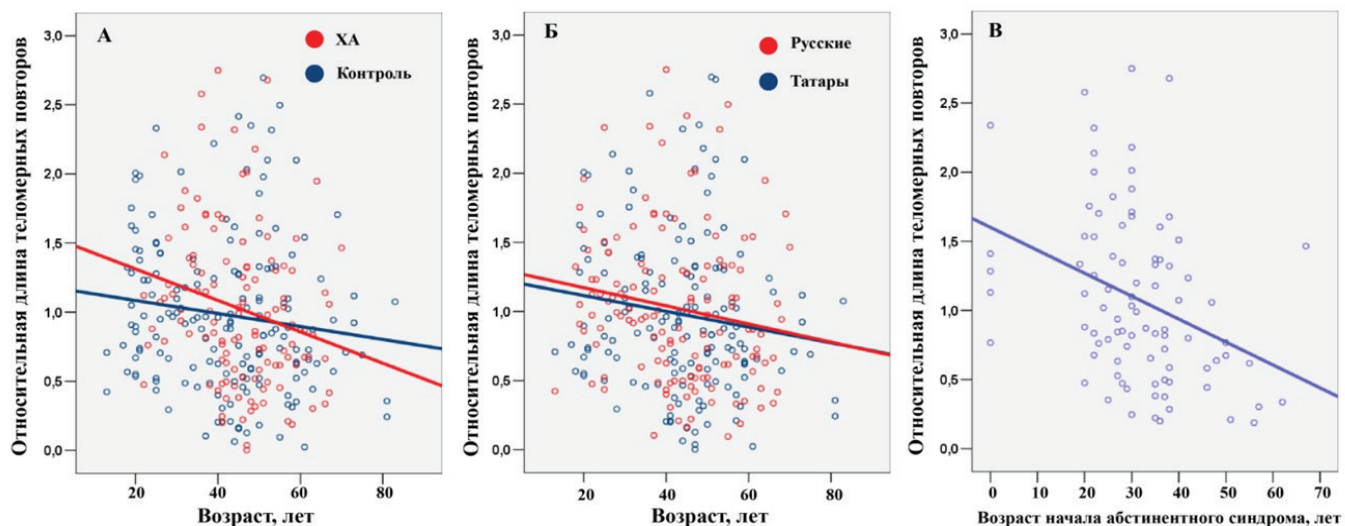
Сбор биологического материала

(периферической крови) осуществлялся в 2009-2010 гг. с последующим выделением ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции. Количественный анализ ОДТП выполнялся с помощью ПЦР в реальном времени на амплификаторе «CFX96» («BioRad», США) с использованием интеркалирующего флуоресцентного красителя IQ SYBR Green Supermix («BioRad», США). Для ПЦР применялись пары праймеров, подобранные к теломерному региону (T) и к однокопийному гену бета-глобину (*HGB*) как к консервативному гену (S) [4]. Для каждого образца, амплифицированного в трех технических повторах, вычислялось среднее значение порогового цикла (Ct) для каждого образца для консервативного гена и теломерного региона. Образцы, продемонстрировавшие различия в численном выражении значения Ct между техническими репликами более чем на 30%, исключались из анализа. Смесь ДНК нескольких индивидов (пул ДНК) использовалась в качестве контрольного образца в каждом запуске реакции (воспроизводимость более 98%).

Вычисление ОДТП для каждого индивида проводилась по методике, основанной на формуле  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  и описанной ранее [10]. С этой целью вычислялись разница пороговых циклов для теломерного и контрольного ПЦР и относительное количество теломерных повторов в геноме (T/S) по формуле  $T/S = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ , где  $\Delta\Delta Ct = (Ct_T(\text{образца}) - Ct_T(\text{пула ДНК})) - (Ct_S(\text{образца}) - Ct_S(\text{пула ДНК}))$ . Относительное количество теломерных повторов в геноме (T/S) пропорционально  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  и длине теломер в анализируемом образце.

Статистическая обработка результатов включала серию множественных линейных регрессионных анализов, в которых в качестве зависимой переменной выступали значения ОДТП, в то время как статус (принадлежность к группе пациентов или к контрольной группе), возраст испытуемого, половая и этническая принадлежность, возраст появления абстинентного синдрома и первой пробы алкоголя, семейная отягощенность психическими расстройствами, количество госпитализаций в анамнезе, количество черепно-мозговых травм в преморбиде выступали в качестве независимых предикторов. В случае выявления статистически значимого эффекта предиктора, наряду со значением регрессионного коэффициента ( $\beta$ ), был указан стандартизованный коэффициент ( $\beta_{\text{станд}}$ ). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Статистическая обработка и визуализация полученных данных проводились в среде R v.4.1.2.

**Результаты и обсуждение.** В рамках настоящего исследования проведен линейный регрессионный анализ с включением половой принадлежности и возраста в качестве ковариат. Был обнаружен статистически значимый эффект возраста (с повышением возраста наблюдалось ускоренное укорочение ОДТП) в общей группе ( $\beta = -0,006$ ,  $\beta_{\text{станд}} = -0,153$ ,  $P = 0,009$ ) и отдельно в группе мужчин ( $\beta = -0,005$ ,  $\beta_{\text{станд}} = -0,143$ ,  $P = 0,026$ ) на укорочение ОДТП (табл. 1). Ввиду немногочисленности выборки женщин, отдельно в данной группе статистическая обработка не проводилась. Корреляционный анализ также выявил наличие



Зависимость относительной длины теломерных повторов от возраста в группе пациентов с ХА и контрольной группе (а), у индивидов разной этнической принадлежности (б), от возраста манифестации абстинентного синдрома в группе пациентов с ХА (в)

отрицательной корреляции между укорочением ОДТП и возрастом испытуемого ( $r = -0,178$ ,  $P < 0,01$ ). При проведении аналогичных анализов отдельно в группах пациентов и контрольной группе было показано, что статистически значимый эффект возраста (с повышением возраста наблюдается укорочение ОДТП) на снижение длины теломер характерен только для группы больных ХА ( $\beta = -0,011$ ,  $\beta_{\text{станд}} = -0,217$ ,  $P = 0,017$ ), в то время как в группе контроля отмечалась лишь тенденция к негативной зависимости между этими двумя показателями ( $\beta = -0,005$ ,  $\beta_{\text{станд}} = -0,133$ ,  $P = 0,086$ ). При разделении выборки на основании этнической принадлежности была обнаружена тенденция к возрастзависимому укорочению теломер как среди русских ( $\beta = -0,007$ ,  $P = 0,056$ ), так и в группе татар ( $\beta = -0,006$ ,  $P = 0,084$ ), что указывает на отсутствие значимого влияния этнической принадлежности на снижение

ОДТП. Таким образом, более резкое и статистически значимое укорочение ОДТП с увеличением возраста характерно для больных алкоголизмом по сравнению со здоровыми донорами вне зависимости от этнической принадлежности (рисунок, а). Полученные данные согласуются с опубликованными ранее о возрастзависимом снижении ОДТП как у лиц с психопатологиями [9], так и у здоровых индивидов [10], свидетельствуя об увеличении аллостатической нагрузки.

Связь более коротких теломер с наличием негативного систематического воздействия этанола на организм не была подтверждена, поскольку не было выявлено статистически значимых различий в показателях ОДТП между группой больных алкоголизмом и контрольной группой, как в общей выборке ( $\beta = 0,024$ ,  $P = 0,703$ ), так и отдельно у мужчин ( $\beta = 0,010$ ,  $P = 0,888$ ) (табл. 1). Поскольку ранее сообщалось

об относительном снижении длины теломер у индивидов европейского происхождения по сравнению с другими этническими группами [3], был проведен анализ отдельно среди лиц русской и татарской этнической принадлежности в исследуемой выборке. Тем не менее стратификационный анализ также не продемонстрировал связи между ОДТП и наличием или отсутствием алкогольной зависимости как среди русских ( $\beta = 0,045$ ,  $P = 0,634$ ), так и в группе татар ( $\beta = 0,032$ ,  $P = 0,739$ ) (рисунок, б).

К настоящему времени не опубликовано систематического мета-анализа, позволяющего сделать однозначный вывод о наличии связи между длиной теломер и наличием алкогольной зависимости. Тем не менее есть данные об ассоциации чрезмерного употребления алкоголя в середине жизни с укорочением теломер в старости [6]. Однако в настоящей работе

Таблица 1

**Множественный регрессионный анализ, выявляющий эффект ряда предикторов и клиничко-anamnestических характеристик на индивидуальные вариации в ОДТП в общей выборке, среди мужчин и пациентов с хроническим алкоголизмом**

Группа	Предиктор	Реф. группа	Модель 1		Модель 2		Модель 3		Модель 4	
			$\beta_{\text{станд}}$	p-value	$\beta_{\text{станд}}$	p-value	$\beta_{\text{станд}}$	p-value	$\beta_{\text{станд}}$	p-value
Общая выборка	Своб. коэф.	-	1,266	<0,001	0,976	<0,001	1,202	<0,001	1,408	<0,001
	Статус	контроль	-	-	0,022	0,703	-	-	0,054	0,353
	Пол	мужчины	-	-	-	-	-0,120	<b>0,033</b>	-0,103	0,080
	Возраст	-	-0,153	<b>0,009</b>	-	-	-	-	-0,144	<b>0,016</b>
	P-value модели			<b>0,009</b>		0,703		<b>0,033</b>		<b>0,013</b>
Скорр, r <sup>2</sup>			0,023		<0,001		0,014		0,037	
Мужчины	Своб. коэф.	-	1,263	<0,001	1,010	<0,001	1,202	<0,001		
	Статус	контроль	-	-	0,009	0,888	0,042	0,512		
	Возраст	-	-0,143	<b>0,026</b>	-	-	-0,149	<b>0,022</b>		
	P-value модели			<b>0,026</b>		0,888		0,068		
Скорр, r <sup>2</sup>			0,020		<0,001		0,022			
Пациенты с ХА	Своб. коэф.	-	1,601	<0,001	1,082	<0,001	1,713	<0,001	1,603	<0,001
	Пол	мужчины	-	-	-	-	-	-	-0,052	0,659
	Возраст	-	-	-	-	-	-	-	0,060	0,747
	Этнос	татары	-	-	-	-	-	-	0,022	0,849
	Сем. отяг.	нет	-	-	-	-	-	-	0,051	0,659
	Нач. алк.	-	-	-	-	-	-	-	0,065	0,729
	Возр. абст	-	-0,343	<b>0,001</b>	-	-	-0,361	<b>0,001</b>	-0,408	<b>0,039</b>
	Число госп.	0	-	-	-0,151	0,129	-0,211	<b>0,047</b>	-0,275	<b>0,046</b>
	ЧМТ	0	-	-	-	-	-	-	-0,008	0,947
P-value модели			<b>0,001</b>		0,129		<b>0,001</b>		0,172	
Скорр, r <sup>2</sup>			0,117		0,023		0,150		0,156	

Примечание. Своб. коэф. – свободный коэффициент в регрессионной модели; реф. группа – референсная группа для переменной; скорр. r<sup>2</sup> – скорректированный коэффициент детерминации;  $\beta_{\text{станд}}$  – стандартизованный коэффициент регрессии; сем. отяг. – семейная отягощенность психопатологиями; нач. алк. – возраст первой пробы алкоголя; возр. абст. – возраст начала абстинентного синдрома; число госп. – число госпитализаций в анамнезе; ЧМТ – количество черепно-мозговых травм в преморбиде. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом. Логистические регрессионные модели включали следующие предикторы в общей выборке: возраст (Модель 1); статус (наличие/отсутствие хронического алкоголизма) (Модель 2); половую принадлежность (Модель 3); возраст, статус, пол (Модель 4). Предикторами в группе пациентов с ХА являлись: возраст начала абстинентного синдрома (Модель 1); количество госпитализаций (Модель 2); возраст начала абстинентного синдрома и количество госпитализаций (Модель 3); возраст манифестации ХА и начала абстинентного синдрома, половая и этническая принадлежность, семейная отягощенность психопатологиями, возраст первой пробы алкоголя, наличие черепно-мозговых травм в преморбиде, число госпитализаций в анамнезе (Модель 4).

нам не удалось продемонстрировать различия в ОДТП между лицами с ХА и здоровыми донорами. Одно из возможных объяснений может быть связано с индивидуальными различиями в активности фермента ацетальдегиддегидрогеназы (ALDH2), ответственного за катализ ацетальдегида, а следовательно, за накопление токсичных продуктов распада этанола и их воздействие на клетки. В частности, одно из исследований демонстрирует, что негативная ассоциация между ОДТП и высоким уровнем употребления алкоголя наблюдается только в случае низкоактивной формы фермента ALDH2, связанной с наличием мутантного аллеля (генотипов С/Т или Т/Т локуса rs2074356) в одноименном гене [15]. Причем наибольший эффект такой ассоциации характерен для лиц более старшего возраста. В то же время средний уровень употребления алкоголя, наоборот, связан с увеличением ОДТП, но данная зависимость характерна только для носителей высокоактивного генотипа С/С локуса rs2074356 в гене *ALDH2* [15]. Кроме того укорочение теломер наблюдается у лиц с алкогольной зависимостью только в случае наличия у них генетически детерминированной высокоактивной формы алкогольдегидрогеназы (ADH) – фермента, участвующего в конвертации этанола в ацетальдегид [16]. Таким образом, литературные данные свидетельствуют о негативной связи между длиной теломер и употреблением высоких доз алкоголя только в случае токсичного воздействия продуктов деградации этанола (т.е. низкоактивной формы фермента ALDH2 и высокоактивной формы ADH). Аналогично полученным нами данным в отношении ассоциации ОДТП с употреблением алкоголя ряд зарубежных коллег также продемонстрировали отсутствие такой связи [20]. Стоит отметить, что недавнее крупномасштабное исследование, оценившее эффект суммарного показателя здорового образа жизни (включавшего умеренное употребление алкоголя) у более 420 тыс. индивидов из UK Biobank, продемонстрировало лишь его незначительный эффект (менее 0,2%) на индивидуальные вариации ОДТП [13]. Причем ассоциации ОДТП авторами не было выявлено ни с одним из проанализированных заболеваний. На клеточном уровне также было показано отсутствие значимого негативного воздействия этанола на клетки человека в долгосрочной перспективе, что объясняется регуляцией активности генов, связанных с поддер-

жанием длины теломер в клетках. В частности, в случае кратковременного (3 сут.) воздействия этанола на эмбриональные стволовые клетки человека наблюдалось снижение экспрессии шести генов, кодирующих субъединицы шелтеринового комплекса, в то время как более длительное воздействие (7-14 сут.) было связано с восстановлением экспрессии этих генов и с отсутствием этанолзависимого укорочения теломер [5].

Кроме того, нами была осуществлена оценка связи возраста манифестации абстинентного синдрома и первой пробы алкоголя, семейной отягощенности психическими расстройствами, количеством госпитализаций в анамнезе и черепно-мозговых травм в преморбиде с индивидуальными различиями в ОДТП у лиц с алкогольной зависимостью. Информация по изученным характеристикам в группе лиц с ХА представлена в табл. 2. При включении всех характеристик в модель статистически значимый негативный эффект на ОДТП был продемонстрирован в отношении возраста появления абстинентного синдрома ( $\beta = -0,017$ ,  $\beta_{\text{станд}} = -0,343$ ,  $P=0,001$ ): укорочение ОДТП было характерно для лиц с более поздним возрастом манифестации абстинентного синдрома (табл. 1, рисунок, в). В то же время пол ( $\beta = -0,083$ ,  $P = 0,659$ ), этническая принадлежность ( $\beta = 0,027$ ,  $P = 0,849$ ), наличие семейной отягощенности психопатологиями ( $\beta = 0,065$ ,  $P = 0,659$ ), возраст первой пробы алкоголя ( $\beta = 0,004$ ,  $P = 0,729$ ), наличие черепно-мозговых травм в

преморбиде ( $\beta = -0,002$ ,  $P=0,947$ ), число госпитализаций в анамнезе ( $\beta = -0,027$ ,  $P=0,129$ ) не оказывало значимого влияния на ОДТП среди пациентов (табл. 1). Корреляционный анализ продемонстрировал наличие положительной связи между возрастом пациента с ХА и возрастом манифестации абстинентного синдрома ( $r = 0,603$ ,  $P < 0,001$ ) и количеством госпитализаций ( $r = 0,274$ ,  $P = 0,006$ ), а также возрастом первой пробы алкоголя и возрастом манифестации абстинентного синдрома ( $r = 0,749$ ,  $P < 0,001$ ). В то же время корреляции между возрастом появления абстинентного синдрома и числом госпитализаций обнаружено не было ( $r = -0,160$ ,  $P = 0,148$ ).

Полученные нами результаты более резкого снижения ОДТП у больных с хроническим алкоголизмом могут быть связаны с токсическим действием ацетальдегида [15], вызывающим ускорение клеточного старения организма. В свою очередь, наблюдаемая дифференциация по длине теломер в зависимости от возраста появления острого алкогольного психоза (на фоне абстинентного синдрома), характеризуемая снижением длины теломер у лиц с более поздним возрастом абстинентного синдрома, скорее всего, объясняется положительной корреляцией между возрастом манифестации абстинентного синдрома и возрастом испытываемого. Данная зависимость логично согласуется с длительностью негативного влияния этанола на организм. Мы не смогли выявить статистически значимые закономерности с учетом

Таблица 2

Средний уровень ОДТП в зависимости от изученных клинико-анамнестических характеристик пациентов с ХА

Параметр	Среднее±СО*	Параметр	Среднее±СО*
Пол		Количество черепно-мозговых травм	
Мужчины (N = 239)	1,02±0,60	0	1,01±0,59
Женщины (N = 33)	0,89±0,48	1	0,99±0,57
		≥2	1,03±0,69
Этническая принадлежность		Возраст	45,54±11,08
Русские (N = 150)	1,04±0,53		
Татары (N = 107)	0,99±0,62	Возраст первой пробы алкоголя	30,09±11,45
Наличие семейной психопатологии			
да (N = 106)	1,16±0,63		
нет (N = 166)	0,96±0,53		
Число госпитализаций		Возраст начала абстинентного синдрома	31,40±12,68
1	1,28±0,48		
2	0,83±0,51		
≥3	0,91±0,66		

\*Указано среднее ± стандартное отклонение. Для ряда количественных переменных (возраст респондента, возраст первой пробы, возраст начала абстинентного синдрома) указаны значения переменной, а не среднее значение ОДТП.



количества черепно-мозговых травм в преморбиде и числа госпитализаций, семейной отягощенности психопатологиями, более ранним возрастом первой пробы алкоголя. К настоящему времени нет опубликованных данных об ассоциации длины теломер с тяжестью клинической симптоматики при алкогольной зависимости. Однако стоит отметить одну из работ, в которой сообщается о тенденции к снижению длины теломер у лиц с хроническим алкоголизмом с коморбидным злоупотреблением кокаином [12]. Причем в рамках оценки повышения аллостатической нагрузки авторами было продемонстрировано, что хронический прием алкоголя наряду с длительностью кокаиновой зависимости, более старший возраст и снижение ОДТП являлись предикторами снижения когнитивного функционирования. В другой работе аналогично нашим отрицательным результатам сообщается об отсутствии ассоциации ОДТП с наличием даже длительного воздействия сильных психоактивных веществ (метамfetамина), обусловленного этим воздействием психоза и абстинентного синдрома [11]. Таким образом, полученные нами и опубликованные данные не подтверждают изменений в ОДТП, связанных с коморбидностью другими ПАВ и клинико-anamnestическими характеристиками.

### Выводы

1) В результате исследования различных характеристик был выявлен статистически значимый негативный эффект возраста манифестации абстинентного синдрома на ОДТП, что объясняется позитивной корреляцией этого показателя с возрастом испытуемого.

2) Кроме того, согласуясь с литературными данными об укорочении длины теломер с возрастом, мы продемонстрировали резкое и статистически значимое укорочение ОДТП с повышением возраста у лиц с хроническим алкоголизмом вне зависимости от этнической принадлежности. Выявленная зависимость согласуется с представлениями о токсическом действии ацетальдегида и об увеличении аллостатической нагрузки с длительностью периода употребления алкоголя.

3) Несмотря на ассоциацию возраста манифестации абстинентного синдрома с укорочением длины теломер в группе пациентов, полученные нами данные свидетельствуют о незначительном эффекте таких клинико-anamnestических показателей, как

увеличение числа черепно-мозговых травм в преморбиде, семейная отягощенность психопатологиями, более ранний возраст первой пробы алкоголя, на ускорение клеточного старения организма.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№АААА-А16-116020350032-1) при частичной поддержке мегагрантов Правительства Российской Федерации (№075-15-2021-595) (в части статистической обработки результатов) и Правительства Республики Башкортостан (Договор № 1 от 2.12.2022) (в части проведения молекулярно-генетического анализа). Образцы ДНК взяты из ЦКП «Коллекция биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанного Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (№007-030164/2).*

### Литература

1. Анализ полиморфизма генов дофаминергической системы у больных алкоголизмом, якутов и чукчей по этнической принадлежности / Фасхутдинова Г.Г., Куличкин С.С., Матвеева Н.П. [и др.] // Медицинская генетика. 2008;7(4):1-9.  
Analysis of dopaminergic system genes in patients with alcoholism from Yakut and Chukchi population / Faskhutdinova G.G., Kulichkin S.S., Matveeva N.P. [et al.] // Medical genetics. 2008;7(4):1-9.
2. Арзуманов Ю.Л., Кибитов А.О. Нейрофизиологические и генетические механизмы предрасположенности к наркологическим заболеваниям. –М.: Национальн. медицин. исслед. центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, 2021. - 146 с.  
Arzumanov Y.L., Kibitov A.O. Neurophysiological and genetic mechanisms of liability to drug diseases. - Moscow: V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, 2021. - 146 p.
3. An Integrative Review of Factors Associated with Telomere Length and Implications for Biobehavioral Research / Starkweather A.R., Alhaeeri A.A., Montpetit A. [et al.] // Nursing research. 2014;63(1):36–50. doi: 10.1097/NNR.0000000000000009
4. An Optimised Step-by-Step Protocol for Measuring Relative Telomere Length / Joglekar M.V., Satoor S.N., Wong W.K.M. [et al.] // Methods Protoc. 2020;3(2):27. doi: 10.3390/mps3020027.
5. Analysis of telomere length variation and Shelterin complex subunit gene expression changes in ethanol-exposed human embryonic stem cells / Moazzam M., Yim T., Kumaresan V. [et al.] // J. Psychiatr. Res. 2021;143:543-549. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.11.027.
6. Association between alcohol consumption in healthy midlife and telomere length in older men. The Helsinki Businessmen Study / Strandberg T.E., Strandberg A.Y., Saijonmaa O. [et al.] // Eur. J. Epidemiol. 2012;27(10):815-22. doi: 10.1007/s10654-012-9728-0.
7. Epigenetics of aggressive behavior // Mustafa R.N., Kazantseva A.V., Enikeeva R.F. [et al.] // Russian Journal of Genetics. 2019;55(9):1051-

1060. doi: 10.1134/S1022795419090096

8. Epigenome-wide association study of CpG methylation in aggressive behavior / Borinskaya S.A., Rubanovich A.V., Yankovsky N.K. [et al.] // Russian Journal of Genetics. 2021; 57(12): 1454-1460. doi: 10.1134/S1022795421120048

9. Genetic predisposition to advanced biological ageing increases risk for childhood-onset recurrent major depressive disorder in a large UK sample / Michalek J.E., Kepa A., Vincent J. [et al.] // J. Affect. Disord. 2017;213:207-213. doi: 10.1016/j.jad.2017.01.017

10. Individual differences in relative telomere length in mentally healthy subjects: the effect of TERT gene polymorphism and urban residency / Kazantseva A.V., Davydova Y.D., Enikeeva R.F. [et al.] Russian Journal of Genetics. 2022;58(9):1074-1084.

11. Leukocyte telomere length is not shortened in methamphetamine dependence or methamphetamine-induced psychosis but is increased following traumatic events / Rungnirundorn T., Krusong K., Kalayasiri R., Maes M. // World J. Biol. Psychiatry. 2022;1-9. doi: 10.1080/15622975.2021.2016957.

12. Measures of possible allostatic load in comorbid cocaine and alcohol use disorder: Brain white matter integrity, telomere length, and anti-saccade performance / Tannous J., Mwangi B., Hasan K.M. [et al.] // PLoS One. 2019;14(1):e0199729. doi: 10.1371/journal.pone.0199729.

13. Modifiable traits, healthy behaviours, and leukocyte telomere length: a population-based study in UK Biobank / Bountziouka V., Musicha C., Allara E. [et al.] // Lancet Healthy Longev. 2022;3(5):e321-e331. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00072-1.

14. Multivariate analysis of 1.5 million people identifies genetic associations with traits related to self-regulation and addiction / Karlsson Linnér R., Mallard T.T., Barr P.B. [et al.] // Nat. Neurosci. 2021;24(10):1367-1376. doi: 10.1038/s41593-021-00908-3.

15. Shin C., Baik I. Associations Between Alcohol Consumption and Leukocyte Telomere Length Modified by a Common Polymorphism of ALDH2 // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2016;40(4):765-71. doi: 10.1111/acer.13005.

16. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption / Pavanello S., Hoxha M., Dioni L. [et al.] // Int. J. Cancer. 2011;129(4):983-92. doi: 10.1002/ijc.25999.

17. The association study of polymorphic variants of hypothalamic-pituitary-adrenal system genes (AVPR1B, OXTR) and aggressive behavior manifestation: a focus on social environment / Kazantseva A.V., Davydova Y.D., Enikeeva R.F. [et al.] // Research Results in Biomedicine. 2021;7(3):232-244. doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-3

18. The effect of ethanol on telomere dynamics and regulation in human cells / Harpaz T., Abumock H., Beery E. [et al.] // Cells. 2018;7(10):169. doi: 10.3390/cells7100169.

19. The role of oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms in the development of aggressive behavior in healthy individuals / Davydova Y.D., Kazantseva A.V., Enikeeva R.F. [et al.] // Russian Journal of Genetics. 2020;56(9):1129-1138. doi: 10.1134/S1022795420090057

20. Weischer M., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Telomere shortening unrelated to smoking, body weight, physical activity, and alcohol intake: 4,576 general population individuals with repeat measurements 10 years apart // PLoS Genet. 2014;10(3):e1004191. doi: 10.1371/journal.pgen.1004191.

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

## АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *ALDH7A1*, *AOC1*, *PSAP*, *ADCYAP1*, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ГИСТАМИНА, С РАЗВИТИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ИНДИВИДОВ ИЗ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

DOI 10.25789/УМЖ.2023.81.02

УДК 616.248 (Астма)

Проведена оценка роли полиморфных вариантов генов альдегиддегидрогеназы 7 *ALDH7A1* (rs13182402), медьсодержащей аминоксидазы 1 *AOC1* (rs1049793), просапозина *PSAP* (rs11000016), полипептида 1, активирующего аденилатциклазу *ADCYAP1* (rs2231187), участвующих в метаболизме гистамина, в развитии бронхиальной астмы (БА) у индивидов из Республики Башкортостан. Установлена статистически значимая ассоциация генотипа rs2231187\*AA и аллеля rs2231187\*A гена *ADCYAP1* с развитием БА, аллеля rs2231187\*A гена *ADCYAP1* с манифестацией БА в детском возрасте, генотипа rs2231187\*AA гена *ADCYAP1* и аллеля rs13182402\*G гена *ALDH7A1* с тяжелой и среднетяжелой формами БА у башкир. Обнаружено, что у русских генотип rs1049793\*CC и аллель rs1049793\*C гена *AOC1* ассоциированы с риском формирования БА. Результаты проведенного исследования дополняют опубликованные ранее данные о генетических аспектах патогенеза БА и свидетельствуют о вовлеченности полиморфных вариантов генов *ADCYAP1*, *ALDH7A1* и *AOC1* в развитие данного заболевания.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гистамин, фармакогенетика, ассоциация.

The aim of this study was to assess the role of polymorphic variants of aldehyde dehydrogenase 7 family member A1 *ALDH7A1* (rs13182402), amine oxidase copper containing 1 *AOC1* (rs1049793), prosaposin *PSAP* (rs11000016), adenylate cyclase activating polypeptide 1 *ADCYAP1* (rs2231187) genes involved in the histamine metabolism in asthma development in individuals from the Republic of Bashkortostan. The statistically significant association of rs2231187\*AA genotype and rs2231187\*A allele of the *ADCYAP1* gene with asthma, rs2231187\*A allele of the *ADCYAP1* gene with disease manifestation in childhood, rs2231187\*AA genotype of the *ADCYAP1* gene and rs13182402\*G allele of the *ALDH7A1* gene with severe and moderate asthma was established in individuals of Bashkir ethnicity. The rs1049793\*CC genotype and rs1049793\*C allele of the *AOC1* was associated with asthma in Russians. The results of this study are complementary to the previously published data regarding genetic aspects of asthma pathogenesis that suggest the involvement of *ALDH7A1*, *ADCYAP1* and *AOC1* gene polymorphisms in asthma development.

**Key words:** bronchial asthma, histamine, pharmacogenetics, association.

**САВЕЛЬЕВА Ольга Николаевна** – к.б.н., м.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, м.н.с. Башкирского гос. университета Мин-ва науки и высшего образования РФ, м.н.с. Санкт-Петербургского гос. университета, olyasavelie@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-1481>; **КАРУНАС Александра Станиславовна** – к.м.н., д.б.н., проф. РАО, зам. директора по научной работе ИБГ УФИЦ РАН, проф. Башкирского гос. мед. университета МЗ РФ, с.н.с. Санкт-Петербургского гос. университета, carunas@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2570-0789>; **ФЕДОРОВА Юлия Юрьевна** – к.б.н., н.с. ИБГ УФИЦ РАН, н.с. Башкирского гос. университета Министерства науки и высшего образования РФ, н.с. Санкт-Петербургского государственного университета, fedorova-y@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-828X>; **ВЛАСОВА Ангелина Олеговна** – аспирант ИБГ УФИЦ РАН, angelina\_vlasova\_2013@mail.ru; **БИКТАШЕВА Альфия Римовна** – к.м.н., доцент Башкирского гос. мед. университета МЗ РФ, miss.biktasheva@mail.ru; **ГАТИЯТУЛЛИН Радик Фидагевич** – д.м.н., проф. Башкирского гос. мед. университета МЗ РФ, гл. детский пульмонолог МЗ РБ, radikfidagi@mail.ru; **ЭТКИНА Эсфирь Исааковна** – д.м.н., проф., зав. Башкирского гос. мед. университета МЗ РФ, pedkaf@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1371-7927>; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., член-корр. РАО, директор ИБГ УФИЦ РАН, гл.н.с. Санкт-Петербургского гос. университета, elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

**Введение.** Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний у детей и взрослых, распространенность БА в различных странах варьирует от 1 до 18% [7, 9]. К настоящему моменту в мире опубликованы результаты ряда масштабных работ по изучению особенностей наследования БА с использованием самых современных подходов. На территории Республики Башкортостан также выполнен ряд молекулярно-генетических исследований БА с применением подхода генов-кандидатов, а также полногеномного анализа ассоциаций [2, 5]. Серьезной проблемой современной медицины является недостаточно эффективный контроль симптомов БА даже при регулярном приеме рекомендованных противовоспалительных средств и бронхолитиков, который отмечается у 20-30% пациентов и

приводит к повышенному риску ремоделирования дыхательных путей, а также прогрессированию заболевания в целом [3]. Современное определение степени тяжести БА основано на оценке степени контроля заболевания при соблюдении рекомендуемого специалистом лечения [9]. Согласно опубликованным данным, 60-80% межиндивидуальной изменчивости в чувствительности пациентов к лечению обусловлено генетической вариабельностью [11].

Гистамин представляет собой один из основных медиаторов воспаления, который синтезируется и хранится в везикулах тучных клеток и базофилов. Предполагается участие гистамина в иммуномодуляции аллергической реакции путем активации выработки цитокинов, изменении функции Th1- и Th2-лимфоцитов, регуляции дендритных клеток. Вдыхание гистамина в

легкие вызывает прямую бронхоконстрикцию [7, 14]. При иммунологической стимуляции тучных клеток и базофилов гистамин высвобождается из запасающих везикул во внеклеточное пространство, активируя связанные с G-белком гистаминовые рецепторы H1, H2, H3 и H4 [14]. Взаимодействие гистамина с H1 рецепторами стимулирует избыточную секрецию слизи оболочки носа и сокращение гладкой мускулатуры бронхов, с H2 рецепторами - секрецию желудочной кислоты. H3-рецепторы экспрессируются преимущественно в ЦНС и действуют как ауторецепторы в пресинаптических гистаминергических нейронах, ингибируя высвобождение гистамина и модулируя другие нейромедиаторы. H4 рецепторы обнаружены в клетках иммунной системы, действие гистамина на H4 рецепторы активирует секрецию цитокинов [10]. Ферменты диаминооксидаза DAO (AOC1) и гистамин-N-метилтрансфераза HNMT активно участвуют на начальных этапах деградации внеклеточного и внутриклеточного гистамина [4]. При полногеномных ассоциативных исследованиях обнаружены аллельные варианты генов, участвующих в метаболизме гистамина (*PSAP*, *SCG3*, *ADCYAP1* и др.), ассоциированные с риском развития БА ([www.genome.gwas.org](http://www.genome.gwas.org)). Антигистаминные препараты используются для лечения симптомов аллергических заболеваний, которые зависят от высвобождения гистамина, в частности аллергической БА, помогают снизить частоту обострений заболевания [7, 10]. В настоящее время различают антигистаминные препараты первого и второго поколений, фармакологические эффекты и терапевтическое применение которых является схожим, основное отличие заключается в том, что антигистаминные препараты второго поколения имеют меньше побочных эффектов, поскольку они более избирательны в отношении периферических H1 рецепторов [10].

Известно, что частота встречаемости полиморфных вариантов генов, вовлеченных в патогенез заболеваний, и ассоциации с развитием заболеваний различаются между различными географическими регионами и популяциями, что делает актуальным выполнение молекулярно-генетических исследований БА в группах индивидов различного происхождения.

**Целью** данной работы являлась оценка роли полиморфных вариантов генов альдегиддегидрогеназы 7 *ALDH7A1* (rs13182402), медьсодержа-

щей аминоксидазы 1 *AOC1* (rs1049793), просапозина *PSAP* (rs11000016) и полипептида 1, активирующего аденилатциклазу *ADCYAP1* (rs2231187), участвующих в метаболизме гистамина, в развитии БА у индивидов различной этнической принадлежности из Республики Башкортостан (РБ).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 846 неродственных индивидов 3-67 лет из РБ. В выборку пациентов был включен 421 больной БА различной этнической принадлежности (русские – 174, татары – 142, башкиры – 105). Пациенты проходили стационарное лечение в детском отделении Клиники БГМУ, аллергологическом и пульмонологическом отделениях ГКБ № 21 и ГБУЗ РДКБ г. Уфа (239 – мужского пола, 182 – женского пола). В подгруппу больных БА с началом заболевания в детском возрасте вошли 258 индивидов с манифестацией заболевания до 18 лет (childhood - onset asthma) (русские – 94, татары – 111, башкиры – 53). В контрольную группу включены 425 практически здоровых индивидов (181 – мужского пола, 244 – женского пола) с низким уровнем общего IgE (0-150 МЕ/мл), без бронхолегочных и аллергических заболеваний (русские – 194, татары – 145, башкиры – 86). Участники исследования либо их родители подписали информированное согласие. Исследование одобрено биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН (протокол № 7 от 10.02.2011 г.).

Получение геномной ДНК выполнено методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование rs13182402 (с.517+395T>C) гена *ALDH7A1*, rs11000016 (g.71819460C>T) гена *PSAP*, rs2231187 (с.456A>G, p.Lys152=) гена *ADCYAP1* проведено методом ПЦР в режиме реального времени по рекомендованному протоколу фирмы-производителя (ДНК-синтез, Москва) на приборе CFX96 (BioRad, США), rs1049793 (с.1990C>G, p.His664Asp) гена *AOC1* – методом ПДРФ-анализа. Критерий хи-квадрат для таблиц сопряженности 2x2 использован при сравнении частоты аллелей и генотипов в когортах пациентов и контрольных группах, выполнена оценка показателя отношения шансов (OR) и границ 95% доверительного интервала OR (CI 95%). Статистическая обработка данных проведена в прикладных программах Plink 1.9 и WinPer v.11.32.

**Результаты и обсуждение.** Проблема эффективного контроля БА предполагает важность глубокого и

комплексного анализа факторов, участвующих в патогенезе заболевания, а также чувствительности пациентов к лечению, которые в значительной степени определяются влиянием наследственности [11]. В рамках данной работы выполнено исследование полиморфных вариантов генов *ALDH7A1* (rs13182402), *AOC1* (rs1049793), *PSAP* (rs11000016), *ADCYAP1* (rs2231187), участвующих в метаболизме гистамина у больных БА и в контрольных группах из РБ (таблица). Показано, что распределение частоты генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

*ALDH7A1* играет важную роль в детоксикации альдегидов, катаболизме лизина в митохондриальном матриксе (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/501>), а также деградации продуктов метаболизма гистамина [4]. Установлено, что у носителей аллеля rs13182402\*G гена *ALDH7A1* башкирской этнической принадлежности отмечается значительно более высокий риск развития тяжелой и среднетяжелой формы БА (18,49%), чем в контрольной выборке (9,52%,  $p=0,02$ ; OR=2,16; 95%CI 1,11-4,18). По литературным данным, аллель rs13182402\*G гена *ALDH7A1* ассоциирован с риском развития других многофакторных заболеваний, таких как плоскоклеточный рак пищевода, остеопороз [13]. При полногеномном анализе ассоциаций показано, что аллель rs13182402\*G гена *ALDH7A1* с высоким уровнем значимости ассоциирован с риском формирования БА у индивидов европейского происхождения ([www.genome.gwas.org](http://www.genome.gwas.org)).

При анализе ассоциаций полиморфного варианта rs1049793 гена *AOC1* с развитием БА у русских обнаружено, что генотип CC и аллель C значительно чаще встречались у пациентов (54,07 и 70,35%), чем в контроле (40,53%;  $p=0,01$ ; OR=1,73; 95%CI 1,14-2,62 и 62,89%,  $p=0,03$ ; OR=1,4; 95%CI 1,03-1,91) (таблица). Полученные данные согласуются с опубликованными нами ранее результатами, согласно которым генотип rs1049793\*CC и аллель rs1049793\*C гена *AOC1* ассоциированы с развитием БА и низкими значениями показателей спирометрии у детей русской этнической принадлежности [1]. По литературным данным, полиморфный вариант rs1049793 гена *AOC1* приводит к миссенс-мутации, которая проявляется в снижении активности фермента *AOC1*, участвующего в деградации гистамина. Нарушения метаболизма гистамина, в частности при изменении функции *AOC1*, могут

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs13182402 гена *ALDH7A1*, rs1049793 гена *AOC1*, rs2231187 гена *ADCYAP1*, rs11000016 гена *PSAP* в группах больных БА и контроля

Группа		Генотипы, n (%)			Аллели, n (%)		N
<b>rs13182402 (<i>ALDH7A1</i>)</b>		<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>	<b>A</b>	<b>G</b>	
Больные	Русские	144 (84,21)	25 (14,62)	2 (1,17)	313 (91,52)	29 (8,48)	171
	Татары	109 (78,42)	28 (20,14)	2 (1,44)	246 (88,49)	32 (11,51)	139
	Башкиры	77 (73,33)	25 (23,81)	3 (2,86)	179 (85,24)	31 (14,76)	105
Контроль	Русские	154 (80,21)	35 (18,23)	3 (1,56)	343 (89,32)	41 (10,68)	192
	Татары	117 (81,25)	26 (18,06)	1 (0,69)	260 (90,28)	28 (9,72)	144
	Башкиры	68 (80,95)	16 (19,05)	-	152 (90,48)	16 (9,52)	84
<b>rs1049793 (<i>AOC1</i>)</b>		<b>CC</b>	<b>CG</b>	<b>GG</b>	<b>C</b>	<b>G</b>	
Больные	Русские	<b>93 (54,07)</b> <b>p=0,01</b> <b>OR=1,73</b> <b>(1,14-2,62)</b>	<b>56 (32,56)</b> <b>p=0,02</b> <b>OR=0,6</b> <b>(0,39-0,92)</b>	23 (13,37)	<b>242 (70,35)</b> <b>p=0,03</b> <b>OR=1,4</b> <b>(1,03-1,91)</b>	<b>102 (29,65)</b> <b>p=0,03</b> <b>OR=0,71</b> <b>(0,52-0,98)</b>	172
	Татары	66 (46,81)	60 (42,55)	15 (10,64)	192 (68,09)	90 (31,91)	141
	Башкиры	34 (32,69)	54 (51,92)	16 (15,38)	122 (58,65)	86 (41,35)	104
Контроль	Русские	77 (40,53)	85 (44,74)	28 (14,74)	239 (62,89)	141 (37,11)	190
	Татары	59 (41,26)	71 (49,65)	13 (9,09)	189 (66,08)	97 (33,92)	143
	Башкиры	35 (41,18)	40 (47,06)	10 (11,76)	110 (64,71)	60 (35,29)	85
<b>rs2231187 (<i>ADCYAP1</i>)</b>		<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>	<b>A</b>	<b>G</b>	
Больные	Русские	84 (48,84)	61 (35,47)	27 (15,7)	229 (66,57)	115 (33,43)	172
	Татары	80 (57,14)	50 (35,71)	10 (7,14)	210 (75,0)	70 (25,0)	140
	Башкиры	<b>65 (61,9)</b> <b>p=0,04</b> <b>OR=1,83</b> <b>(1,02-3,26)</b>	34 (32,38)	6 (5,71)	<b>164 (78,1)</b> <b>p=0,03</b> <b>OR=1,66</b> <b>(1,05-2,63)</b>	<b>46 (21,9)</b> <b>p=0,03</b> <b>OR=0,6</b> <b>(0,38-0,95)</b>	105
Контроль	Русские	94 (48,96)	82 (42,71)	16 (8,33)	270 (70,31)	114 (29,69)	192
	Татары	75 (52,08)	55 (38,19)	14 (9,72)	205 (71,18)	83 (28,82)	144
	Башкиры	40 (47,06)	36 (42,35)	9 (10,59)	116 (68,24)	54 (31,76)	85
<b>rs11000016 (<i>PSAP</i>)</b>		<b>CC</b>	<b>CT</b>	<b>TT</b>	<b>C</b>	<b>T</b>	
Больные	Русские	128 (74,85)	41 (23,98)	2 (1,17)	297 (86,84)	45 (13,16)	171
	Татары	97 (69,29)	42 (30,0)	1 (0,71)	236 (84,29)	44 (15,71)	140
	Башкиры	78 (74,29)	25 (23,81)	2 (1,9)	181 (86,19)	29 (13,81)	105
Контроль	Русские	138 (72,25)	49 (25,65)	4 (2,09)	325 (85,08)	57 (14,92)	191
	Татары	96 (67,13)	44 (30,77)	3 (2,1)	236 (82,52)	50 (17,48)	143
	Башкиры	59 (70,24)	21 (25,0)	4 (4,76)	139 (82,74)	29 (17,26)	84

Примечание. p – уровень значимости, указан только при наличии статистической значимости ( $p < 0,05$ ); OR – показатель отношения шансов, в скобках – 95 % доверительный интервал.

стать причиной избыточного накопления гистамина в организме, а также чрезмерного либо длительного ответа рецепторов на гистамин [4, 7]. Обнаружено, что гаплотип, включающий редкие аллели полиморфных локусов rs1049793 гена *AOC1* и rs11558538 гена *HNMT*, ассоциирован с более тяжелым течением аллергического ринита и более высоким уровнем гистамина в сыворотке крови у детей с аллергическими заболеваниями [6].

При анализе вариабельности полиморфного варианта rs2231187 гена *ADCYAP1* (*PACAP*, 18p11.32), который кодирует белок PACAP, участвующий в секреции гистамина ([www.ebi.ac.uk/](http://www.ebi.ac.uk/)), установлена ассоциация генотипа AA и аллеля A с развитием БА у башкир

( $p=0,04$ ; OR=1,83; 95%CI 1,02-3,26 и  $p=0,03$ ; OR=1,66; 95%CI 1,05-2,63) (таблица). Выявлена более высокая частота встречаемости аллеля rs2231187\*A гена *ADCYAP1* в когорте башкир при развитии БА в детском возрасте (81,13%), по сравнению с контролем (68,24%;  $p=0,02$ ; OR=2,0; 95%CI 1,12-3,59). Показано, что генотип rs2231187\*AA гена *ADCYAP1* статистически значимо чаще встречается у башкир с тяжелой и среднетяжелой формой БА (63,01%), чем в контрольной выборке (47,06%,  $p=0,05$ ; OR=1,92; 95%CI 1,01-3,63) и у больных с легким течением БА (59,38%). По литературным данным, при метаанализе GWAS исследований БА у индивидов европейского происхождения обнаружено,

что аллель rs1291183\*T полиморфного варианта rs1291183, локализованного вблизи гена *ADCYAP1*, с высоким уровнем значимости ( $4 \times 10^{-6}$ ) связан с низкими значениями процента прогнозируемого ОФВ1 (ppFEV1) [8].

При анализе распределения частоты аллелей и генотипов однонуклеотидной замены rs11000016 гена *PSAP* между пациентами с БА и контрольной выборкой статистически значимых различий не обнаружено (таблица). Ген *PSAP* расположен в хромосомной области 10q22.1, кодирует белок, который распадается на четыре гомологичных белка-активатора сфинголипидов (сапозины A – D), участвующих в процессах активации некоторых лизосомальных гидролаз, мутации сапозина

вызывают дефицит лизосомальной гидролазы и последующие лизосомные нарушения накопления [12]. При GWAS индивидов европейского происхождения показано, что полиморфный вариант rs11000019 гена *PSAP* ассоциирован с манифестацией БА в детском возрасте ([www.genome.gwas.org](http://www.genome.gwas.org)).

Метаанализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *ALDH7A1* (rs13182402), *AOC1* (rs1049793), *PSAP* (rs11000016) и *ADCYAP1* (rs2231187) с риском развития и тяжестью клинического течения БА в выборках индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности не выявил статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, при анализе ассоциаций полиморфных вариантов генов альдегиддегидрогеназы 7 *ALDH7A1* (rs13182402), медьсодержащей аминоксидазы 1 *AOC1* (rs1049793), просапозина *PSAP* (rs11000016) и полипептида 1, активирующего аденилатциклазу *ADCYAP1* (rs2231187), с риском развития и тяжестью клинического течения БА выявлена ассоциация генотипа rs1049793\*CC и аллеля rs1049793\*C гена *AOC1* с развитием БА у русских, установлена ассоциация генотипа rs2231187\*AA и аллеля rs2231187\*A с развитием БА, аллеля rs2231187\*A с манифестацией БА в детском возрасте, генотипа rs2231187\*AA и аллеля rs13182402\*G с тяжелым и среднетяжелым течением БА у башкир. Результаты исследования важны для дальнейшего понимания влияния полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме гистамина, на патофизиологию астмы и тяжесть клинического течения БА.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования

РФ (№ 122041400169-2 и № 075-03-2021-193/5), при частичной поддержке Мегагранта Минобрнауки Российской Федерации (соглашение № 075-15-2021-595), гранта РФФИ (проект № 19-315-90055), гранта Санкт-Петербургского государственного университета (проект № 93025749). Образцы ДНК представлены из Коллекции биологических материалов человека ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2) с использованием оборудования РЦКП «Агидель».

## Литература

1. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов аминоксидазы 1 *AOC1* и гистамин-N-метилтрансферазы *HNMT* с развитием бронхиальной астмы у детей / О.Н. Савельева [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2020. № 4. С. 20-22.  
Association analysis of amine oxidase 1 *AOC1* and histamine-n-methyl-transferase *HNMT* genes polymorphism with the development of asthma in children / O.N. Savelieva [et al.] // Yakut Medical Journal. 2020. № 4. P. 20-22 DOI: 10.25789/YMJ.2020.72.05
2. Ассоциация полиморфных вариантов генов системы биотрансформации с атопическими заболеваниями у русских детей из Республики Башкортостан / Ю.Ю. Федорова [и др.] // Молекулярная биология. 2009. № 43(6). С. 1032-1039.  
Association of polymorphisms of xenobiotic metabolism genes with childhood atopic diseases in Russian patients from Bashkortostan / Yu.Yu. Fedorova [et al.] // Molecular Biology. 2009. № 43(6). P. 961-967
3. Бронхиальная астма. МОО Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. 2018. 90 с.  
Bronchial asthma. Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. 90 p.
4. Кучер А.Н., Черевко Н.А. Гены гистаминового метаболического пути и многофактор-

ные заболевания человека // Генетика. 2018. № 54 (1). С. 15-32.

Kucher A.N., Cherevko N.A. Genes of the Histamine Pathway and Common Diseases // Russian Journal of Genetics. 2018. № 54 (1). P. 15-32. DOI: 10.7868/S0016675818010083

5. Полногеномный анализ ассоциации бронхиальной астмы в Волго-Уральском регионе России / А.С. Карунас [и др.] // Молекулярная биология. 2011. № 45 (6). С. 992-1003.

Genome-wide association study of bronchial asthma in the Volga-Urals region of Russia / A.S. Karunas [et al.] // Molecular Biology. 2011. № 45(6). P. 992-1003.

6. Association between two polymorphisms of histamine-metabolising enzymes and the severity of allergic rhinitis in a group of Mexican children / R. Meza-Velazquez [et al.] // Allergol Immunopathol (Madr.). 2016. Vol. 44 (5). P. 433-438. DOI: 10.1016/j.aller.2016.01.002

7. Genetic variation in the histamine production, response, and degradation pathway is associated with histamine pharmacodynamic response in children with asthma / B.L. Jones [et al.] // Front Pharmacol. 2017. Vol. 7. P. 524. DOI: 10.3389/fphar.2016.00524

8. Genome-wide association study identifies TH1 pathway genes associated with lung function in asthmatic patients / X. Li [et al.] // J Allergy Clin Immunol. 2013. Vol. 132(2). P. 313-20. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.051

9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2022. P. 1-225.

10. Parisi G.F., Licari A., Papale M. Antihistamines: ABC for the pediatricians. 2020. Vol. 31 (Suppl 24): P. 34-36. DOI: 10.1111/pai.13152

11. Pharmacogenetic and pharmacogenomic considerations of asthma treatment / M.G. Matera [et al.] // Expert opinion on drug metabolism & Toxicology. 2017. Vol. 13 (11). P. 1159-1167. DOI: 10.1080/17425255.2017.1391215

12. PSAP intronic variants around saposin D domain and Parkinson's disease / Z.H. Lin [et al.] // Brain. 2021. Vol. 144 (1). P. e3. DOI: 10.1093/brain/awaa354

13. The *ALDH7A1* genetic polymorphisms contribute to development of esophageal squamous cell carcinoma / H. Wang [et al.] // Tumour Biol. 2014. Vol. 35(12). P. 12665-12670. DOI: 10.1007/s13277-014-2590-9

14. Yamauchi K., Ogasawara M. The role of histamine in the pathophysiology of asthma and the clinical efficacy of antihistamines in asthma therapy // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20(7). P. 1733. DOI: 10.3390/ijms20071733

Е.Н. Супрун, С.В. Супрун, Н.И. Кудерова, Г.П. Евсеева,  
О.А. Лебедько

## ОЦЕНКА УРОВНЯ ВИТАМИНА D КАК ФАКТОРА КОНТРОЛИРУЕМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ПРИАМУРЬЯ

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.03

УДК 616.248-053.2-07:577.16

С целью оценить влияние витамина D на контролируемость течения бронхиальной астмы (БА) у детей Приамурья и его роль в патогенезе атопического воспаления обследованы пациенты, страдающие БА. Определялись уровень витамина D и интерлейкинов в сыворотке крови, иммунокомпетентных клеток, наличие персистирующей инфекции. Выявлено, что у детей с неконтролируемой БА содержание витамина D в 2,2 раза ниже, чем у пациентов, контролирующих заболевание. Дети с дефицитом витамина D имеют в 2,8 раза выше уровень одного из индукторов атопического воспаления - IL5, требуют более высокой дозы топических глюкокортикостероидов для контроля над заболеванием и в 2,8 раза чаще выделяют вирус герпеса 6-го типа из зева.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, витамин D, вирус герпеса 6-го типа

To evaluate the effect of vitamin D on the controllability of the course of AD in children of the Amur region and its role in the pathogenesis of atopic inflammation, patients suffering from asthma were examined. The levels of vitamin D and interleukins in the blood serum, immunocompetent cells, presence of persistent infection was determined. It was found that children with uncontrolled AD have more than two times lower level of vitamin D than patients who control the disease. Children with vitamin D deficiency have three times higher levels of one of the inducers of atopic inflammation – IL5, require a higher dose of topical glucocorticosteroids to control the disease and 2.8 times more often, herpes virus type 6 is isolated from the throat. Thus, vitamin D has a significant impact on the level of asthma control in children, the immune status and the likelihood of persistence of the herpes virus type 6.

**Keywords:** bronchial asthma, children, vitamin D, herpes virus type 6.

**Введение.** В последние десятилетия отмечается рост распространенности бронхиальной астмы (БА), к настоящему времени ее частота встречаемости достигла 15% среди детской популяции населения Земли [14]. Россия в целом [6] и Хабаровский край [8] в частности не составляют исключения из этой тенденции, отмечен двукратный рост распространённости бронхиальной астмы среди детей Хабаровского края в период с 2005 по 2020 г. (подростки – с 12‰ до 25‰, дети до 14 лет - с 11‰ до 20‰). При этом относительно более низкие официальные показатели распространённости заболевания (около 2% в России и 7-15% в индустриально развитых странах) обусловлены методом учета по обращаемости. При исследованиях методом сплошного опроса (ISAAC) в различных регионах нашей страны астмоподобные симптомы выявляются у 4-15% детей, что соответствует показателям других индустриально

развитых стран [4]. Такое распространение бронхиальной астмы обусловлено, в первую очередь, изменением совокупного генотипа населения этих стран, вызванным кардинальной сменой образа жизни в последнем столетии, которое приводит ко все более широкому распространению атопии вообще и бронхиальной астмы в частности, в связи с чем оно практически не поддаётся коррекции. Исходя из этого, усилия медицинского сообщества направлены на повышение эффективности терапии бронхиальной астмы, а не на её первичную профилактику. Тем не менее доля больных, у которых достигнут контроль бронхиальной астмы, не превышает 30%, полный контроль достигается лишь у 5%. Даже когда базисная терапия осуществляется под непосредственным наблюдением специалиста согласно принятых схем терапии, с бесплатным предоставлением препаратов и в группе больных бронхиальной астмой без значимой сопутствующей патологии, полного контроля удаётся добиться лишь у 34% пациентов, хорошего - у 38% и 28% больных остаётся с неконтролируемым течением патологического процесса [18]. В России имеют место сходные соотношения степеней контроля заболевания [3]. Бронхиальная астма - мультифакториальное заболевание, поэтому причины неконтролируемого течения весьма раз-

нообразны, однако в ее основе у детей практически всегда лежит атопическое воспаление, которое в первую очередь обусловлено врождёнными факторами, однако вероятность и срок их реализации, а также течение заболевания после его начала могут значительно модифицироваться под воздействием разнообразных экзогенных факторов [11, 13, 16], в том числе региональных. Одним из них является уровень инсоляции и возможность воспринимать ее человеком в связи с другими климатическими особенностями. Приамурье является одним из лидеров среди регионов России по формальным показателям инсоляции, число солнечных дней для нашего региона превышает 300 в год. В частности, город Хабаровск неоднократно признавался самым солнечным городом России (2449 солнечных часов в год). Экстремальные температурные перепады и влажность характерные для нашего климата не позволяют в полной мере воспользоваться этим поскольку большую часть года население вынуждено носить одежду прикрывающую практически всю поверхность тела и проводить много времени в помещении, в связи с этим для жителей дальнего востока характерен скорее дефицит витамина D, чем его избыток. По данным проведенных в 2020 г. исследований, дефицит витамина D выявлен практически у половины детского населения нашего

Хабаровский филиал ДНЦ ФПД – НИИ охраны материнства и детства: **СУПРУН Евгений Николаевич** – к.м.н., с.н.с.; доцент Дальневосточного ГМУ, evg-suprun@yandex.ru, **СУПРУН Стефания Викторовна** – д.м.н., гл.н.с., **КУДЕРОВА Наталья Ивановна** – н.с., **ЕВСЕЕВА Галина Петровна** – д.м.н., гл.н.с., **ЛЕБЕДЬКО Ольга Антоновна** – д.м.н., зав. лаб., директор НИИОМид.

региона [2, 7]. Между тем роль этого витамина в патогенезе БА известна. В недавних иранских исследованиях было показано, что у пациентов с бронхиальной астмой уровень витамина D ниже, чем в контрольной группе, и падает с нарастанием тяжести заболевания [21]. Сходные результаты в том же году были получены индийскими исследователями [19]. Несколько более ранних эпидемиологических и *in vivo* исследований так же обнаружили связь между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и усилением воспаления, снижением функции легких, увеличением обострений и общим ухудшением состояния у пациентов с БА [12, 15, 20]. Позже в рамках метаанализа подтверждено достоверное снижение объективных показателей обструкции, таких как ОФВ<sub>1</sub>, при низком уровне витамина D, как у детей, так и у взрослых, больных бронхиальной астмой [17]. Кроме того, ряд научных работ с использованием методов метаанализа показывает эффективность витамина D в комплексной терапии бронхиальной астмы. Витамин D способствует положительным изменениям в цитокиновой сети в процессе лечения, что связано с его способностью регулировать функции Th2 и, как результат, снижать синтез IL-13 и IL-17, которые участвуют в патогенезе аллергии [1]. Таким образом, выявление уровня витамина D у детей, страдающих бронхиальной астмой, в нашем регионе и подтверждение его влияния на течение БА вызывают большой научный интерес и могут иметь высокую клиническую значимость.

**Цель исследования** - оценить влияние витамина D на контролируемость течения БА у детей Приамурья и его роль в патогенезе atopического воспаления.

**Материалы и методы исследования.** Нами обследовано 167 пациентов, страдающих БА, диагноз бронхиальная астма, степень тяжести и степень контроля над заболеванием устанавливались согласно критериям текущих редакций GINA [14], Национальной программы «Бронхиальная астма у детей: Стратегия лечения и профилактики» [6], и Клинических рекомендаций по диагностике и лечению БА [5]. Исследование лимфоидных популяций осуществляли на цитометре FACSCalibur ("Becton Dickinson"). Панель моноклональных антител ("BD") состояла из 6 параметров: CD3+/CD45+ (зрелые Т-лимфоциты), CD19+/CD45+ (зрелые В-лимфоциты), CD3+/CD4+/CD45+ (Т-хелперы/ индукто-

ры), CD3+/CD8+/CD45+ (Т-киллеры/цитотоксические), CD3+/CD25+ (маркер лимфоцитарной активации), CD(16+56)/CD45+ (натуральные киллеры).

Для определения уровней IgA, IgM, IgG, IgE и IL-4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -18 и TNF $\alpha$ , а также уровня витамина D в сыворотке крови применяли иммуноферментный метод с использованием тест-систем («Вектор-Бест»), определение проводилось посредством автоматического спектрофотометра Lazurite («Вектор-Бест»). ДНК возбудителей вирусных инфекций в мазках из ротоглотки определяли методом ПЦР с применением тест-системы ООО «ИнтерЛабСервис» (г. Москва) «АмлпСенс@EBN/CMV/HHV6 – скрин-FI. Детекцию проводили в режиме реального времени с использованием термоциклера C 1000 Touch CFX96 («BIO-RAD», США). Выявляли ДНК Human herpes virus 4 type (EBN) - вирус Эпштейна-Бара, Human herpes virus 6 type (HHV6) - герпеса 6-го типа. Данные исследований были введены в электронную базу Excel-2013. При статистическом анализе результатов исследования использовались стандартные методы вариантной статистики с применением пакета статистических программ: «STATISTICA» для «Windows» (версия 10.0). В настоящей работе все значения представлены в виде –  $M \pm m$  – средней  $\pm$  «стандартная ошибка средней» (SD/sqrt(n) = SEM (Standard Error Means), где n - объем выборки). Проверку статистической гипотезы равенства групповых средних проводили по t-критерию Стьюдента (двухвыборочный t-критерий). При описании достоверности результатов статистического анализа было использовано выражение « $p < 0,05$ ». Кроме того оценивалась достоверная разница долей в группах. Исследования проводились в соответствии с принципами текущего пересмотра Хельсинской декларации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013). Все данные были собраны с персонального согласия исследуемых и их законных представителей, во всех таблицах статистической обработки,

кроме первичной, интервьюируемые представлены под порядковыми номерами. Электронная таблица Excel хранилась под защитой пароля и была доступна только участникам исследования. Дизайн исследования утвержден этическим комитетом ХФ ДНЦ ФГД НИИ ОМид.

**Результаты.** В ходе исследований выявлено что у детей с контролируемой БА уровень витамина D достоверно выше ( $64,5 \pm 12,8$  нг/мл), чем у пациентов с неконтролируемым течением заболевания ( $29,8 \pm 5,4$  нг/мл).

Средние показатели содержания витамина D у больных с контролируемым течением находились в пределах нормы (более 30,0 нг/мл), у детей с неконтролируемым – ниже референсных значений.

При анализе влияния уровня витамина D на клинико-иммунологические показатели при БА был выявлен ряд различий, ниже приведены те из них, которые были достоверными (таблица).

При изучении некоторых показателей иммунного статуса выявлено, что дети с дефицитом витамина D, страдающие бронхиальной астмой, имеют достоверно в 3 раза более высокий уровень IL-5, непосредственно активизирующего atopическое воспаление, но при этом достоверно (в 4,5 раза) более низкие показатели IL-4.

Также обнаружены достоверно более низкая доля активных В-лимфоцитов (13,7% против 16,1%) и их абсолютное число (366 против 427).

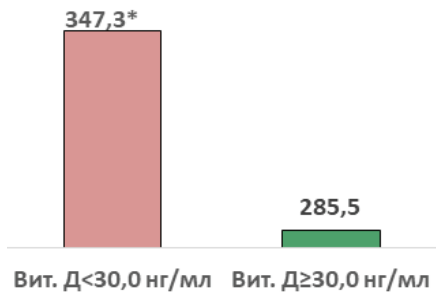
У пациентов с дефицитом витамина D требовалась достоверно большая доза топических глюкокортикостероидов (ТГКС) для достижения контроля над заболеванием (рис. 1).

Кроме того, дети с дефицитом витамина D достоверно в 2,8 раза чаще выделяют из зева ДНК вируса герпеса 6-го типа (рис. 2).

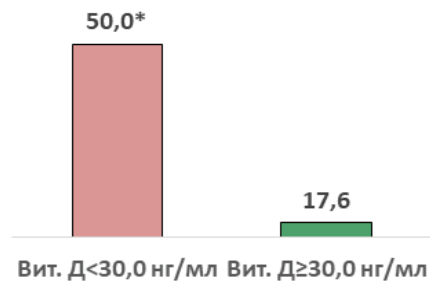
**Обсуждение.** В данном исследовании подтверждено, что несмотря на равную инсоляцию, уровень витамина D у пациентов с бронхиальной астмой ниже, чем в группе сравнения, и снижается по мере нарастания тяжести заболевания, обнаружено что у детей с неконтролируемой астмой содержа-

**Иммунологические показатели пациентов с БА в зависимости от уровня витамина D**

Показатель	Уровень витамина D		Достоверность
	<30,0 нг/мл	$\geq 30,0$ нг/мл	
IL4, пг/м	$0,2 \pm 0,09$	$0,94 \pm 0,21$	0,03
IL5, пг/м	$0,62 \pm 0,18$	$0,22 \pm 0,13$	0,04
CD19, абс.	$366,0 \pm 31,7$	$427,0 \pm 24,2$	0,05
CD19, %	$13,7 \pm 1,05$	$16,1 \pm 1,2$	0,05



**Рис. 1.** Доза ТГКС, требуемая для достижения контроля над заболеванием при дефиците витамина Д у детей с БА. В рис.1-2 \*Различия показателей статистически значимы между группами детей при дефицитном и нормальном уровне витамина Д ( $p < 0,05$ )



**Рис. 2.** Доля выделения ДНК герпеса 6-го типа с мокротой при дефиците витамина Д у детей с БА

ние этого витамина достоверно ниже в сравнении с пациентами, контролирующими заболевание. Интерес к витамину D как модификатору atopического воспаления при БА обусловлен его некальцимическими эффектами, реализуемыми через VDR-рецепторы иммунных клеток. Однако инсоляция одинакова для всех проживающих в данном регионе, но реализуется в каждом конкретном случае индивидуально, значимость полиморфизмов VDR рецепторов для патогенеза бронхиальной астмы известна [9, 10]. Исходя из этого, большой интерес представляет взаимосвязь уровня витамина Д и контролируемость течения БА, а также механизмы ее реализации. В исследовании показано, что уровень витамина Д влияет именно на те иммунные показатели, которые играют основную роль в местном atopическом воспалении. IL-4, который регулирует дифференцировку Т-хелперов второго типа и является в большей степени цитокином лимфатического узла у этих пациентов с дефицитом витамина Д, даже снижен, но IL-5, непосредственно регулирующий atopическое воспаление *in situ*, многократно выше, также у них резко снижена барьерная функция эпителия, о чем говорит более частое

выделение ДНК вируса герпеса 6-го типа.

Таким образом, содержание витамина Д оказывает значимое воздействие на уровень контроля БА у детей, влияет на патогенетически значимые для atopического воспаления показатели иммунного статуса и вероятность персистенции вируса герпеса 6-го типа. Определение и коррекция дефицита витамина Д должны быть рекомендованы при неконтролируемом течении бронхиальной астмы у детей.

## Литература

1. Аллавердиева Л.И., Султанова Н.Г., Джафарова А.О. Влияние фармакологической коррекции витамином D на цитокиновый ответ у детей с atopической бронхиальной астмой // Казанский медицинский журнал. 2019. № 100 (1). С. 135–139.
2. Allahverdieva L.I., Sultanova N.G., Jafarova A.O. Influence of pharmacological correction with vitamin D on the cytokine response in children with atopical bronchial asthma // Kazan honeye. magazine 2019. No. 100 (1). P. 135–139.
3. Антонова А.А., Шевченко О. Л., Литвина И.Ю. Влияние витамина D на течение кариозного процесса у детей в Хабаровском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. 2020. № 2 (80). С.39-41.
4. Antonova, A.A., Shevchenko O. L., Litvina I. Yu. Influence of vitamin D on the course of the carious process in children in the Khabarovsk Territory // Pacific Medical Journal. 2020. № 2 (80). P.39-41.
5. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // Пульмонология. 2011. № 6. С. 87-93.
6. Arkhipov, V.V., Grigorieva E.V. Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of a multicenter observational study NIKA // Pulmonology. 2011. No. 6. P. 87-93.
7. Батошаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. № 61 (4). С.59-69.
8. Batozhargalova B.Ts., Mizernitsky Yu.L., Podolnaya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and bronchial asthma in Russia (according to the results of the ISAAC program) // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2016. No. 61 (4). P.59-69.
9. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» Министерство здравоохранения Российской Федерации - URL: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf) (12.07.2019)
10. Clinical recommendations "Bronchial asthma". The Ministry of Health of the Russian Federation - URL: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf) (12.07.2019)
11. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». - 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
12. National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention". - 5th ed., revised. and add.
13. ed. Moscow: Original layout, 2017. 160 p.
14. 7. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с.
15. National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction" / Union of Pediatricians of Russia [et al.]. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p.
16. 8. О состоянии службы охраны здоровья женщин и детей в Хабаровском крае (статистические материалы) 2020. - <https://miac.medkhv.ru/federal-reports/> (15.03.20)
17. On the state of the health service for women and children in the Khabarovsk Territory (statistical materials) 2020. - <https://miac.medkhv.ru/federal-reports/> (15.03.20)
18. 9. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Страмбовская Н.Н. Ассоциация полиморфизма гена VDR и вентиляционного баланса при бронхиальной астме // Сибирское медицинское обозрение. 2020. №1. С.20-26.
19. Potapova N.L., Gaimolenko I.N., Strambovskaya N.N. Association of VDR gene polymorphism and ventilation balance in bronchial asthma // Siberian Medical Review. 2020. No. 1. P.20-26.
20. 10. Потапова Н.Л., Марковская А.И., Гаймоленко И.Н. Клиническое значение полиморфизма гена рецептора витамина Д при бронхиальной астме у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.51–56.
21. Potapova N.L., Markovskaya A.I., Gaimolenko I.N. Clinical significance of vitamin D receptor gene polymorphism in children with bronchial asthma // Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2021. Issue 80. P.51–56.
22. 11. Advances and recent developments in asthma in 2020 / L. Cevhertas, I. Ogulur, D.J. Maurer [et al.] // Allergy. 2020. № 75. P. 3124–3146.
23. 12. Asociación del déficit grave de vitamina D con la función pulmonar y el control del asma / S. Beyhan-Sagmen, O. Baykan, B. Balcan, B. Ceyhan // Arch Bronconeumol. 2017. № 53. P. 186–191.
24. 13. Epidemiology of comorbidities and their association with asthma control / G. Tomisa, A. Horváth, B. Sánta [et al.] // Allergy Asthma Clin Immunol. 2021. № 17. P. 95.
25. 14. Global initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2020. - URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-\\_final\\_-\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-_final_-_wms.pdf). (05.04.2020)
26. 15. Hall S.C., Agrawal D.K. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years // Clin Ther. – 2017. - № 39 (5). - P. 917-929. DOI:10.1016/j.clinthera.2017.04.002
27. 16. Kuti B.P., Omole K.O., Kuti D.K. Factors associated with childhood asthma control in a resource-poor center // J Family Med Prim Care. 2017. № 6 (2). P. 222-230. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc\_271\_16
28. 17. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma / J. Liu, Y.Q. Dong, J. Yin, [et al.] // Respir Res. 2019. № 20. P. 161.
29. 18. NHWS-National Health and Wellness Survey. URL: <https://www.kantarhealth.com/docs/datasheets/kh-national-health-and-wellness-survey.pdf>. (15.04.2019)
30. 19. Role of Vitamin D in Bronchial Asthma in Eastern India: A Case Control Study / Manjit Kumar Dhruvprasad, Rakhi Sanyal, Sagnik Dutta Sarma [et al.] // J Res Med Dent Sci. – 2020. - № 8 (7). – P. 318-321.



20. Serum Vitamin D Levels and Vitamin D Supplement in Adult Patients with Asthma Exacerbation. / T. Boonpiyathad, T. Chantveerawong,

P. Pradubpongsa, A. Sangasapaviliya // Journal of Allergy. – 2016. - Vol.2016 — a4070635  
21. Sharif A., Haddad H. Kashani, Sharif M.R.

Association of 25-hydroxy vitamin D with asthma and its severity in children: a case-control study // Clin Mol Allergy. – 2020. - № 18. – P. 7.

А.В. Герасимов, В.П. Костюченко, Е.Ю. Варакута,  
С.В. Логвинов

## ВЛИЯНИЕ СВЕТА НА ФОРМИРОВАНИЕ ОСМИОФИЛЬНЫХ ТЕЛЕЦ В ПИНЕАЛОЦИТАХ И КАЛЬЦИФИКАЦИЮ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.04

УДК 611.814.53:612.4.09:616-  
008.617.63

С целью верификации предположения о том, что изменения содержания осмиофильных телец (ОТ) в пинеалоцитах у крыс являются морфологическим маркером не только сдвигов секреторной активности и кальцификации шишковидной железы, реагирующей на круглосуточное освещение, но и отражают нарушения пинеального биоритма, методами световой и трансмиссионной электронной микроскопии, микрорентгеноспектрального анализа в эксперименте на крысах, подвергнутых 48-часовому воздействию яркого света, оценена численная плотность одиночных и сгруппированных ОТ, их химический состав. Сделан вывод, что сгруппированные ОТ с материалом утилизированных митохондрий и кальцификатами являются остаточным проявлением десинхронизации. Их содержание увеличивается в более ранние после воздействия сроки, чем общее содержание различных типов ОТ.

**Ключевые слова:** шишковидная железа, воздействие света, крысы, ультраструктура, химический состав.

In order to verify the assumption that changes in the content of osmiophilic bodies (OB) in pinealocytes in rats are a morphological marker not only of shifts in secretory activity and calcification of the pineal gland responding to round the clock lighting, but also reflect violations of pineal biorhythm, by methods of light and transmission electron microscopy, microrentgenospectral analysis in an experiment on rats, exposed to 48-hour exposure to bright light, the numerical density of single and grouped OB, their chemical composition was estimated. It is concluded that the grouped OB with the material of disposed mitochondria and calcifications are a residual manifestation of desynchronization. Their content increases at an earlier time after exposure than the total content of various types of OB.

**Keywords:** pineal gland, exposure to light, rats, ultrastructure, chemical composition.

**Введение.** В северных широтах за полярным кругом наблюдается такое явление как полярный день. В связи с активным освоением Заполярья, северного морского пути, приобретают всё большую актуальность исследования воздействия на организм круглосуточного освещения. В регуляции суточных биоритмов важная роль отводится шишковидной железе. Моделируя на белых крысах влияние круглосуточного освещения 48-часовым воздействием ярким светом, нами было показано, что у гипериллюминированных животных развивается временный десинхронизация суточной активности шишковидной железы, следствием которого являлось увеличение содержания в пинеалоцитах кальцифицированных осмиофильных телец (ОТ) [2, 3]. При проведении исследова-

ния рассматривался комплекс морфологических маркеров функциональной активности железы [7], что позволило оценить в том числе и состояние митохондриального аппарата, являющегося исключительным местом синтеза основного пинеального гормона мелатонина [10]. Удельный объём митохондрий в цитоплазме большей части крупных светлых пинеалоцитов (тип IV) значительно превосходит величину показателя, характерную для всех других типов клеток нейральной природы, в том числе гипоталамических нейроэндокринных [1]. Митохондрии в пинеалоцитах, кроме того, проявляют суточный ритм слияния-деления, подвергаются митофагии [11]. Утилизация сопровождается формированием одиночных и сгруппированных в агрегаты ОТ [4]. Сделано предположение, что утилизация повреждённых митохондрий связана с формированием ОТ, накапливающихся в мелких светлых пинеалоцитах (тип IA), тёмных (тип II) и дегенерирующих (тип III), и что образование сгруппированных ОТ является следствием нарушения суточного ритма слияния-деления митохондрий.

**Цель исследования:** проанализировать формирование, химический со-

став и изменения численной плотности одиночных и сгруппированных ОТ в пинеалоцитах шишковидной железы у крыс после прекращения круглосуточного освещения ярким светом.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена на 80 беспородных белых крысах-самцах массой 180–200 г в соответствии с правилами лабораторной практики (приказ Минздрава России от 19.06.2003 № 267). Освещённость животных в светлое время суток (с 8 до 20 ч) составляла 200 лк. Влияние круглосуточного освещения моделировали, помещая крыс на 48 ч в гипериллюминированные клетки (6 ламп ЛБ-40, освещённость 3500 лк). Опытных и контрольных животных выводили из эксперимента в 11-12 ч дня через 24 ч, 10, 30 и 180 сут после прекращения воздействия яркого света. Железу забирали после декапитации крыс под эфирным наркозом, фиксировали в 2,5%-ном глутаральдегиде на 0,2 М какодильном буфере (рН 7,4), постфиксировали в 1%-ном растворе тетраоксида осмия, обезжировали в этаноле, заливали в эпон. Срезы изготавливали на ультратоме LKB-III (Швеция), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца,

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России: **ГЕРАСИМОВ Александр Владимирович** – д.м.н., доцент, проф., [agerasimov62@yandex.ru](mailto:agerasimov62@yandex.ru), **КОСТЮЧЕНКО Витта Петровна** – к.м.н., ст. препод., **ВАРАКУТА Елена Юрьевна** – д.м.н., зав. кафедрой, **ЛОГВИНОВ Сергей Валентинович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

исследовали в трансмиссионном микроскопе JEM-100 CX II («JEOL», Япония). Для микрорентгеноспектрального анализа использовали электронный микроскоп JEM-210 («JEOL», Япония) и энергодисперсионный спектрометр «Oxford Instruments X-Max» (Великобритания). В срезах железы площадью 0,06 мм<sup>2</sup> с помощью 368-точечной тест-системы подсчитывали численную плотность ОТ. Данные обрабатывали с помощью пакета программ «Statistica for Windows», версия 7 («StatSoft Inc.», США).

**Результаты и обсуждение.** У крыс в пинеалоцитах типа IA, наряду с ОТ, обнаруживаются митохондрии с включениями осмиофильного материала и зёрнами кальцификатов, которые изолируются цистернами эндоплазматического ретикулума с формированием аутофаголизосом. Аутофаголизосомы, заполненные аморфным осмиофильным материалом, содержат ламеллярные структуры, зёрна кальцификатов, липиды. Не так часто в аутофаголизосомах наблюдается полное переваривание утилизируемого материала, а также присутствие кальцифицированного ламеллярного материала в межклеточном пространстве. В светлое время суток, когда в зоне неактивного комплекса Гольджи светлых пинеалоцитов у контрольных животных выявляются преимущественно мелкие митохондрии, некоторые из них, благодаря складкам наружной митохондриальной мембраны, могут взаимодействовать друг с другом и с ОТ, превращаясь в осмиофильные чёткообразные структуры (рис. 1).

В большем количестве сгруппированные и одиночные ОТ (размером до 7,5 мкм) обнаруживаются у контрольных и опытных животных в пинеалоцитах типа II и III, а также в апоптотических тельцах. ОТ участвуют в генезе конкрементов, что согласуется с данными других авторов и рассматривается как физиологический процесс, а сама кальцификация содержимого ОТ (аморфный её тип) – как отражение старения и/или дегенеративного состояния шишковидной железы [5, 6, 9]. Лишь иногда на месте гибели пинеалоцитов у крыс организуются кристаллы размером 1,2×0,2 мкм и розетки кристаллов (рис. 2).

По соотношению кальция и фосфора кристаллы близки к гидроксиапатиту [8]. Кальцием, фосфором, серой богаты не только ОТ, утилизирующие митохондрии, но и сами способные к синтезу мелатонина органеллы, depo-

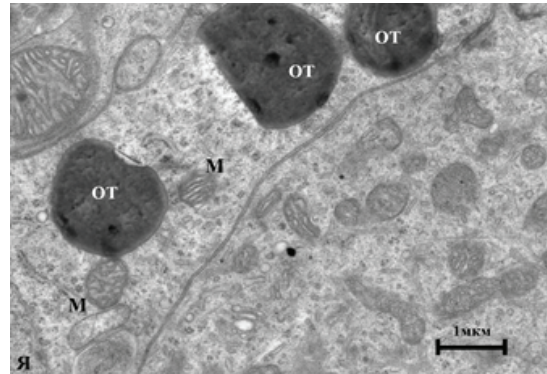


Рис. 1. Объединение в группы мелких митохондрий (М) и ОТ (Я – ядро пинеалоцита)

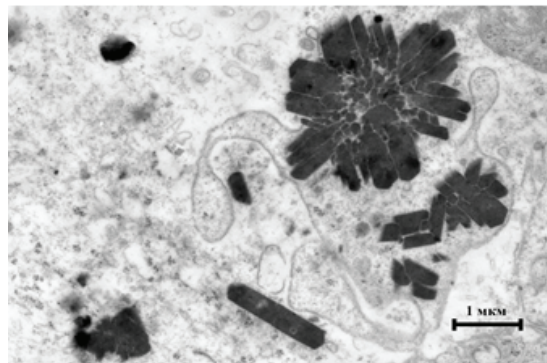


Рис. 2. Кристаллы на месте гибели пинеалоцита

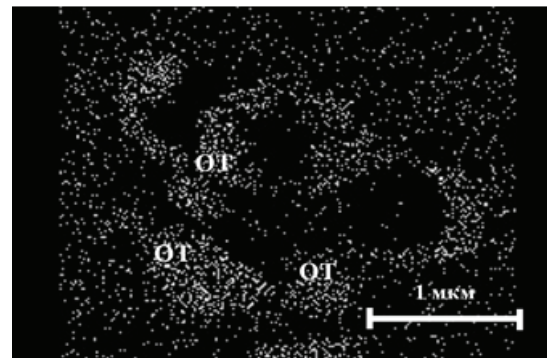


Рис. 3. Распределение фосфора в части цитоплазмы пинеалоцита, по данным дисперсионного микрорентгеноспектрального анализа

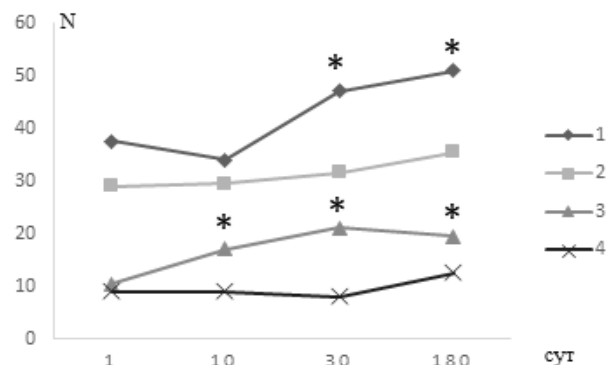


Рис. 4. Изменения численной плотности (N) осмиофильных телец (ОТ) в цитоплазме пинеалоцитов у крыс после воздействия света: 1 – общая N в опыте, 2 – общая N в контроле, 3 – N сгруппированных ОТ в опыте, 4 – N сгруппированных ОТ в контроле, \* значимые различия с контролем.

нирующие, кроме того,  $\text{Ca}^{2+}$ , участвующие в окислении и фосфорилировании, содержащие вещества, в состав которых входит цистеин, например, глутатион (рис. 3).

После прекращения круглосуточного освещения численная плотность сгруппированных ОТ в цитоплазме пинеалоцитов увеличивается и превосходит контроль на 10-е–180-е сут. Увеличение общей численной плотности ОТ отмечается на 30-е–180-е сут (рис. 4). Поскольку у гипер-иллюминированных крыс развивался десинхронизм с угнетением, а затем инверсией суточного ритма активности шишковидной железы [2], можно предположить, что накапливающийся в мелких митохондриях с заторможенной активностью IB пинеалоцитов осмиофильный материал и кальцификаты активизируют утилизацию органелл с подобными изменениями. Формируются ОТ, клетки типа IB приобретают морфологические признаки клеток типа IA, осложняется слияние мелких митохондрий в крупные, синтезирующие мелатонин. Мелкие митохондрии без признаков осмиофилии и с осмиофильным материалом чаще объединяются после прекращения воздействия в чёткообразные структуры, нередко в комплексе с ОТ, поэтому через 24 ч в фазу инверсии суточного ритма значимого увеличения удельного объёма в цитоплазме пинеалоцитов митохондрий у гипериллюминированных крыс не наблюдается [3]. В крупных митохондриях отмечается не только просветление матрикса, но и отложение осмиофильного материала. Удельный объём митохондрий в пинеалоцитах у крыс возрастает через 10 сут после прекращения воздействия светом на пике развития адаптационно-приспособительной реакции на стресс [3], что, очевидно, активизирует митофа-

гию, утилизацию крупных митохондрий с признаками повреждений по «тёмному» типу с формированием одиночных ОТ. Этим можно объяснить более раннее увеличение численной плотности сгруппированных ОТ по сравнению с увеличением общей численной плотности ОТ.

**Заключение.** Таким образом, особенность морфофункциональной организации шишковидной железы, связанная с местом синтеза основного пинеального гормона мелатонина в митохондриях пинеалоцитов, обуславливает частое с суточной периодичностью их слияние, значительный удельный объём в цитоплазме, широкое распространение явления кальцификации и осмиофилии митохондриального матрикса, утилизации в составе ОТ, на месте которых организуются кристаллы гидроксиапатита или конкреции аморфного типа. Нарушение суточного ритма слияния-деления митохондрий увеличивает содержание в пинеалоцитах сгруппированных ОТ, что может рассматриваться как остаточное проявление десинхронизма при адаптации к круглосуточному освещению.

### Литература

1. Герасимов А.В. Функциональная морфология нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса крыс после комбинированного воздействия рентгеновского излучения и света // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т. 43, № 4. С. 389-395.
2. Герасимов А.В. The functional morphology of suprachiasmatic nuclei neurons of rat hypothalamus after combined influence of X-irradiation and light exposure // Radiation biology. Radio-ecology. 2003. Vol. 43, No 4. P. 389-395.
3. Логвинов С. В., Герасимов А.В., Костюченко В.П. Морфология эпифиза при воздействии света и радиации в эксперименте // Бюл. сибирской медицины. 2003. Т. 2, № 3. С. 36-41.
4. Логвинов С.В., Герасимов А.В., Костюченко В.П. Ультраструктура пинеалоцитов у крыс при воздействии света и радиации // Морфология. 2004. Т. 125, № 1. С. 71-75.
5. Логвинов С.В., Герасимов А.В., Костюченко В.П. Пинеалоцит ультраструктура у крыс, подвергнутой воздействию света и радиации // Морфология. 2004. Т. 125, № 1. С. 71-75.
6. Ультраструктурные особенности пинеалоцитов шишковидной железы грызунов в возрастном аспекте / А.В. Герасимов, В.П. Костюченко, С.В. Логвинов [и др.] // Фундаментальные исследования. 2013. № 12, ч. 3. С. 449-452.
7. Ultrastructural special features of pinealocytes of the pineal gland of rodents in the aspect dependent on age / A.V. Gerasimov, V.P. Kostyuchenko, S.V. Logvinov [et al.] // Fundamental research. 2013. No. 12, P. 3. P. 449-452. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33426>
8. Humbert W., Pévet P. Calcium content and concretions of pineal glands of young and old rats. A scanning and X-ray microanalytical study // Cell Tissue Res. 1991. Vol. 263, No. 3. P. 593-596. DOI: 10.1007/BF00327294.
9. Humbert W., Pévet P. Calcium concretions in the pineal gland of aged rats: an ultrastructural and microanalytical study of their biogenesis // Ibid. 1995. Vol. 279, No. 3. P. 565-573. DOI: 10.1007/BF00318168.
10. Karasek M., Reiter R.J. Morphofunctional aspects of the mammalian pineal gland // Microsc. Res. Tech. 1992. Vol. 21. P.136–157. DOI: 10.1002/jemt. 1070210206.
11. Kodaka T., Mori R., Debari K., Yamada M. Scanning electron microscopy and electron probe microanalysis studies of human pineal concretions // Microscopy. 1994. No. 43. P. 307-317.
12. Krstić R. Pineal calcification: Its mechanism and significance // J. Neural Transm. Suppl. 1986. No. 21. P. 415-432.
13. Suofu Y. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release / Y. Suofu, W. Li, F. Jean-Alphonse [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. Vol. 114. P. 7997–8006. DOI: 10.1073/pnas. 1705768114.
14. Tan D.-X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. Melatonin: A mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics // Int. J. Mol. Sci. 2016. No. 17. P. 2124. DOI: 10.3390/ijms17122124.

ko V.P. Epiphysis morphology under light and radiation exposure in experiment // Bulletin of Siberian Medicine. 2003. T. 2, No. 3. С. 36-41. DOI: [org/10.20538/1682-0363-2003-3-36-43](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2003-3-36-43)

3. Логвинов С.В., Герасимов А.В., Костюченко В.П. Ультраструктура пинеалоцитов у крыс при воздействии света и радиации // Морфология. 2004. Т. 125, № 1. С. 71-75.

Logvinov S.V., Gerasimov A.V., Kostyuchenko V.P. Pinealocyte ultrastructure in rats exposed to light and radiation // Morphology. 2004. T. 125, No. 1. С. 71-75.

4. Ультраструктурные особенности пинеалоцитов шишковидной железы грызунов в возрастном аспекте / А.В. Герасимов, В.П. Костюченко, С.В. Логвинов [и др.] // Фундаментальные исследования. 2013. № 12, ч. 3. С. 449-452.

Ultrastructural special features of pinealocytes of the pineal gland of rodents in the aspect dependent on age / A.V. Gerasimov, V.P. Kostyuchenko, S.V. Logvinov [et al.] // Fundamental research. 2013. No. 12, P. 3. P. 449-452. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33426>

5. Humbert W., Pévet P. Calcium content and concretions of pineal glands of young and old rats. A scanning and X-ray microanalytical study // Cell Tissue Res. 1991. Vol. 263, No. 3. P. 593-596. DOI: 10.1007/BF00327294.

6. Humbert W., Pévet P. Calcium concretions in the pineal gland of aged rats: an ultrastructural and microanalytical study of their biogenesis // Ibid. 1995. Vol. 279, No. 3. P. 565-573. DOI: 10.1007/BF00318168.

7. Karasek M., Reiter R.J. Morphofunctional aspects of the mammalian pineal gland // Microsc. Res. Tech. 1992. Vol. 21. P.136–157. DOI: 10.1002/jemt. 1070210206.

8. Kodaka T., Mori R., Debari K., Yamada M. Scanning electron microscopy and electron probe microanalysis studies of human pineal concretions // Microscopy. 1994. No. 43. P. 307-317.

9. Krstić R. Pineal calcification: Its mechanism and significance // J. Neural Transm. Suppl. 1986. No. 21. P. 415-432.

10. Suofu Y. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release / Y. Suofu, W. Li, F. Jean-Alphonse [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. Vol. 114. P. 7997–8006. DOI: 10.1073/pnas. 1705768114.

11. Tan D.-X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. Melatonin: A mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics // Int. J. Mol. Sci. 2016. No. 17. P. 2124. DOI: 10.3390/ijms17122124.

И.Д. Ушницкий, Т.В. Алексеева, Е.Ю. Никифорова,  
М.И. Соловьева, И.Л. Саввина

## СТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ У ШКОЛЬНИКОВ С УЧЕТОМ ВЫСОТЫ СВОДА ТВЕРДОГО НЕБА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЯХ ТЯЖЕСТИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

DOI 10.25789/УМЖ.2023.81.05

УДК 616.315-007.24

Изучена структура зубочелюстных аномалий у школьников с учетом высоты свода твердого неба при различных степенях тяжести дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Впервые установлена закономерность повышения и понижения уровня распространенности зубочелюстных аномалий у школьников с учетом высоты свода твердого неба при различных степенях тяжести ДСТ, которые позволят своевременно принять меры, направленные на совершенствование комплексной медико-социальной реабилитации.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, высота свода твердого неба, деформации зубных рядов, аномалии окклюзии, аномалии положения зубов.

The structure of dentoalveolar anomalies of schoolchildren due to the hard palate vault height at different degrees of connective tissue dysplasia severity was studied. The increase and decrease pattern in the prevalence of dentoalveolar anomalies in schoolchildren due to the height of the hard palate vault at different degrees of CTD severity has been established for the first time, which will allow to take timely measures to improve complex medical and social rehabilitation.

**Keywords:** connective tissue dysplasia, height of the hard palate vault, dentition deformities, occlusal anomalies, dental position anomalies.

**Введение.** В настоящее время широко изучаются проблемы общих и местных фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [1, 5, 9, 19, 22, 24, 30, 32]. Несмотря на это, проблемы совершенствования медико-социальной реабилитации пациентов с ДСТ до конца не решены [3, 7, 10, 20, 31, 33]. При этом в структуре местных фенотипических признаков ДСТ, проявляющихся в органах и тканях полости рта, наиболее часто выявляются врожденные анатомические деформации твердого неба и зубных рядов, аномалии окклюзии и положения зубов верхней и нижней челюстей [6, 13, 21, 23, 27].

Важно подчеркнуть, что конституци-

онально-морфологические дисгенезии оказывают непосредственное влияние на частоту нарушений функциональной деятельности зубочелюстной системы [11, 12, 26, 28]. Так, наиболее частыми поражениями со стороны органов и тканей полости рта являются дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), аномалии зубных рядов, окклюзии, дистальная окклюзия, высокое готическое небо, глубокое резцовое перекрытие, вестибулярный наклон передних зубов верхней челюсти, дистопии и скученность зубов, искривление носовой перегородки и др. [4, 14, 15, 25, 29].

Необходимо подчеркнуть, что стоматологические проблемы данной врожденной патологии изучены и освещены в литературе недостаточно [2, 8, 16, 34]. Изложенное диктует необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на совершенствование диагностики, лечения, профилактики и комплексной медико-социальной реабилитации общих и местных проявлений ДСТ, что является актуальной проблемой в стоматологии.

**Цель исследования:** определить структурную характеристику аномалий окклюзии и нарушения положения зубов, деформаций зубных рядов у детей школьного возраста с учетом высоты свода твердого неба при различных

степенях тяжести дисплазии соединительной ткани.

**Материалы и методы исследования.** Проводилось клиническое и крабиометрическое исследование у 964 детей и подростков от 12 до 15 лет с установленным диагнозом ДСТ. Обследование проводилось в городском округе «Город Якутск» (МОБУ СОШ №5, 9, 26 и 35, МОБУ НПСОШ №2, МОБУ «Якутский городской лицей», МОБУ «Якутская городская гимназия», гимназия №8 ГО Якутск), Хангаласском улусе (районе) Республики Саха (Якутия).

Выраженность тяжести ДСТ интерпретировали с использованием способа Т. Милковска-Дмитровой и А. Каркашева (1985). Выявление степени тяжести ДСТ у обследованных детей и подростков вычисляли по сумме баллов: при легкой степени сумма баллов не превышает 12, средней – 23 и тяжелой – 24 и более. При этом глубину свода твердого неба при его деформациях определяли посредством известного устройства для измерения высоты свода твердого неба [17].

Проводилось биометрическое исследование высоты свода твердого неба с разными степенями выраженности ДСТ: у 633 детей и подростков в условиях стоматологического приёма и на 331 модели челюстей по способу И.Д. Ушницкого и соавт. [18].

**УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, incadim@mail.ru; **АЛЕКСЕЕВА Татьяна Васильевна** – зав. отделением ГАУ РС(Я) «Якутский специализированный стоматологический центр», tanina2708@gmail.com; **НИКИФОРОВА Екатерина Юрьевна** – ст. преподаватель МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, feay88@mail.ru; **СОЛОВЬЕВА Марианна Иннокентьевна** – к.б.н., доцент Института естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, smi79@mail.ru; **САВВИНА Ирина Львовна** – к.п.н., доцент Института зарубежной филологии и регионоведения СВФУ им. М.К. Аммосова, sil26@list.ru.

Структурная характеристика аномалий окклюзии при различных степенях тяжести дисплазии соединительной ткани, (%)

Степень тяжести ДСТ с учетом высоты свода твердого неба	Дистальная окклюзия	Обратная резцовая окклюзия	Перекрёстный прикус	Глубокое травмирующее резцовое перекрытие	Вертикальная резцовая дизокклюзия	Недоразвитие верхней челюсти	Мезиальная окклюзия	Открытый прикус	Ретроположение нижней челюсти (сагиттальная щель)	Прямая окклюзия
Легкая	10,69±0,44 <sup>2</sup>	8,36±0,45 <sup>2</sup>	5,97±0,47 <sup>2</sup>	5,62±0,46 <sup>2</sup>	5,38±0,46 <sup>2</sup>	0,36±0,28	6,78±0,42 <sup>2</sup>	0,44±0,31	31,57 ± 0,33	5,51±0,41 <sup>2</sup>
Средняя	28,93±0,36 <sup>1,2</sup>	2,77±0,56 <sup>1,2</sup>	5,35±0,46 <sup>1,2</sup>	16,52±0,42 <sup>1,2</sup>	12,97±0,44 <sup>1,2</sup>	0,71±0,50 <sup>2</sup>	5,85±0,47 <sup>1,2</sup>	7,71±0,46 <sup>2</sup>	18,98±0,41 <sup>1,2</sup>	1,29±0,49 <sup>1,2</sup>
Тяжелая	37,58±0,38 <sup>1,2</sup>	2,61±0,49 <sup>2</sup>	3,64±0,55 <sup>1,2</sup>	38,88±0,38 <sup>1,2</sup>	4,69±0,55 <sup>1,2</sup>	5,12±0,55 <sup>1,2</sup>	2,77±0,56 <sup>1,2</sup>	5,14±0,55 <sup>1,2</sup>	11,86±0,51 <sup>1,2</sup>	2,95±0,56 <sup>1</sup>
Средние значения	25,73±0,25	4,58±0,04	4,98±0,02	20,34±0,11	7,68±0,07	2,91±0,01	5,13±0,05	6,42±0,03	20,80±0,06	3,25±0,03

Применение. В табл. 1-3: 1 – степень статистической значимости рассчитана между степенями тяжести ДСТ; 2 – степень статистической значимости рассчитана между средними значениями и показателями различных степеней тяжести ДСТ.

Гипсовые оттиски челюстей получали на стоматологическом приеме, далее проводили биометрические измерения на базе кафедры терапевтической, хирургической, ортопедической стоматологии и стоматологии детского возраста Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» и ГАУ РС(Я) «Якутский специализированный стоматологический центр». Морфометрические исследования анатомических деформаций зубного ряда верхней и нижней челюстей проводили на стоматологическом амбулаторно-поликлиническом приеме и на диагностических моделях с использованием специального устройства, включающего неподвижную и подвижную губки для измерения внешних размеров в виде усеченной пластины. При этом на этих пластинах имеются по два сквозных отверстия овальной (округлой) формы, предназначенные для фиксации съемных внутриротовых накладок для неподвижного и подвижного измерительных губок, где в отверстии нарезана резьба для соединения с винтом накладки. Результаты измерений проецируются на цифровом дисплее штангенциркуля.

Для получения объективных данных использовали стандартный способ Пона-Линдера-Харта с определением ширины зубных рядов у детей и подростков, где определяли наличие взаимосвязи между полученными суммарными значениями мезиодистальных размеров резцов и шириной зубного ряда в области первых премоляров и моляров. На верхней челюсти измерительные точки расположены в середине продольных фиссур первых премоляров и передней точке пересечения продольных и поперечных фиссур первых моляров верхней челюсти. Сужения на нижней челюсти изучали на измерительных точках, которые расположены на дистальной точке первого премоляра, соприкасающейся со вторым премоляром (точка между премолярами), а срединная точка на вестибулярной поверхности или дистально-щечном бугре первого моляра. Указанные измерительные точки, по данным Пона, используются при постоянном прикусе. Аномалии окклюзии, деформации зубных рядов и аномалии положения зубов при различных степенях тяжести дисплазии соединительной ткани определялись стандартными методами.

Проведение исследований осуществлялось в соответствии с ре-

гламентирующими документами, основанными на базовых документах России по организации проведения научных исследований.

Исследования проводились с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, определенных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000), и требований, изложенных в основных нормативных документах РФ по клиническим исследованиям. У всех обследованных детей было получено предварительное добровольное согласие их родителей.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета программ «SPSS» версия 22, лицензия «IBM SPSS 22», корреляционного анализа по Пирсону (r) и факторного анализа по методу «Varimax».

**Результаты и обсуждение.** Наиболее часто у обследованных выявлялась средняя степень тяжести ДСТ (55,12±1,05%), затем легкая степень – 32,05±1,59% и реже тяжелая степень – 12,83±2,04%. Полученные результаты высоты свода твердого неба с применением разработанного нами устройства характеризуют, что у детей с ДСТ легкой степени высота свода твердого неба составляет до 18,2±0,02 мм. При этом у детей школьного возраста со средней (19,3±0,04 мм) и тяжелой степенью (32,4±0,02 мм) ДСТ определяются выраженные биометрические изменения высоты свода твердого неба.

В структуре аномалий окклюзии при различных степенях тяжести ДСТ с учетом высоты свода твердого неба (табл. 1) наиболее часто выявлялись: дистальная окклюзия, среднестатистический показатель которой составил 25,73±0,25%, ретроположение нижней челюсти (сагиттальная щель) – 20,80±0,06% и глубокое травмирующее резцовое перекрытие – 20,34±0,11%. Далее по частоте идут вертикальная резцовая дизокклюзия, которая находилась на уровне 7,68±0,07%, открытый прикус – 6,42±0,03, мезиальная окклюзия – 5,13±0,05, перекрестный прикус – 4,98±0,02% и обратная резцовая окклюзия – 4,58±0,04%. При этом реже выявлялись прямая окклюзия – 3,25±0,03% и недоразвитие верхней челюсти – 2,91±0,01%.

В ходе проведенного исследования была выявлена закономерность увеличения частоты аномалий окклюзии в зависимости от степени тяжести ДСТ. Так, частота встречаемости дистальной окклюзии при средней степени

Таблица 2

## Структурная характеристика аномалий зубных рядов при различных степенях тяжести дисплазии соединительной ткани, (%)

Степень тяжести ДСТ с учетом высоты свода твердого неба	Сужение зубоальвеолярных дуг верхней челюсти и нижней челюсти	Укорочение зубоальвеолярных дуг верхней челюсти и нижней челюсти	Смещение верхней и нижней центральной линии	Диастема	Тремы
Легкая	27,51±0,11 <sup>2</sup>	17,54±0,16 <sup>2</sup>	0,18±0,22	2,52±0,23	2,29±0,23
Средняя	28,49±0,10 <sup>1,2</sup>	21,18±0,14 <sup>1,2</sup>	0,26±0,24 <sup>2</sup>	4,22±0,22	2,55±0,23
Тяжелая	31,48±0,09 <sup>1,2</sup>	27,37±0,11 <sup>1,2</sup>	2,67±0,23 <sup>1,2</sup>	1,29±0,24	3,07±0,23
Средние значения	29,16±0,29	22,03±0,22	1,46±0,01	2,67±0,02	2,63±0,02

врожденной дисгенезии повышается в 2,71 раза по сравнению с показателем при легкой степени, а при тяжелой - в 1,30 раза по сравнению с показателем при средней степени ДСТ. Аналогичная тенденция определяется при глубоком травмирующем резцовом перекрытии, где показатели повышаются в 2,94 и 2,35 раза, при недоразвитии верхней челюсти - в 1,97 и 7,21 раза соответственно ( $p \leq 0,05$ ).

Необходимо отметить, что в некоторых аномалиях окклюзий была выявлена противоположная закономерность по отношению к предыдущим патологиям зубочелюстной системы, которая характеризуется снижением их частоты в зависимости от степени тяжести ДСТ. Так, частота встречаемости обратной резцовой окклюзии при средней степени ДСТ уменьшалась в 3,01 раза по сравнению с показателем при легкой степени, а при тяжелой степени - в 1,06 раза по сравнению с показателем при средней степени ДСТ. Аналогичная ситуация определялась при перекрестном прикусе, где показатели снижались в 1,11 и 1,47 раза, также при мезиальной окклюзии - в 1,17

и 2,11 раза, ретропозиции нижней челюсти (сагиттальная щель) - в 1,66 и 1,60 раза соответственно ( $p \leq 0,05$ ). При этом в показателях вертикальной резцовой дизокклюзии, открытого прикуса и прямой окклюзии определялось разнообразие их частоты при различ-

ных степенях тяжести ДСТ.

В структуре аномалий зубных рядов с учетом высоты свода твердого неба (табл. 2) преобладает сужение зубоальвеолярных дуг верхней и нижней челюстей, его среднее значение было на уровне 29,16±0,29%,

Таблица 3

## Структурная характеристика аномалий положения зубов при различных степенях тяжести дисплазии соединительной ткани

Степень тяжести ДСТ с учетом высоты свода твердого неба	Тесное положение резцов	Вестибулоположение верхних клыков	Палатиноположение	Мезиоположение	Протрузия	Лингвиположение	Торгоаномалия	Сверхкомплектные	Супраположение	Ретрузия верхних резцов	Обратная окклюзия	Макроденгития резцов	Ретрузия нижних резцов	Нарушение парности, последовательности прорезывания	Первичная адентия	Нарушение сроков прорезывания премоляров	Латероположение	Ретенция	Протрузия	Дистопия	Прямая окклюзия
Легкая	17,83±0,41 <sup>2</sup>	7,48±0,46 <sup>2</sup>	12,47±0,44 <sup>2</sup>	8,24±0,46 <sup>2</sup>	1,39±0,49 <sup>2</sup>	2,63±0,49 <sup>1</sup>	19,28±0,40 <sup>2</sup>	0	0	0,47±0,52 <sup>2</sup>	8,31±0,46 <sup>2</sup>	12,82±0,44 <sup>2</sup>	0,71±0,48 <sup>2</sup>	0	1,35±0,50 <sup>2</sup>	1,94±0,49	2,74±0,49 <sup>2</sup>	1,34±0,49 <sup>2</sup>	0	0,55±0,53 <sup>2</sup>	1,41±0,51 <sup>2</sup>
Средняя	22,03±0,39 <sup>1,2</sup>	9,51±0,45 <sup>1,2</sup>	5,72±0,47 <sup>1,2</sup>	11,57±0,44 <sup>1,2</sup>	4,25±0,48 <sup>1</sup>	4,51±0,47 <sup>1,2</sup>	17,34±0,41 <sup>1</sup>	3,01±0,49	0,30±0,50	1,50±0,49 <sup>1,2</sup>	2,86±0,49 <sup>1,2</sup>	7,59±0,46 <sup>1,2</sup>	1,66±0,49 <sup>2</sup>	1,79±0,49	2,15±0,49	0,81±0,50 <sup>2</sup>	0,77±0,52 <sup>1</sup>	0,84±0,50 <sup>2</sup>	0,30±0,50	1,20±0,50	3,68±0,48 <sup>1,2</sup>
Тяжелая	37,86±0,31 <sup>1,2</sup>	14,24±0,43 <sup>1,2</sup>	4,59±0,48 <sup>1,2</sup>	9,67±0,45 <sup>1,2</sup>	6,47±0,47 <sup>1,2</sup>	1,52±0,49 <sup>1,2</sup>	15,63±0,42 <sup>1,2</sup>	0	0	5,03±0,48 <sup>1,2</sup>	0,37±0,57 <sup>1,2</sup>	7,28±0,46 <sup>2</sup>	5,11±0,48 <sup>1,2</sup>	0	2,35±0,49	0,72±0,50 <sup>2</sup>	0,27±0,25 <sup>2</sup>	4,31±0,48 <sup>1,2</sup>	0	2,18±0,49 <sup>2</sup>	0
Средние значения	25,75±0,25	10,41±0,05	7,59±0,06	9,79±0,09	4,03±0,04	2,88±0,02	17,41±0,17	3,01±0,49	0,30±0,50	2,33±0,03	3,84±0,02	9,23±0,09	2,49±0,01	1,79±0,49	1,95±0,01	1,57±0,01	1,26±0,01	2,16±0,02	0,30±0,50	1,31±0,01	2,54±0,01

далее идут укорочения зубоальвеолярных дуг верхней и нижней челюстей –  $22,03 \pm 0,22\%$ , реже выявлялись диастемы –  $2,67 \pm 0,02\%$  и тремы –  $2,63 \pm 0,02\%$ , минимальное значение имеют смещения верхней центральной линии –  $1,46 \pm 0,01\%$ .

Частота сужения зубоальвеолярных дуг верхней и нижней челюстей при средней степени врожденной дисгенезии увеличивается в 1,03 раза по сравнению с показателями при легкой степени, а при тяжелой – в 1,10 раза по сравнению с показателями при средней степени тяжести ДСТ. Такая тенденция определяется при глубоком травмирующем резцовом перекрытии, где показатели повышались в 2,94 и 2,35 раза, при недоразвитии верхней челюсти – в 1,97 и 7,21 раза, тремах – в 1,11 и 1,20 раза соответственно. При этом в показателях частоты выявляемости диастем не определяется динамика повышения при ДСТ, их максимальное значение было выявлено при ДСТ средней степени тяжести. В целом полученные данные характеризуют наличие тенденции увеличения частоты аномалий зубных рядов в зависимости от степени тяжести ДСТ.

В общей структуре аномалий положения зубов с учетом высоты свода твердого неба при различных степенях тяжести ДСТ (табл. 3) преобладало тесное положение резцов, их среднее значение было на уровне  $25,75 \pm 0,25\%$ , далее идут тортоаномалии –  $17,41 \pm 0,17\%$ , вестибулоположение верхних клыков –  $10,41 \pm 0,05$ , мезиоположение первых моляров –  $9,79 \pm 0,09$ , палатиноположение верхних вторых резцов –  $7,59 \pm 0,06\%$  и реже выявлялись другие аномалии положения зубов, средние значения которых варьировали от  $0,30 \pm 0,50$  до  $5,58 \pm 0,02\%$ . Отмечается повышение частоты некоторых аномалий положения зубов в зависимости от степени тяжести ДСТ. Так, частота тесного положения резцов повышается при средней степени ДСТ в 1,23 раза по сравнению с показателем при легкой степени, а при тяжелой – в 1,72 раза по сравнению с показателем при средней степени тяжести. Такая тенденция выявлена и при вестибулоположении верхних клыков, протрузии верхних резцов, ретрузии верхних резцов, ретрузии нижних резцов, первичной адентии резцов нижней челюсти и дистопии верхних клыков, где показатели повышались в 1,21 и 1,50 раза, 3,06 и 1,52 раза, 3,19 и 3,35 раза, 2,33 и 3,08 раза, 1,59 и 1,09 раза, 2,18 и 1,82 раза соответственно.

Следует подчеркнуть, что в определенной группе аномалий положения зубов выявлено уменьшение показателей их частоты в зависимости от степени тяжести ДСТ. Так, частота палатиноположения верхних вторых резцов при средней степени уменьшается в 2,18 раза по сравнению с показателем при легкой степени, а при тяжелой – в 1,25 раза по сравнению с показателем при средней степени тяжести. Такая ситуация отмечается при тортоаномалии резцов верхней и нижней челюстей, обратной окклюзии верхних резцов, макродентии резцов, нарушении сроков прорезывания премоляров и латероположении верхних вторых резцов, где показатели снижались в 1,11 и 1,10 раза, 2,90 и 7,73 раза, 1,69 и 1,04 раза, 2,39 и 1,12 раза, 3,56 и 2,85 раза соответственно.

Необходимо отметить, что были выявлены другие аномалии положения зубов, которые не имеют тенденции к увеличению и уменьшению их частоты в зависимости от степени тяжести ДСТ. К ним относятся мезиоположение первых моляров, лингвоположение премоляров, сверхкомплектные зубы в области верхних резцов, супраположение верхних первых резцов, нарушение парности и последовательности прорезывания, ретенция нижних премоляров, протрузия верхних первых резцов и прямая окклюзия верхних первых резцов, их среднестатистические показатели составляли  $9,79 \pm 0,09\%$ ,  $2,88 \pm 0,02$ ,  $3,01 \pm 0,49$ ,  $0,30 \pm 0,50$ ,  $1,79 \pm 0,49$ ,  $2,16 \pm 0,02$ ,  $0,30 \pm 0,50$  и  $2,54 \pm 0,01\%$ .

Важно подчеркнуть, что на сегодняшний день проводятся исследования различных аспектов местных и общих проявлений ДСТ, которые представлены широким спектром симптомов. При этом изучение зубочелюстных аномалий проводится без учета степени тяжести ДСТ и данных высоты свода твердого неба.

Корреляционный анализ по Пирсону выявил наличие взаимосвязи готического неба ( $r=0,64$ ) аномалиями положения зубов ( $r=0,73$ ) и сужением, деформацией зубных рядов ( $r=0,85$ ), аномалией окклюзии ( $r=0,82$ ), что свидетельствует о наличии непосредственной взаимосвязи высоты свода твердого неба и зубочелюстных аномалий при различных степенях тяжести ДСТ.

**Выводы.** В ходе проведенного комплексного исследования впервые установлено наличие фактической закономерности повышения уровня распространенности аномалий окклю-

зии в зависимости от степени тяжести ДСТ с учетом высоты свода твердого неба (дистальная окклюзия, ретроположение нижней челюсти и глубокое травмирующее резцовое перекрытие), а также деформаций зубных рядов (сужение зубоальвеолярных дуг верхней и нижней челюстей, глубокое травмирующее резцовое перекрытие, недоразвитие верхней челюсти и тремы) и аномалий положения зубов (тесное положение резцов, вестибулоположение верхних клыков, протрузия верхних первых резцов, ретрузия верхних резцов, ретрузия нижних резцов, первичная адентия резцов нижней челюсти и дистопия верхних клыков). Кроме того, установлена закономерность понижения уровня распространенности аномалий окклюзии (обратная резцовая окклюзия, перекрестный прикус, мезиальная окклюзия, ретроположение нижней челюсти), а также аномалий положения зубов (палатиноположение верхних вторых резцов, тортоаномалии резцов верхней и нижней челюстей, обратной окклюзии верхних резцов, макродентии резцов, нарушение сроков прорезывания премоляров, латероположение верхних вторых резцов) с учетом высоты свода твердого неба при различных степенях тяжести ДСТ. Впервые установленные закономерности частоты и структуры зубочелюстных аномалий при различных степенях выраженности ДСТ с учетом высоты свода твердого неба будут оказывать позитивное действие в своевременном составлении индивидуального плана комплексной медико-социальной реабилитации детей школьного возраста с врожденной коллагенопатией.

## Литература

1. Айрапетян Л.А. Ассоциация полиморфизмов генов фолатного цикла с некоторыми признаками дисморфогенеза при дисплазии соединительной ткани // Вестник молодого ученого. 2018. №4. С. 27-30.
2. Айрапетян Л.А. Association of folate cycle gene polymorphisms with some signs of dysmorphogenesis in connective tissue dysplasia // Bulletin of a young scientist. 2018. No. 4. P. 27-30.
3. Аномалии прикуса и нарушение роста зубов: критерии диагностики или клинические проявления наследственных нарушений соединительной ткани / Е.В. Тимофеев [и др.] // Juvenis scientia. 2021. Т.7, №4. С.22-31.
4. Bite abnormalities and impaired tooth growth: diagnostic criteria or clinical manifestations of hereditary connective tissue disorders. Timofeev E.V. [et al.] // Juvenis scientia. 2021. V.7, No. 4. P.22-31.
5. Арсентьев В.Г. Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дис. ...д-ра. мед. наук / СПб., 2018. 42 с.

Arsentiev V.G. Dysplasia of connective tissue as the constitutional basis for multi-organ disorders in children: thesis .... doctor of medical sciences / - St. Petersburg, 2018. 42 p.

4. Активность мышц у пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава: роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. С. Блинов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т.1, №1. С.108-111.

Muscle activity in patients with temporomandibular dysfunction: the role of undifferentiated connective tissue dysplasia / M. S. Blinov [et al.] // Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2019. Vol.1, No. 1. P. 108-111.

5. Биометрические особенности зубочелюстной системы у детей с дисплазией соединительной ткани / Е.Ю. Никифорова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сб статей. Якутск, 2016. С. 231-236.

Biometric features of the denture system in children with connective tissue dysplasia / Nikiforova E.Yu. [et al.] // Current problems and prospects for the dentistry development in the North: a collection of articles of regional scientific and practical conference dedicated to the 20th anniversary of the dental department of «M.K.Ammosov North-Eastern federal university». Yakutsk, 2016. P. 231-236.

6. Биометрическая характеристика изменений твердого неба у детей с дисплазией соединительной ткани / И.Д. Ушницкий [и др.] // Эндодонтия Today. 2016. №.4. С.29-31.

Biometric characteristic of hard palate changes in children with connective tissue dysplasia / Ushnitsky I.D., Nikiforova E.Yu., Ammosova A.M. [et al.] // Endodontia Today. 2016. No.4 P. 29-31.

7. Возможности лечения дисплазии соединительной ткани у детей и подростков (литературный обзор) / В.А. Кучеров [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2019. №2. С.20-25.

Possibilities of treating connective tissue dysplasia in children and adolescents (literary review) / V.A. Kucherov, Yu.A. Kravtsov, M. V. Yavorskaya [et al.] // Ural Medical Journal. 2019. No.2. P. 20-25.

8. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития зубочелюстных аномалий / И.С. Сесорова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2016. №6. С.22-24.

Connective tissue dysplasia as a risk factor for the development of dental anomalies / Sesorova I.S., Shnitkova E.V., Lazorenko T.V. [et al.] // Modern problems of science and education. 2016. No. 6. P.22-24.

9. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю.А. Луценко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019. Т.71, №3. С. 58-61.

Clinical-instrumental assessment of undifferentiated connective tissue dysplasia forms and syndromes / Yu.A. Lutsenko [et al.] // Bulletin of Volgograd State Medical University. 2019. Vol.71, No. 3. P.58-61.

10. Клинико-эпидемиологическая характеристика стоматологических заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в Республике Саха (Якутия) / И.Д. Ушницкий [и др.] // Актуальные проблемы стоматологии Арктического региона, современные тенденции и перспективы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний. Материалы I Арктического стоматологического форума. Архангельск, 2015. С.102-104.

Clinical and epidemiological characteristic of dental diseases in children with connective tissue dysplasia living in the Republic of Sakha (Yakutia) / Ushnitsky I.D. [et al.] // Current problems of dentistry of the Arctic region, modern trends and prospects for diagnosis, treatment and prevention of dental diseases. Proceedings of the 1st Arctic Dental Forum. Arkhangelsk, 2015. P.102-104.

11. Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Шлыкова О.П. Основные направления лечения детей с билиарными дисфункциями, ассоциированными с дисплазией соединительной ткани // Лечащий врач. 2019. Т.19, №9. С.40-43.

Krasnova E.E., Chemodanov V.V., Shlykova O.P. Main treatment areas for children with biliary dysfunctions associated with connective tissue dysplasia // Treating physician. – 2019. – Vol.19, No. 9. – P. 40-43.

12. Никифорова Е.Ю., Ушницкий И.Д., Соколова К.В. Характеристика патологических процессов органов и тканей полости рта у детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в условиях Севера // Материалы XX Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии». Омск, 2014. С.205-206.

Nikiforova E. Yu., Ushnitsky I. D., Sokolova K. V. Characteristic of the pathological processes of oral organs and tissues in children with connective tissue dysplasia living in the North // Materials of the XX International Scientific and Practical Conference «Topical Issues of Dentistry». Omsk, 2014. P.205-206.

13. Основные стоматологические заболевания и фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, проявляющиеся в зубочелюстной системе у детей, проживающих в условиях высоких широт / Е.Ю. Никифорова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 95-летию стоматологической службы Республики Саха (Якутия). Якутск, 2015. С.236-241.

Basic dental diseases and phenotypic signs of connective tissue dysplasia, manifested in the dentition system in children living in high latitudes / E. Yu. Nikiforova [et al.] // Current problems and prospects for the dentistry development in the North: a collection of articles from regional scientific-practical conference. Yakutsk, 2015. P. 236-241.

14. Особенности биофизических свойств и состава ротовой жидкости у детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в условиях высоких широт / Е.Ю. Никифорова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2016. Т.56, №4. С.41-43.

Features of biophysical properties and oral fluid composition in children with connective tissue dysplasia living in high latitudes / Nikiforov E. Yu. [et al.] // Yakutsk medical journal. 2016. Vol.56, No. 4. P. 41-43.

15. Особенности изменений высоты свода твердого неба у детей с дисплазией соединительной ткани / Е.Ю. Никифорова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей. Якутск, 2017. С.126-129.

Features of changes in the height of the hard palate vault in children with connective tissue dysplasia / Nikiforov E.Yu.[et al.] // Current problems and prospects for the dentistry development in the North: a collection of articles of regional scientific and practical conference with international participation dedicated to the 60th anniversary of M. K. Ammosov North-Eastern federal university. – Yakutsk, 2017. – P.126-129.

16. Особенности созревания минерального

компонента эмали ретинированных зубов при дисплазии соединительной ткани / В.П. Конев [и др.] // Институт стоматологии. 2019. №3. С.102-103.

Features of maturation of the mineral component of retined tooth enamel in connective tissue dysplasia / V.P. Konev [et al.] // Institute of Dentistry. 2019. No. 3. P. 102-103.

17. Пат.177476 Российская Федерация. Устройство для измерения высоты свода твердого неба / И.Д. Ушницкий, Е.Ю. Никифорова, А.М. Аммосова; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова» заявл. 21.07.2017; опублик. 26.02.2018 Бюл. №6.

Patent 177476 of the Russian Federation. Device for measuring the height of hard palate vault / Ushnitsky I. D., Nikiforova E. Yu., Ammosova A. M.; the applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov» applied 21.07.2017; published 26.02.2018 Bulletin №6.

18. Пат. 2672369 Российская Федерация. Способ определения высоты свода твердого неба у детей с дисплазией соединительной ткани / И.Д. Ушницкий, Е.Ю. Никифорова, А.М. Аммосова; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова» заявл. 21.07.2017; опублик. 14.11.2018 Бюл. № 32.

Patent 2672369 of the Russian Federation. Method for determining the height of the hard palate vault in children with connective tissue dysplasia / Ushnitsky I.D., Nikiforova E.Yu., Ammosova A.M.; the applicant and patent holder of the «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov» applied 21.07.2017; published 14.11.2018 Bulletin No. 32.

19. Роль оротага магния в лечении аритмического синдрома на фоне дисплазии соединительной ткани / Е.Н. Логинова [и др.] // Лечащий врач. 2018. №12. С.50-53.

The role of magnesium orotate in the treatment of arrhythmic syndrome with connective tissue dysplasia / E.N. Loginova, Yu.V. Moskvina, G.I. Nechaev [et al.] // Treating doctor. 2018. No.12. P. 50-53.

20. Совершенствование стоматологической помощи детям и подросткам с дисплазией соединительной ткани, проживающих в условиях Республики Саха (Якутия) / Никифорова Е.Ю. [и др.] Методические рекомендации. Якутск: Издательский дом СВФУ, 2019. 24 с.

Improvement of dental care for children and adolescents with connective tissue dysplasia living in the conditions of the Republic of Sakha (Yakutia) / Nikiforova E.Yu., Ushnitsky I.D., Ammosova A.M. // Methodological recommendations. Yakutsk: NEFU Publishing House, 2019. 24 p.

21. Современные аспекты проблемы стоматологических заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани / И.Д. Ушницкий [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2015. Т.52, №4. С.85-91.

Modern aspects of dental diseases in children with connective tissue dysplasia / Ushnitsky I.D., Nikiforova E.Yu., Ammosova A.M. [et al.] // Yakutsk Medical Journal. 2015. Vol.52, No. 4. P.85-91.

22. Стоматологический статус у детей города Якутска с дисплазией соединительной ткани / Е.Ю. Никифорова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей. Якутск, 2013. С.63-67.

Dental status in children of the city of Yakutsk with connective tissue dysplasia / Nikiforov E.Yu., Ushnitsky I.D., Cheryomkina A.S. [et al.] // Current problems and prospects for the dentistry de-



velopment in the North: a collection of articles of scientific and practical conference dedicated to the 30th anniversary of the department of maxillofacial and plastic surgery of the republic hospital No. 2. Yakutsk, 2013. P. 63-67.

23. Стоматологический статус детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в Республике Саха (Якутия) / Е.Ю. Никифорова [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. 2015. Т.12, №2. С.124 -128.

Dental status of children with connective tissue dysplasia living in the Republic of Sakha (Yakutia) / Nikiforova E.Yu., Ushnitsky I.D., Ammosova A.M. // Bulletin of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov. 2015. Vol.12, No. 2. P. 124 - 128.

24. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани // Пульмонология. 2019. №5. С.604-611.

Trofimenko I.N. Lung lesions in systemic diseases of connective tissue / Trofimenko I.N., Chernyak B.A. // Pulmonologiya. 2019. No. 5. P. 604-611.

25. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, проявляющиеся в зубочелюстной системе у детей школьного возраста Якутии / Е.Ю. Никифорова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. №3. С.62-64.

Phenotypic signs of connective tissue dysplasia manifested in the dentate system in school-age children of Yakutia / Nikiforov E.Yu., Ushnitsky I.D., Ammosova A.M. [et al.] // Far Eastern Medical Journal. 2015. No. 3. P. 62-64.

26. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани и их проявления в полости рта у детей Северо-Востока России / Е.Ю. Никифорова [и др.] // Актуальные проблемы стоматологии Арктического региона, перспективы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний. Архангельск, 2015. С.104-105.

Phenotypic signs of connective tissue dysplasia and their manifestations in the oral cavity in

children of the North-East of Russia / E.Yu. Nikiforova, I.D. Ushnitsky, A.S. Cheremkina [et al.] // Current problems of dentistry of the Arctic region, prospects for the diagnosis, treatment and prevention of dental diseases. Arkhangelsk, 2015. P. 104-105.

27. Характеристика фенотипических признаков и стоматологического статуса детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в центральной Якутии / И.Д. Ушницкий [и др.] // Материалы I Всероссийского Сибирско-Азиатского стоматологического форума с международным участием. Улан-Удэ, 2015. С. 172-176.

Characteristic of phenotypic signs and dental status of children with connective tissue dysplasia living in central Yakutia / I.D. Ushnitsky, E.Yu. Nikiforova, A.M. Ammosova [et al.] // Materials of the I Russian Siberian-Asian Dental Forum with international participation. Ulan-Ude. 2015. P.172-176.

28. Характеристика фенотипических признаков зубочелюстной системы при дисплазии соединительной ткани у детей школьного возраста Якутии / Е.Ю. Никифорова [и др.] // Актуальные проблемы стоматологии детского возраста: сборник научных статей V региональной научно-практической конференции с международным участием по детской стоматологии. Хабаровск, 2015. С.216-218

Characteristic of phenotypic features of the dentition system in connective tissue dysplasia in school-age children of Yakutia / E.Yu. Nikiforova, I.D. Ushnitsky, A.S. Cheremkina [et al.] // Topical problems of childhood dentistry: a collection of scientific articles of the V regional scientific and practical conference with international participation in pediatric dentistry. Khabarovsk, 2015. P. 216-218

29. Характеристика патологических процессов органов и тканей полости рта у детей школьного возраста Якутии / А.С. Черемкина [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей. Якутск, 2015. С.269-273.

Characteristic of the pathological processes

of oral organs and tissues in children of school age in Yakutia / A.S. Cheremkina, I.D. Ushnitsky, E. Yu. Nikiforova [et al.] // Current problems and prospects for the development of dentistry in the North: a collection of articles of regional scientific and practical conference dedicated to the 95th anniversary of the dental service of the Republic of Sakha. Yakutsk, 2015. P. 269-273.

30. Характеристика биологических факторов риска стоматологических заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в условиях высоких широт / И.Д. Ушницкий [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: Сборник научных трудов Краевой научно-практической конференции стоматологов и челюстно-лицевых хирургов. Чита, 2017. С.139-143.

Characteristic of biological risk factors for dental diseases in children with connective tissue dysplasia living in high latitudes / I.D. Ushnitsky, E.Yu. Nikiforova, A.M. Ammosova [et al.] // Current issues of dentistry and maxillofacial surgery: Collection of scientific papers of the Regional Scientific and Practical Conference of Dentists. Chita, 2017. P.139-143.

31. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Принципы медицинского сопровождения детей с дисплазией соединительной ткани // Лечащий врач. 2018. №11. С.66-69.

Chemodanov V.V. Principles of Medical Support for Children with Connective Tissue Dysplasia / V.V. Chemodanov, E.E. Krasnova // Attending physician. 2018. No. 11. P. 66-69.

32. Rodney G. Comment on: the multisystemic nature and natural history of joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome in children: reply // Rheumatology. 2018. Vol. 57, No. 12. P. 2250-2251.

33. Utairilli A. Phenotyping and genotyping of skeletal dysplasias: Evolution of a center and a decade of experience in India // Bone. 2019. Vol. 120. P. 204- 211.

34. The relationship between partial disc displacement and mandibular dysplasia in female adolescents / J.J. Shi [et al.] // Med. Sci. Monit. 2010. Vol.16. P.283-288.

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.06

УДК 57.084.1

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону: **РОМАНОВА Мария Вадимовна** – м.н.с., m.v.mindar@gmail.com, **ГОНЧАРОВА Анна Сергеевна** – к.б.н., зав. испытательным лабораторным центром, fateeva\_a\_s@list.ru, **ГАЛИНА Анастасия Владимировна** – м.н.с., volkovaav58@mail.ru, **КУРБАНОВА Луиза Зулкаидовна** – м.н.с., luizacurbanowa@mail.ru, **АЛЛИЛУЕВА Екатерина Владиславовна** – м.н.с., katherine\_bio@mail.ru, **ХОДАКОВА Дарья Владиславовна** – м.н.с., soctail.moxuto@yandex.ru, **ГУСАРЕВА Марина Александровна** – к.м.н., зав. отделением радиотерапии №1, onko-sekretar@mail.ru, **ЗИНЬКОВИЧ Михаил Сергеевич** – к.м.н., врач-радиотерапевт, onko-sekretar@mail.ru.

**М.В. Романова, А.С. Гончарова, А.В. Галина,  
Л.З. Курбанова, Е.В. Аллилуева, Д.В. Ходакова,  
М.А. Гусарева, М.С. Зинькович**

## **ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ КРИОКОНСЕРВАЦИИ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КСЕНОТРАНСПЛАНТОВ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛЕЙ *IN VIVO***

Проведена оценка эффективности 3 протоколов криосохранения опухолевой ткани, полученной от пациентов со злокачественными образованиями желудочно-кишечного тракта: пищевода, желудка, толстого кишечника. Эксперимент выполняли на 90 мышах линии Balb/c Nude. Через 90 сут от момента заморозки опухолевых узлов образцы размораживали и имплантировали животным, отмечали количество прижившихся имплантатов и регистрировали начало роста опухолевых узлов у животных. Для криосохранения ксенотрансплантов рака пищевода и толстой кишки человека возможно использование протестированных нами протоколов 2 и 3, где ключевой особенностью является медленное замораживание

образцов. Для опухолевого материала желудка необходимо разрабатывать иные способы консервации ввиду низкой эффективности рассмотренных в работе способов.

**Ключевые слова:** криоконсервация, PDX, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, *in vivo*.

The efficiency of 3 protocols of cryopreservation of tumor tissue obtained from patients with malignant formations of the gastrointestinal tract: esophagus, stomach, large intestine was evaluated. The experiment was performed on 90 Balb/c Nude mice. After 90 days from the moment of freezing of tumor nodes, the samples were thawed and implanted in animals, the number of surviving implants was noted and the beginning of growth of tumor nodes in animals was recorded. For cryopreservation of xenografts of human esophageal and colon cancer, it is possible to use protocols 2 and 3 tested by us, where the key feature is the slow freezing of samples. For the tumor material of the stomach, it is necessary to develop other methods of preservation, due to the low efficiency of the methods considered in the work.

**Keywords:** cryopreservation, PDX, esophageal cancer, stomach cancer, colon cancer, *in vivo*.

**Введение.** На данный момент все чаще используются PDX-модели (patient derived xenograft-ксенотрансплантаты, полученные от пациента) для различных исследований на этапе *in vivo*. Данные модели позволяют воспроизводить приближенные к человеческим морфологические и биологические характеристики заболевания [3]. Для современных исследований необходим доступ к биологическим моделям, спроектированным на опухолевом материале, полученном от одного пациента. Проведение таких работ обуславливает необходимость формирования коллекции биологического материала, такого как фрагменты опухолевых узлов, пассортизированные клеточные линии, первичные культуры клеток [4]. Данная коллекция позволяет использовать ранее сгенерированные PDX-модели в будущих исследованиях. Для ее создания необходимо разработать и протестировать процедуру замораживания опухолевого фрагмента и оценить их жизнеспособность после восстановления из криозаморозки [10]. Применение этой процедуры по отношению к ксенотрансплантатам, полученным от пациентов, позволяет формировать биобанк PDX ранних поколений с возможностью оттаивания и повторной имплантации в любое время в зависимости от спроса [1, 7].

**Целью** данной работы являлось тестирование трех способов криосохранения опухолевого материала, полученного от пациента, и оценка степени приживления данных образцов после восстановления.

**Материалы и методы исследования.** В данной работе использовали опухолевый материал от пациентов со злокачественными образованиями желудочно-кишечного тракта: пищевод, желудок, толстый кишечник. От всех пациентов было получено письменное согласие на передачу биологического материала. Для проведения данной работы было получено одобрение этической комиссии (протокол №4 от 15.02.2021).

Установленные диагнозы:

- рак пищевода – плоскоклеточный рак T3N1M0;

- рак желудка – аденокарцинома T3N1M0;

- рак толстой кишки – аденокарцинома T3N0M0.

Необходимый для исследования биологический материал был получен сразу после иссечения опухолевых узлов из организма пациентов, ткань была помещена в питательную среду DMEM с антибиотиком (гентамицин) и доставлена в лабораторию. Перед имплантацией фрагменты опухоли были очищены от некроза, кровеносных сосудов, соединительной ткани и разделены на фрагменты размером 1x1x1см.

Эксперимент выполняли на 90 мышах линии Balb/c Nude (самки), возраст 4-5 нед., средний вес 23 г. Содержали животных в SPF-виварии Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ.

Животные были разделены на группы и подгруппы:

1) рак пищевода – всего 36 мышей, разделили на 3 подгруппы по 12 животных на каждый протокол криозаморозки;

2) колоректальный рак – 36 животных, разделили на 3 подгруппы по 12 животных на каждый протокол криозаморозки;

3) рак желудка – 18 животных, разделили на 3 подгруппы по 6 животных в каждой.

Для проведения данного исследования было получено одобрение биоэтической комиссии.

Для криоконсервации биологического материала использовалась третья генерация подкожных PDX опухолей желудочно-кишечного тракта человека, полученная в ходе ранее выполненных последовательных перевивок и характеризующаяся 100% перевиваемостью. Для выполнения данной процедуры животные-реципиенты были подвергнуты наркотизации, проходящей в 2 этапа: введение миорелаксанта ксилазина (дозировка 15

мл/кг массы тела мышей Balb/c Nude); введение общей анестезии – золетила (дозировка – 67,5 мл/кг массы тела мышей Balb/c Nude). На боку мыши делали надрез, располагающийся выше нижней лапы, формировали в полости операционной раны карман жировой ткани, в который помещали фрагмент донорской опухоли.

По достижении ксеногraftами объема 400 мм<sup>3</sup> выделяли опухолевый узел из организма животного, очищали от соединительной ткани, некроза, сосудов, после разделяли на фрагменты размером 3x3x3 мм и помещали в стерильную криогенную пробирку со смесью для криоконсервации.

В работе оценивали эффективность 3 протоколов криосохранения фрагмента опухолевых узлов:

- протокол 1 – состав среды для криозаморозки: 80% питательной среды RPMI 1640; 10% FBS; 10% диметилсульфоксида (ДМСО);

- протокол 2 – состав среды для криозаморозки: 90% FBS; 10% ДМСО. Для замораживания проб использовали контейнер Mr.Frosty (Termo Fisher), температурный режим для заморозки и хранения проб -80°C;

- протокол 3 – состав среды для криозаморозки: 80% питательной среды RPMI 1640, 10% FBS, 10% ДМСО. Для замораживания проб использовали контейнер Mr.Frosty (Termo Fisher), температурный режим для заморозки и хранения проб -80°C.

Средняя продолжительность криоконсервации для всех протоколов составила 90 сут.

Через 90 сут от момента заморозки опухолевых узлов образцы размораживали в соответствии с общепринятыми протоколами, путем быстрого нагревания на водяной бане при температуре 37°C в течение 90-120 с для достижения максимальной жизнеспособности [8]. После восстановления образцы отмывали в питательной среде от ДМСО и имплантировали животным. Отмечали количество прижившихся имплантатов и регистрировали начало роста опухолевых узлов у животных.

Различия между группами определяли, применяя параметрический критерий Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** В ходе данной работы провели анализ приживаемости ксенографтов после криоконсервации. Исходя из полученных данных, протокол 1 является наиболее подходящим для сохранения фрагментов опухолевых узлов рака пищевода, толстого кишечника и желудка. В протоколах 2 и 3 отмечали более высокий процент приживления. Наибольший процент приживаемости отмечали при имплантации PDX рака пищевода – 41,6%; 83,3; 83,3% для протоколов 1,2,3 соответственно. Наименьшая доля ксенографтов после криоконсервации отмечалась у опухолевых фрагментов рака желудка. Полученные данные о степени приживаемости образцов отображены на рис. 1.

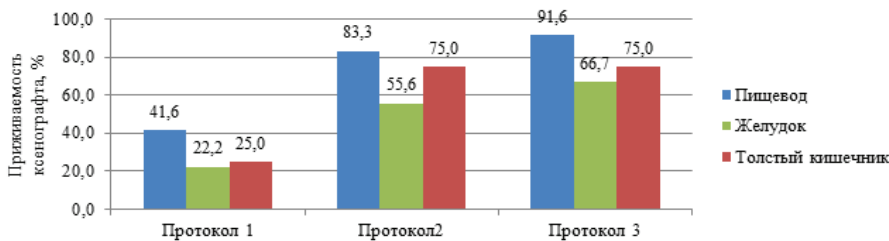
Помимо доли приживления мы оценивали время иницирования роста опухолевых узлов ксенографтов, так как по данному показателю можно предположить о степени сохранения

жизнеспособности клеток после криосохранения. Исходя из полученных данных, можно заключить, что наибольшее время иницирования роста опухоли отмечали при использовании протокола 1, где среднее время составляло  $70 \text{ сут} \pm 2,9$  для рака пищевода,  $81 \text{ сут} \pm 1,0$  – рака желудка и  $74 \text{ сут} \pm 3,2$  – рака толстой кишки. Использование протоколов 2 и 3 привело к сходному результату. Согласно протоколу 2 ксенографты рака пищевода и толстой кишки демонстрировали рост опухолевого узла в среднем за  $41 \text{ сут} \pm 1,9$ ;  $\pm 2,3$  соответственно, а опухолевый узел рака желудка образовался через  $54 \text{ дня} \pm 1,7$  с момента имплантации. При использовании протокола 3 отмечали рост опухолей пищевода на  $42 \pm 1,9$  сут от момента имплантации, опухолевый узел рака желудка начал расти в среднем спустя  $56 \pm 1,6$  сут после имплантации; а рост опухоли толстой кишки отмечали в среднем через  $43 \text{ дня} \pm 2,3$  от момента имплантации. Полученные данные отображены на рис. 2.

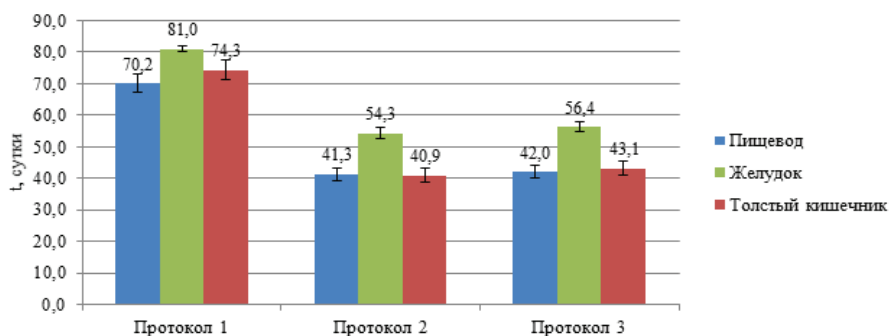
При статистическом анализе полученных данных о скорости образования опухолевых узлов было выявлено значимое различие между протоколами 1 и 2, а также 1 и 3 в группах с ксенографтами рака пищевода и рака толстой кишки (таблица). При сравнении протоколов 2 и 3 значимых отличий выявлено не было во всех трех группах. При анализе данных о группе с ксенографтом рака желудка не было выявлено значимых различий при сравнении всех трех протоколов криоконсервации между собой.

В ряде работ представлена разработка различных протоколов криоконсервации образцов тканей, полученных как от животных, так и от человека. В исследовании, проведенном S.Mungoe с коллегами, было определено преимущество использования ДМСО в качестве криопротектора на клетках морской губки *Dysidea etheria*, в сравнении с другими тестируемыми веществами [6]. Кроме того, группа ученых во главе с M. Faltus изучали термические свойства различных криопротекторов, по окончании своего исследования они также рекомендовали ДМСО в качестве криозащитного агента при заморозке клеточных суспензий [2]. На основании данных исследований нами был выбран ДМСО в качестве криопротектора при заморозке фрагментов PDX. Использование его в наших смесях обеспечило сохранение жизнеспособности клеток после заморозки образцов. Однако в протоколе 1, согласно которому замораживание осуществляли в смеси: 80% питательной среды RPMI 1640; 10% FBS; 10% ДМСО, отмечали наименьший процент приживаемости и более длительное время начала роста опухолевого узла, при сравнении с двумя другими протоколами. Вероятно, данное отличие было обусловлено более высокой скоростью заморозки в первом случае, чем в остальных двух. Скорость замораживания образцов напрямую влияет на их жизнеспособность после восстановления, так как при достаточно медленном охлаждении происходит отток внутриклеточной жидкости, что препятствует образованию льда в клетке [5].

В нашей работе необходимую скорость обеспечивал контейнер для криозамораживания клеток Mr.Frosty™, наполненный изопропиловым спиртом, он обеспечивал скорость замораживания, близкую к  $-1^\circ\text{C}/\text{мин}$ . Однако во всех трех протоколах отмечали низкий показатель приживаемости образцов рака желудка человека. Согласно



**Рис. 1.** Частота приживаемости ксенографтов рака пищевода, желудка и толстого кишечника после криоконсервации



**Рис. 2.** Время иницирования роста ксенографтов рака пищевода, желудка и толстого кишечника после криоконсервации

#### Сравнение скорости выхода опухоли рака пищевода, желудка и толстого кишечника после криоконсервации по 3 различным протоколам

Нозология	Протокол 1/ протокол 2 р-значение	Протокол 1/ протокол 3 р-значение	Протокол 2/ протокол 3 р-значение
Пищевод	0,002	0,002	0,84
Желудок	0,1	0,08	0,39
Толстый кишечник	0,016	0,018	0,63

исследованию H.Yan, где создавали комплексную коллекцию биологического материала рака желудка, для успешного сохранения жизнеспособности клеток фрагменты опухоли подвергали мгновенной заморозке, что препятствовало формированию травмирующих стенки клеток кристаллов льда [9]. Вероятно, медленная заморозка, подходящая для рака пищевода и толстого кишечника, оказалась не применима для опухолевой ткани желудка. При дальнейшей разработке протоколов криосохранения данная особенность будет учтена.

**Выводы.** Для криосохранения ксенотрансплантатов рака пищевода и толстой кишки человека возможно использование протестированных нами протоколов 2 и 3, где ключевой особенностью является медленное замораживание образцов. Для криосохранения опухолевого материала желудка необходимо разрабатывать иные способы кон-

сервации ввиду низкой эффективности рассмотренных в работе способов.

### Литература

1. Использование электронного архива результатов прижизненных патологоанатомических исследований, как инструмент внутреннего контроля качества кодирования по системе МКБ-О-3 (ICD-O), на примере анализа злокачественных новообразований желудка / О.И. Кит [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. 2021. Т.2, №1. С.26–34.
2. The use of the electronic archive of results of intravital pathoanatomical studies as a tool for internal quality control of coding according to the ICD-O-3 system (ICD-O), on the example of the analysis of malignant neoplasms of the stomach / O.I. Kit [et al.] // South Russian journal of oncology. 2021. Vol. 2, No. 1. P.26–34. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-1-3
3. Faltus M., Bilavcik A., Zamecnik J. Vitrification ability of combined and single cryoprotective agents. *Plants (Basel)*. 2021; 6;10(11):2392. DOI: 10.3390/plants10112392
4. Goncharova A.S., Egorov G.Y., Kit S.O., et al. Colon cancer modeling by orthotopic xenotransplantation. *MPSE*. 2021;3:9–9.

4. Intan P.R., Khariri K. The use of laboratory animals in supporting the development of the medical world. *SINASIS*. 2020;1(1).
5. Lee S., Ryu K.J., Kim B., et al. Comparison between slow freezing and vitrification for human ovarian tissue cryopreservation and xenotransplantation. *Int J Mol Sci*. 2019 8;20(13):E3346. DOI: 10.3390/ijms20133346
6. Munroe S., Martens D.E., Sipkema D., et al. Comparison of cryopreservation techniques for cells of the marine sponge *Discodermia etheria*. *Cryo Letters*. 2018;39(4):269–78.
7. Porter L.H., Lawrence M.G., Wang H., et al. Prostate. 2019;79(11):1326–37. DOI: 10.1002/pros.23839
8. Whaley D., Damyar K., Witek R.P., et al. Cryopreservation: an overview of principles and cell-specific considerations. *Cell Transplant*. 2021;24;30:0963689721999617. DOI: 10.1177/0963689721999617
9. Yan H.H.N., Siu H.C., Law S., et al. A comprehensive human gastric cancer organoid biobank captures tumor subtype heterogeneity and enables therapeutic screening. *Cell Stem Cell*. 2018;6;23(6):882–897.e11. DOI: 10.1016/j.stem.2018.09.016
10. Yang J., Gao L., Liu M., et al. Advanced biotechnology for cell cryopreservation. *Trans Tianjin Univ*. 2020 Dec 1;26(6):409–23.

Н.В. Зайцева, О.А. Казакова, А.А. Мазунина, В.Б. Алексеев, О.В. Долгих

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ШКОЛЬНИКОВ (НА ПРИМЕРЕ ПЕРМСКОГО КРАЯ)

DOI 10.25789/УМЖ.2023.81.07

УДК 612+613.9

Проведено обоснование генетических и иммунологических маркеров формирования метаболического синдрома у школьников, посещающих среднюю общеобразовательную школу (на примере Пермского края). Установлено, что группа детей с метаболическим синдромом и избыточностью массы тела по отношению к группе сравнения характеризовалась увеличением экспрессии CD19+, снижением содержания противовоспалительного цитокина ИЛ4, гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов, дисбалансом липидно-углеводного обмена, статистически значимыми изменениями частоты генотипов, ассоциированных с метаболическим синдромом. Кандидатные иммунологические (CD19+, ИЛ1b, ИЛ4) и генетические (*ADRB2* rs1042713, *PPARA* rs4253778) маркеры рекомендуется использовать как индикаторные для идентификации ранних признаков метаболического синдрома у детей школьного возраста, проживающих в Пермском регионе.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, индекс массы тела, ген *PPARA*, ген *ADRB2*, цитокины, CD, школьники.

The justification of genetic and immunological markers of the formation of metabolic syndrome in schoolchildren attending secondary school (on the example of the Perm Region) was carried out. It was found that the group of children with metabolic syndrome and excess body weight in relation to the comparison group was characterized by an increase in CD19+ expression, a decrease in the content of anti-inflammatory cytokine IL4, overexpression of pro-inflammatory cytokines, an imbalance of lipid-carbohydrate metabolism, statistically significant changes in the frequency of genotypes associated with metabolic syndrome. Candidate immunological (CD19+, IL1b, IL4) and genetic (*ADRB2* rs1042713, *PPARA* rs4253778) markers are recommended to be used as indicators for identifying early signs of metabolic syndrome in school-age children living in the Perm region.

**Keywords:** metabolic syndrome, body mass index, *PPARA* gene, *ADRB2* gene, cytokines, CD, schoolchildren.

ФБУН «Федеральный научный центр микробиологии, профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь: **ЗАЙЦЕВА** Нина Владимировна – акад. РАН, д.м.н., проф., науч. руковод. ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», [znv@fcrisk.ru](mailto:znv@fcrisk.ru), ORCID: 0000-0003-2356-1145, **КАЗАКОВА** Ольга Алексеевна – м.н.с., [chakina2011@yandex.ru](mailto:chakina2011@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-0114-3930, **МАЗУНИНА** Алена Александровна – м.н.с., [alena-osa@bk.ru](mailto:alena-osa@bk.ru), ORCID: 0000-0002-3579-4125, **АЛЕКСЕЕВ** Вадим Борисович – д.м.н., директор, [root@fcrisk.ru](mailto:root@fcrisk.ru), ORCID: 0000-0001-5850-7232, **ДОЛГИХ** Олег Владимирович – д.м.н., зав. отделом, [oleg@fcrisk.ru](mailto:oleg@fcrisk.ru), ORCID: 0000-0003-4860-3145.

**Введение.** Особенности развития детского организма, а также вредные привычки, малоподвижный образ жизни, избыточность питания, генетическая предрасположенность, повышенные эмоциональные нагрузки приводят к формированию у детей ме-

таболического синдрома, становятся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни. Если ранее диагноз метаболический синдром был применим только для взрослого населения, то на сегодняшний день проявления этого

синдрома отмечают у детей и подростков с большей частотой [7]. Метаболический синдром объединяет комплекс симптомов, включающих метаболические, гормональные и психосоматические нарушения. Для детей экзогенными факторами, способствующими развитию данного синдрома, являются гиподинамия, избыточное потребление пищи и стресс, а маркерами, сопутствующими данному изменению, являются углеводный и липидный дисбаланс, гормональные и иммунные нарушения [8,9].

Данные российской статистики свидетельствуют, что процент детей с ожирением и избыточностью питания растет, а избыточная масса тела отмечается у каждого пятого ребенка школьного возраста [13]. Гиподинамия современных детей в сочетании с неправильным рационом и повышенной психоэмоциональной нагрузкой во время учебного процесса оказывает свое негативное воздействие на состояние здоровья детей, что выражается в повышенной утомляемости, раздражительности, нарушении пищевого поведения, снижении иммунитета и качества жизни детей в целом [14]. Избыток и несбалансированность питания вносит свой вклад в развитие иммунных нарушений. Состояние обмена и иммунной системы напрямую зависит от микробиома кишечника, где избыток одних веществ влияет на дефицит других, что нарушает извлечение энергии из потребляемых продуктов, внося дополнительные калории, а также подпитывая липо- и глюконеогенез [15].

Центральная система, регулирующая чувство насыщения, - дофаминергическая система, где дофамин и лептин выступают ключевыми нейропептидами в регуляции обмена веществ. Увеличение лептина в крови приводит к чувству насыщения и, соответственно, снижению поступления дополнительной энергии с пищей, коррелирует с количеством жировой массы в организме человека, имея долговременный эффект на мозговые механизмы. Так, при длительном накоплении триглицеридов усиливается выброс лептина в кровь адипоцитами. Провоспалительные цитокины и повышенный уровень глюкозы также способствуют выбросу лептина, при этом лептин потенцирует пирогенный эффект ИЛ1. Известно, что лептин имеет прямую зависимость от уровня дофамина, участвующего в регуляции метаболизма. Чачхиани И. и соавт. предполагают, что повышенные концентрации лептина на первых стадиях воспаления могут

стимулировать синтез кортизола, тем самым ингибируя эффекты гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси [1, 3, 11].

Генетическая предрасположенность оказывает решающий вклад в развитие метаболического синдрома. Так, ген *PPARA* экспрессируется в тканях с высоким уровнем митохондриального окисления (печень, сердце, стенки сосудов), активируется жирными кислотами, участвует в окислении липидов и метаболизме липопротеинов, тем самым противодействуя формированию метаболического синдрома и старению. Рецептор *PPARA* обладает противовоспалительным и антипролиферативным эффектами. Продукт экспрессии гена *ADRB2* является липолитическим рецептором в жировых клетках и связан с липидной мобилизацией. Полиморфизмы Arg16Gly и Glu27Glu гена *ADRB2* ассоциированы с развитием метаболического синдрома и патологии сердечно-сосудистой системы у взрослых [2, 4].

Определение маркеров, ассоциированных с развитием метаболического синдрома у детей, сопряжено с определенными трудностями, связанными с особенностями развития детского организма, периодом полового созревания, психическими нарушениями и полом. Так, например, девочки более подвержены развитию метаболического синдрома в период полового созревания, что обусловлено гормональными преобразованиями. Липидный профиль также может зависеть от возраста, при этом нет четко определенного диапазона нормы по инсулину для детей разных возрастов, особенно в период полового созревания.

Актуальным на сегодняшний день является выявление иммунологических и генетических маркеров формирования метаболического синдрома у детей в условиях повышенной психоэмоциональной нагрузки, ассоциированной с учебным процессом.

**Цель исследования:** провести оценку показателей иммунного статуса и генетического полиморфизма кандидатных генов как маркеров развития метаболического синдрома у детей-школьников (на примере средней образовательной школы г. Перми).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 214 детей (7-17 лет), посещающих средние общеобразовательные учреждения г. Перми. Группы наблюдения и сравнения сформированы исходя из оценки индекса массы тела и разделены на группы детей согласно классификации

ВОЗ: группа наблюдения 1 – дети с метаболическим синдромом (ИМТ SDS >2,0) (12,3±0,7 года), группа наблюдения 2 – дети с избыточностью массы тела (ИМТ SDS >1,0 <2) (11,3±0,5 года), группа сравнения – дети с отсутствием избыточности массы тела (ИМТ SDS <1,0) (11,6±0,3 года). Для обследуемых детей проведена оценка липидного, углеводного, иммунного профиля, а также оценка полиморфизма генов – кандидатов в развитии метаболических нарушений.

Уровень триглицеридов и ЛПВП оценивался фотометрическим методом, уровень глюкозы в сыворотке и плазме крови определялся глюкозооксидазным методом на приборе Keylab BPC+Biosed. Методом мембранной иммунофлюоресценции с использованием на приборе FACSCalibur (Becton Dickinson) оценивали уровень абсолютной и относительной экспрессии В-лимфоцитов CD19+. Уровень провоспалительных цитокинов ФНО и ИЛ4, а также уровень лептина оценивались методом иммуноферментного анализа крови на приборе BioTEC Elx808.

Полиморфизм генов-кандидатов оценивался методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе BioRAD CFX96 с оценкой аллельной дискриминации. Исследованы особенности полиморфизма генов-кандидатов: *ADRB2* Arg16Gly rs1042713, *PPARA* G2528C rs4253778.

Статистический анализ проведен при помощи параметрических и непараметрических моделей исследования в программе Statistica 10.0 с оценкой X – среднего, SD – отклонения, SE – ошибки, W – нормальности распределения, t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни, p – уровня значимости. Статистический анализ генов-кандидатов оценен при помощи мультипликативной, общей, доминантной и рецессивной моделей наследования, с оценкой показателей  $\chi^2$ -критерий хи-квадрат, OR – оценка шансов, CI – доверительный интервал, p – уровень значимости. Результаты считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Липидный профиль детей группы наблюдения 1 относительно группы сравнения характеризовался статистически значимо повышенным уровнем триглицеридов – в 1,5 раза (1,15±0,20 ммоль/дм<sup>3</sup> против 0,78±0,04 ммоль/дм<sup>3</sup>) и пониженным в 1,2 раза уровнем ЛПВП, углеводный обмен характеризовался статистически значимым увеличением

Таблица 1

**Результаты сравнительного анализа иммунного и метаболомного профиля исследуемых групп детей по критерию SDS ИМТ**

Показатель	Норма	Группа наблюдения1	Группа наблюдения2	Группа сравнения	p1	p2
CD19+ абс	0,09-0,66 (*10 <sup>9</sup> /л)	0,38±0,04	0,30±0,02	0,29±0,01	0,0320	0,5370
CD19+ отн	6-25 (%)	14,43±0,84	12,97±0,56	11,91±0,27	0,0060	0,1040
ИЛ1бета	0-6 (пг/мл)	2,97±0,65	4,81±0,97	2,54±0,21	0,5460	0,0320
ИЛ4	0-4 (пг/мл)	1,77±0,36	1,50±0,15	2,28±0,23	0,2560	0,0080
Глюкоза	3,33-5,55 (ммоль/дм <sup>3</sup> )	5,018±0,09	4,72±0,08	4,64±0,04	0,0010	0,4180
Триглицериды	0,3-1,7 (ммоль/дм <sup>3</sup> )	1,15±0,09	0,91±0,07	0,77±0,02	0,0000	0,0590
ЛПВП	0,8-2,2 (ммоль/дм <sup>3</sup> )	1,46±0,08	1,59±0,04	1,72±0,03	0,0040	0,0290
Лептин	1,1-27,6 (нг/мл)	33,31±9,78*	15,75±1,15	7,49±0,78	0,1320	0,0000

Примечание. \* - значимое различие с нормой, абс - абсолютный, отн - относительный, p1 - значимые различия между группами наблюдения1/сравнения; p2 - значимые различия между группами наблюдения2/сравнения.

Таблица 2

**Результаты сравнительного анализа частоты аллелей и генотипов генов-кандидатов в исследуемых группах детей, различающихся по критерию SDS ИМТ**

Группы	Ген	Генотип	X <sup>2</sup> (p)	OR(CI)	Аллель	X <sup>2</sup> (p)	OR(CI)
Наблюдения1/ Сравнения	<i>ADRB2</i> Arg16Gly rs1042713	AA	6,44 (0,0112)	3,79* (1,25-11,47)	A	5,23 (0,0222)	2,31* (1,11-4,82)
		AG		0,76 (0,26-2,19)			
		GG		0,46 (0,14-1,47)	G		0,43 (0,21-0,90)
Наблюдения2/ Сравнения	<i>PPARA</i> G2528C rs4253778	GG	4,73 (0,0296)	1,00 (0,46-2,16)	G	0,42 (0,5164)	0,81 (0,43-1,53)
		GC		0,72 (0,31-1,64)			
		CC		5,00 (0,97-25,89)	C		1,23 (0,65-2,33)

Примечание. X<sup>2</sup> - хи-квадрат, p - уровень значимости, OR - оценка шансов, CI - доверительный интервал, \* - статистическая значимость результатов.

уровня глюкозы в крови на 8% (p<0,05). Иммунный профиль детей группы наблюдения 1 относительно группы сравнения отличался статистически значимым изменением показателей клеточной регуляции: увеличением абсолютного и относительного уровня экспрессии В-лимфоцитов CD19+ в 1,3 и 1,2 раза соответственно (табл.1). У детей группы наблюдения 2 относительно группы сравнения статистически значимо (на 8%) понижен уровень ЛПВП и повышены уровни триглицеридов на 18% и лептина в 2,1 раза (p<0,05). Оценка иммунного профиля показала, что дети группы наблюдения 2 относительно группы сравнения характеризуются повышением экспрессии цитокина ИЛ1b в 1,9 раза и снижением ИЛ4 в 1,5 раза.

Таким образом, установлено, что избыточность массы тела у детей школьного возраста сопровождается: гормональной дисрегуляцией в виде гиперпродукции пептидного гормона лептина, который способствует пролиферации и активации моноцитов и макрофагов, сопровождающейся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [10]; особенностями иммунной регуляции (гиперэкспрессия В-лимфоцитов CD19+, провоспалительных цитокинов ИЛ1бета, недостаточный уровень экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ4), однако в исследованиях Н.Ю. Гришкевича и соавт. анализ субпопуляций лимфоцитов в крови детей с ожирением показал снижение абсолютной и относительной экспрессии В-лимфоцитов [5]; дисбалансом маркеров углеводного и липидного обмена (высокий уровень экспрессии глюкозы и триглицеридов в крови, снижение уровня ЛПВП), где главное изменение в липидном составе крови при метаболическом синдроме заключается именно в повышении уровня триглицеридов и снижении ЛПВП [6].

Результаты генетического анализа показали статистически значимые изменения частоты аллелей и генотипов кандидатных генов между исследуемыми группами, различающимися по критерию SDS ИМТ: гена активатора пероксисом *PPARA* G2528C rs4253778 и гена адренорецептора *ADRB2* Arg16Gly rs1042713 (табл.2). У детей группы наблюдения 1 относительно группы сравнения статистически значимо повышена частота гомозиготного дикого генотипа AA гена адренорецептора *ADRB2* Arg16Gly rs1042713, наследуемого по доминантному типу, в 2,7 раза, при этом аллель A (OR=2,31; CI:1,11-

4,82; p<0,05) и генотип AA (OR=3,79 CI:1,25-11,47; p<0,05) статистически значимо увеличивают вероятность развития метаболического синдрома. Для детей группы наблюдения 2 относительно группы сравнения установлено увеличение частоты вариантного гомозиготного генотипа CC гена *PPARA* G2528C rs4253778, наследуемого по рецессивному типу, в 4,6 раза, а оценка шансов указывает на вероятное участие данного генотипа в метаболических нарушениях и формировании избыточности массы тела (OR=5,00; CI:0,97-25,89; p<0,05).

Таким образом, установлено, что вариантный аллель гена *PPARA* ас-

социирован только с избыточностью массы тела, когда измененная программа окислации-пероксидации может быть скорректирована диетой, что достаточно для приостановления нарастания клинических проявлений ожирения. Транскрипционный фактор *PPARA* регулирует экспрессию нескольких десятков генов, вовлеченных в регуляцию клеточной дифференцировки, воспалительного ответа, метаболизма глюкозы и липидов [12], тогда как полиморфизм гена катехоламина регуляции *ADRB2* в условиях напряженности учебного процесса запускает гормональный механизм, ассоциированный с гиперэкспрессией

лептина, что приводит к более выраженным изменениям ИМТ в сторону его увеличения с развитием метаболического синдрома и необходимостью медикаментозной его коррекции. Исследование Mitra S. и соавт. показало ассоциацию полиморфизма гена *ADRB2* с изменениями в уровне ЛПВП, а AA генотип гена был связан с более высокими уровнями глюкозы в крови детей [16].

**Выводы.** Настоящим исследованием иммунологического и генетического профиля детей школьного возраста (7-17 лет), проживающих в Пермском крае и подверженных психоэмоциональному напряжению учебной нагрузки, обоснованы индикаторные показатели ранней диагностики формирования метаболического синдрома и избыточной массы тела, характеризующие нарушения иммунной и метаболомной регуляции, включающие маркеры клеточной регуляции В-лимфоциты CD19+, про- и противовоспалительные цитокины ИЛ1b, ИЛ4, показатель нейропептидной регуляции (лептин), ассоциированные с полиморфизмом аллелей и генотипов генов-кандидатов гена адренорецептора *ADRB2* rs1042713 (A аллель и AA генотип) и гена рецептора пероксисом *PPARA* rs4253778 (CC генотип).

## Литература

1. Андреевская М.В., Марьянович А.Т. Лептин в регуляции потребления пищи // Российские биомедицинские исследования. 2019. Т.4, №4. С.33-38.  
Andreevskaya M.V., Maryanovich A.T. Leptin in the regulation of food consumption // Russian biomedical research. 2019. Vol.4, No. 4. P.33-38.
2. Бунова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В. Влияние полиморфизма генов *ADRB1*, *ADBR2* и *CYP2D6* на эффективность и безопасность В-блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. №4. С.5-10.  
Bunova S.S., Usacheva E.V., Zamakhina O.V. The effect of polymorphism of *ADRB1*, *ADBR2* and *CYP2D6* genes on the efficacy and safety of
3. B-blockers in patients with cardiovascular diseases // Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2014. No. 4. P.5-10.
3. Гендерные и пубертатные особенности уровней дофамина и лептина в зависимости от генотипа по полиморфному локусу *TaqIA* гена дофаминового рецептора 2-го типа при разных формах ожирения у детей / Л.С. Вызова [и др.] // Медицинские новости. 2018. №12. С.52-57.  
Gender and puberty features of dopamine and leptin levels depending on the genotype according to the *TaqIA* polymorphic locus of the type 2 dopamine receptor gene in various forms of obesity in children / L.S. Call [et al.] // Medical News. 2018. No.12. P.52-57.
4. Генетические предикторы развития ожирения / С.В. Бородина [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2016. Т.13, №2. С.7-13.  
Genetic predictors of the development of obesity / S.V. Borodina [et al.] // Obesity and metabolism. 2016. Vol.13. No.2. P.7-13.
5. Гришкевич Н.Ю., Савченко А.А., Манчук В.Т. Особенности информативности показателей морфологического состава лимфоцитов крови у здоровых детей и с ожирением // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2002. Т.34, №5. С. 48-52.  
Grishkevich N.Yu., Savchenko A.A., Manchuk V.T. Features of informative indicators of morphological composition of blood lymphocytes in healthy children and with obesity // Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2002. Vol.34, No.5. P. 48-52
6. Ефременко Ю.Р., Королева Е.Ф., Горшкова Т.Н. Показатели липидного обмена и свободнорадикального окисления при метаболическом миндроме // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2011. №2(2). С.183-189.  
Efremenko Yu.R., Koroleva E.F., Gorshkova T.N. Indicators of lipid metabolism and free radical oxidation in metabolic syndrome // Bulletin of N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod University. 2011. No.2 (2). P.183-189.
7. Журавлева О.В., Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф. Метаболический синдром у детей и подростков: учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов, интернов, ординаторов. Благовещенск: Буквиц, 2012. С.29.  
Zhuravleva O.V., Romantsova E.B., Babtseva A.F. Metabolic syndrome in children and adolescents: a textbook for students of medical and pediatric faculties, interns, residents. Blagoveshchensk: Bukvits, 2012. 29p.
8. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю.Н. Беленков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т. 14, №5. С. 757-764.  
Metabolic syndrome in children and adolescents / L.A. Balykova [et al.] // Pediatrics. 2010. Vol.89, No.3. P.127-134.
9. Метаболический синдром у детей и подростков / Л.А. Балькова [и др.] // Педиатрия. 2010. Т.89, №3. С.127-134.  
Metabolic syndrome: the history of development, basic diagnostic criteria / Yu.N. Belenkov [et al.] // Rational pharmacotherapy in cardiology. 2018. Vol. 14, No.5. P. 757-764.
10. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей / О.В. Поварова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(1). С. 22-29.  
Metabolic markers and oxidative stress in the pathogenesis of obesity in children / O.V. Povarova [et al.] // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020;65(1). P. 22-29.
11. Послеоперационная реакция лептина и кортизола у больных без осложнений и с инфекционными осложнениями / И. Чачхиани [и др.] // Клинические исследования. 2004. Т.15, №3. С.76-80.  
Postoperative reaction of leptin and cortisol in patients without complications and with infectious complications / I. Chachhiani [et al.] // Clinical studies. 2004. Vol.15, No.3. pp.76-80.
12. Ружи́ло О.С. Роль генетических маркеров в клинико-гормональных и метаболических характеристиках синдрома поликистозных яичников // Медицинские новости. 2015. №5. С. 67-70.  
Ruzhilo O.S. The role of genetic markers in the clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome // Medical news. 2015. No.5. P. 67-70.
13. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты / Я.Э. Булавко [и др.] // Педиатр. 2019. Т.10, №4. С.67-68.  
Formation of metabolic syndrome in childhood: theoretical and applied clinical aspects / Ya.E. Bulavko [et al.] // Pediatrician. 2019. Vol.10, No.4. P.67-68.
14. Kremneva V.N, Solodnik E.M. Hypodynamia as a factor of cardiovascular diseases // International journal of humanities and natural sciences.2019; 8(1):28-32
15. Nutritional targetinf of the microbiome as potential therapy for malnutrition and chronic inflammation / Schroder L. [et al.] // Nutrients. 2020;12(10):3032
16. Mitra S., Tan P.Y., Amini F. Association of *ADRB2* rs1042713 with Obesity and Obesity-Related Phenotypes and Its Interaction with Dietary Fat in Modulating Glycaemic Indices in Malaysian Adults/ Journal of Nutrition and Metabolism. 2019; 6: 1-10.

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

## ЧАСТОТА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЕГО КОМПОНЕНТОВ У НЕКОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮЖНОЙ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.08

УДК 616-01/09

Проведено одномоментное исследование работающего некоренного населения Южной Якутии. Показана высокая частота встречаемости абдоминального ожирения, липидно-метаболических нарушений. Дислипидемия, артериальная гипертензия и метаболический синдром, в основном трехкомпонентный, наиболее часто регистрировались у мужчин по сравнению с женщинами. Получена взаимосвязь артериального давления с уровнями триглицеридов и глюкозы.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, дислипидемия, артериальная гипертензия, некоренное население, южная Якутия.

A one-stage study of the working non-indigenous population of South Yakutia was conducted. A high incidence of abdominal obesity, lipid-metabolic disorders has been shown. Dyslipidemia, arterial hypertension and metabolic syndrome, mainly represented by a three-component, were most often registered in men compared to women. The relationship of blood pressure with triglyceride and glucose levels was obtained.

**Keywords:** metabolic syndrome, dyslipidemia, arterial hypertension, non-indigenous population, South Yakutia.

Метаболический синдром (МС) остается в XXI веке глобальной эпидемией в мире, наращивая свои темпы роста, вызывая грозные осложнения, такие как сахарный диабет 2 типа, инсульт, инфаркт миокарда и т.д. Часто наличие МС усугубляет течение кардиоваскулярной патологии, увеличивая факторы риска ее развития. По данным зарубежных и отечественных авторов, распространенность его в мире составляет от 10 до 30% в зависимости от различных критериев его диагностики [4, 9, 10], по некоторым оценкам, достигает 1/3 населения [7]. Общие расходы на лечение, экономические потери, связанные с этим синдромом, исчисляются триллионами. Изучение МС у работающего некоренного населения Севера является актуальным, исследования отдельно у них крайне скудные. Актуальность исследования еще обусловлена неуклонным ростом и омоложением синдрома. Формирование его обусловлено высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них в промышленных городах Крайнего Севера.

**Цель исследования:** оценка частоты встречаемости метаболического синдрома и его компонентов у некоренных жителей Южной Якутии.

**Материалы и методы исследования.** Проведено одномоментное популяционное исследование работающего населения некоренной национальности в Алданском районе Республики Саха (Якутия). Согласно списку работников промышленного предприятия и социальной сферы, был приглашен на осмотр специалистов каждый 3-й работник учреждения. Отклик составил 75%. Проанализировано 174 жителя Алданского района трудоспособного возраста, из них мужчин 66, медиана (Me) возраста которых составила 45,0 [34,5-53,0] лет, и 108 женщин, Me 43,0 [36,0-51,75] года.

Всем участникам исследования проводилось анкетирование, сбор жалоб, анамнеза, антропометрическое исследование с определением роста, массы тела, измерением окружности талии (ОТ) и бедер, измерение артериального давления (АД), взятие крови из локтевой вены в утреннее время натощак с 8 - 12-часовым интервалом после последнего приема пищи, клинический осмотр врача кардиолога. Респонденты подписывали добровольное согласие на исследование согласно протоколу этического комитета ЯНЦ КМП.

Для выявления абдоминального ожирения производили измерение окружности ОТ в положении стоя, на пациентах должно быть только нижнее белье. Точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Она обязательно должна находиться на уровне пупка. При ОТ > 94 см у мужчин и >80 см у женщин можно предположить наличие у пациента абдоминального

типа ожирения (критерии ВНОК 2009).

Измерение АД проводилось дважды автоматическим тонометром «OMRON M2 Basic» (Япония) в положении сидя с расчетом среднего АД с пределом допустимой погрешности измерений  $\pm 3$  мм рт.ст. (ESH/ESC, 2013). За артериальную гипертензию (АГ) принимался уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов в период обследования (ACC/AHA Guideline, 2017).

Лабораторные анализы проводили энзиматическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Лабдио» с использованием реактивов «Analyticon» (Германия). Лабораторные методы исследования включали: определение липидного спектра (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы.

Для определения липидных нарушений применили российские рекомендации VII пересмотра Российского кардиологического общества 2020 г., составленные с учетом Европейских рекомендаций 2019 г. Гиперхолестеринемия (ГХС) устанавливалась при уровне ОХС  $\geq 5,0$  ммоль/л (190 мг/дл) с учетом сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, повышенный уровень ХС ЛПНП – при уровне 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 риске по шкале SCORE. За гипо- $\alpha$ -холестеринемия (гипо- $\alpha$ -ХС) считался уровень ХС ЛПВП  $\leq 1,0$  ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин. К гипер-

ФГБНУ ЯНЦ КМП: **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4817-5315, ranik@mail.ru, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., Nikolaev1126@mail.ru, **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с., kirillina@mail.ru.



триглицеридемии (ГТГ) относили уровень ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл). Гипергликемию (ГГ) натошак устанавливали при уровне глюкозы > 6 ммоль/л. Также включены лица с данными нарушениями, получающие специализированное медикаментозное лечение по поводу этих состояний.

Были применены критерии метаболического синдрома согласно рекомендациям по ведению больных с МС [6]: наличие основного компонента – абдоминального ожирения (АО), и 2 дополнительных из представленных критериев: повышение АД > 140/90 мм рт. ст., повышение ТГ > 1,7 ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПВП (у мужчин < 1,0, у женщин < 1,2 ммоль/л), повышение ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, гипергликемия (глюкоза > 6 ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза через 2 ч после теста толерантности к глюкозе > 7,8 и < 11,1 ммоль/л).

Статистический анализ проводился с применением пакета программ SPSS STATISTICS (версия 26.0). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (%), количественные — с помощью среднего значения и стандартной ошибки среднего значения, медианы (Ме) и межквартильным диапазоном (Q1-Q3). Долевое сравнение групп проводилось с помощью непараметрического критерия Спирмена  $\chi^2$ . Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента Спирмена. Статистическая значимость различий (р) принималась равной 5%.

Работа выполнялась в рамках НИР ЯНЦ КМП «Региональные особенности биохимических, иммунологических и морфологических показателей у коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия) в норме и патологии» (FGWU-2022-0014) и НИР Академии наук РС(Я) «Оценка уровня облучения населения Алданского района за счет природных источников облучения и рекомендации по проведению защитных мероприятий по их снижению».

**Результаты и обсуждение.** Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных и антропометрических показателей у некоренного населения Южной Якутии.

Сравнивая средние концентрации биохимических и иммунологических показателей в зависимости от гендерной принадлежности, нами получены значимые различия в средних

значениях ОХС, ЛПВП, ЛПНП и мочевой кислоты (табл.1). Так, у мужчин по сравнению с женщинами статистически значимо преобладали средние концентрации ОХС, ЛПНП и мочевой кислоты.

Проведен корреляционный анализ САД с биохимическими параметрами крови. Получена взаимосвязь САД с ТГ ( $r=0,306$ ,  $p=0,000$ ) и глюкозой ( $r=0,192$ ,  $p=0,011$ ). При гендерном сравнении значимая корреляционная связь САД у мужчин получена только с уровнем ТГ ( $r=0,254$ ,  $p=0,040$ ), у женщин - с уровнями ТГ ( $r=0,336$ ,  $p=0,000$ ), глюкозы ( $r=0,209$ ,  $p=0,030$ ) и мочевой кислоты ( $r=0,224$ ,  $p=0,020$ ). По остальным параметрам статистически значимой взаимосвязи не получено.

Нарушения липидного спектра чаще регистрировались у мужчин (табл.2). ГХС встречалась у более половины обследованных мужчин. Эти значения имели статистически значимые различия у мужчин по сравнению с женщинами.

Также часто встречались атерогенная ГХС и ГТГ, регистрировались почти у половины мужчин. Статистически значимой гендерной разницы по показателю ГТГ не наблюдалось. Выявленные нами данные значительно превышают данные крупномасштабного эпидемиологического исследования PROMETEUS, где ГТГ имеется у 29,2% представителей российской популяции, где также уровень его в 1,25 раза выше у мужчин по сравнению с женщинами [8].

Частота метаболического нарушения, такого как ГГ, составила 14,4%, незначимо выше была у женщин. При исследовании в открытой городской популяции Западной Сибири у мужчин составила 7,7% и 11,9% у женщин [1, 3].

Таким образом, у мужчин некоренной национальности Южной Якутии в отличие от женщин наиболее часто выявлялась дислипидемия, представленная ГХС, в том числе атерогенной ее фракцией, и ГТГ.

При анализе антропометрических показателей, а именно критерия ОТ, показана высокая частота встречаемости абдоминального ожирения как у мужчин ( $n=42$  или 63,6%), так и у женщин ( $n=75$  или 69,4%), значимых различий между ними не отмечалось ( $\chi^2=0,694$ ,  $p=0,405$ ). Полученные результаты показали более высокие цифры АО по сравнению с данными исследований российских ученых в г. Тюмени, где, по критериям ВНОК 2009 г., частота АО у мужчин и женщин составила 38,8 и 49,8% соответственно [1, 3].

Среднее САД у мужчин и женщин не отличалось:  $129,09 \pm 2,40$  и  $129,91 \pm 2,20$  мм рт. ст. соответственно. У более половины респондентов выявлена АГ (56,3% от общего числа обследованных). При гендерном сравнении наиболее чаще регистрировалась у мужчин ( $n=41$  или 62,1%), по сравнению с женщинами ( $n=57$  или 52,8%), значимых различий не получено ( $p=0,228$ ). По степеням АГ получено одинаковое распределение: АГ 1-й степени – 32 чел., или 18,4%, 2-й – 34, или 19,5%, 3-й – 32, или 18,4% соответственно. Гендерный признак различий не дал. В открытой городской популяции г. Тюмени частота АГ составила у мужчин 61,3% и у женщин – 36,8% [1, 3]. Полученные данные у мужчин некоренной национальности согласовываются с исследователями, у женщин нашего пилотного исследования частота АГ превышает почти вдвое. Нами проведен анализ корреляционной связи ОТ с САД, в ходе которого получена прямая корреляция между этими параметрами ( $r=0,448$ ,  $p=0,000$ ), что свидетельствует о тесной связи АГ и ожирения, подтвержденной ранее проведенными исследованиями ЭССЕ-РФ [5].

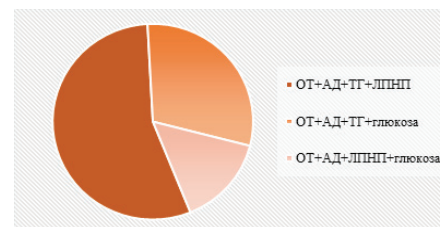
Метаболический синдром является комбинацией наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Проведен анализ распространенности МС по критериям клинических рекомендаций 2013 г. [6] у участников исследования, в результате МС выявлен у 51 респондента, что составило 29,3% от общего числа участников исследования. Полученные нами данные согласовываются с данными российских исследователей по изучению МС в рамках ЭССЕ-РФ-2 [4]. Анализ по гендерному признаку статистически значимых различий не дал, у мужчин частота МС составила 33,3% ( $n=22$ ), у женщин - 27,8% ( $n=30$ ) ( $\chi^2=0,603$ ,  $p=0,437$ ). Наши данные согласовываются с ранее проведенными исследованиями работающего некоренного населения на западной территории Якутии, в промышленном г. Мирный, где также у 30,5% мужчин и 25,9% женщин регистрировали МС по критериям ВНОК 2009 г. [2].

Анализ комбинаций основного и двух дополнительных критериев МС показал, что наиболее частым сочетанием явились: ОТ+АД+ТГ ( $n=43$ ; 24,7%), ОТ+АД+ЛПНП ( $n=25$ ; 14,4%); ОТ+ЛПНП+ТГ ( $n=17$ ; 9,8%). Наибольший вклад в развитие МС, кроме АО, внесли такие параметры, как АГ, повышенные концентрации ТГ и ЛПНП.

Таблица 1

Средние концентрации лабораторных показателей жителей Алданского района (M±m)

Параметр	Все	Мужчины (66)	Женщины (n=108)	P <sub>м-ж</sub>
ОХС (ммоль/л)	5,40±0,10	5,74±0,23	5,20±0,08	0,012
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,97±0,04	1,70±0,06	2,14±0,05	0,000
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,57±0,09	3,12±0,19	2,24±0,09	0,000
ТГ (ммоль/л)	1,88±0,10	2,02±0,20	1,80±0,11	0,324
Глюкоза (ммоль/л)	5,43±0,12	5,57±0,26	5,34±0,11	0,350
Мочевая кислота (мкмоль/л)	324,06±5,97	358,64±9,72	302,94±6,85	0,000



Соотношение 4-компонентных комбинаций метаболического синдрома

Таблица 2

Сравнительная характеристика нарушений липидного и углеводного обмена в зависимости от гендерной принадлежности

Параметр	Все		Мужчины		Женщины		χ <sup>2</sup>	P <sub>м-ж</sub>
	n	%	n	%	n	%		
ГХС	90	51,7	43	65,2	47	43,5	7,67	0,005
ГХС ЛПНП	57	32,8	32	48,5	25	23,1	11,93	0,000
Гипо-α-ХС	5	2,9	2	3,0	3	2,8	0,009	>0,05
ГТГ	73	41,9	31	46,9	42	38,9	1,09	>0,05
ГГ	25	14,4	8	12,1	17	15,7	0,436	>0,05
Гиперурикемия	43	24,7	16	24,2	27	25,0	0,013	>0,05

Таблица 3

Распределение комбинаций параметров метаболического синдрома в зависимости от гендерной принадлежности

Комбинации параметров МС	Мужчины		Женщины		ОШ [95% ДИ]	p
	абс	%	абс	%		
ОТ+АД+ТГ	16	24,2	27	25,0	0,96 [0,47-1,95]	0,910
ОТ+АД+ЛПНП	13	19,7	12	11,1	1,97 [0,83-4,60]	0,117
ОТ+ЛПНП+ТГ	12	18,2	5	4,6	4,57 [1,53-13,67]	<b>0,003</b>
ОТ+АД+глюкоза	4	6,1	10	9,3	0,63 [0,19-2,10]	0,451
ОТ+ТГ+глюкоза	3	4,5	7	6,5	0,68 [0,17-2,75]	0,594
ОТ+ЛПНП+глюкоза	3	4,5	2	1,9	2,52 [0,41-15,51]	0,302
ОТ+ТГ+ЛПВП	1	1,5	1	0,9	1,64 [0,10-26,77]	0,723
ОТ+АД+ЛПВП	1	1,5	0	0	-	
ОТ+ЛПВП+глюкоза	0	0	1	0,9	-	
ОТ+ЛПВП+ЛПНП	0	0	0	0	-	

При гендерном сравнении показано, что у мужчин в 4,57 раза больше шансов развития метаболического синдрома, чем у женщин, при сочетании 3 компонентов - ОТ+ЛПНП+ТГ (p<0,003), и в 1,97 раза больше при сочетании ОТ+АД+ЛПНП (p>0,05), что доказывает значимо часто наблюдаемые среди них атерогенную ГХС и ГТГ (табл.3). Следует отметить, что у женщин наиболее часто встречается в

комбинациях МС повышенный уровень глюкозы по сравнению с мужчинами, в 2,52 раза увеличивая отношение шансов при сочетании ОТ+ЛПНП+глюкоза (p>0,05).

Проведен также анализ встречаемости 4-компонентного МС в общей популяции и в зависимости от гендерной принадлежности. На рисунке представлено долевое распределение наиболее распространенных комбинаций

из 4 компонентов МС. Наиболее часто встречаемым вариантом МС является сочетание ОТ+АД+ТГ+ЛПНП – 6,3% от общего количества респондентов. Чаще регистрировался у мужчин (10,6%) по сравнению с женщинами (3,7%), статистически значимых различий не получено (ОШ 3,08, 95%ДИ [0,86-10,97], p=0,069). На втором месте комбинация ОТ+АД+ТГ+глюкоза (3,4%), на третьем – ОТ+АД+ЛПНП+глюкоза (1,7%). Статистически значимых различий по гендерному признаку не получено. Пятикомпонентный вариант МС (ОТ+АД+ЛПНП+ТГ+глюкоза) зарегистрирован только у одного мужчины. У женщин таких вариантов из 5 комбинаций МС не встречалось.

Таким образом, среди работающего некоренного населения Алданского района МС в основном представлен из 3 компонентов, где лидирующие позиции среди дополнительных критериев занимают АД, ТГ и ЛПНП. 4-компонентный МС регистрировался реже, в основном был зарегистрирован у мужчин без статистически значимой разницы.

**Заключение.** Комплексное медицинское обследование состояния здоровья у работающего населения Южной Якутии некоренной национальности показало высокую частоту встречаемости у них абдоминального ожирения, липидно-метаболических нарушений. Дислипидемия, артериальная гипертензия и метаболический синдром наиболее часто регистрировались у мужчин по сравнению с женщинами. Получена взаимосвязь артериального давления с уровнями триглицеридов и глюкозы. Учитывая то, что обследуемый контингент относился к некоренному или «пришломому» населению, можно предположить о синдроме хронического адаптационного перенапряжения. Возможно, причиной тому являются низкий уровень обращаемости за медицинской помощью, низкий охват диспансеризацией либо отсутствие высококвалифицированных специалистов на местах. Работа первичного звена здравоохранения, в том

числе цеховых врачей, а также школ здоровья для пациентов с артериальной гипертензией и сахарного диабета 2 типа, играет важную роль в раннем выявлении метаболического синдрома и профилактике факторов риска основных хронических неинфекционных заболеваний, и своевременном эффективном медицинском обеспечении. Среди шагов к оздоровлению населения лежат улучшение городского планирования, поощрение активного образа жизни, занятий спортом, продвижение принципов здорового питания, субсидирование цельнозерновых продуктов, ограничение рекламы нездоровой пищи в средствах массовой информации и т.д.

## Литература

1. Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Петелина Т.И. Распространенность компонентов метаболического синдрома у мужчин открытой городской популяции по разным критериям оценки // Профилактическая медицина. 2021. №2(24). С.37-43. <https://doi.org/10.17116/profmed20212402137>
2. Akimova E.V., Akimov M.Yu., Petelina T.I. Prevalence of components of metabolic syndrome in men of the open urban population according to different evaluation criteria // Preventive medicine. 2021. No.2(24). P.37-43.

<https://doi.org/10.17116/profmed20212402137>

2. Гинсар Е.А. Компоненты метаболического синдрома и гормональные механизмы его формирования у некоренных жителей Якутии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Е.А. Гинсар. Новосибирск, 2009. 24 с.

Ginsar E.A. Components of metabolic syndrome and hormonal mechanisms of its formation in non-indigenous residents of Yakutia: abstract. dis. ... candidate of medical sciences: 14.00.16 / E.A. Ginsar. Novosibirsk, 2009. 24 p.

3. Компоненты метаболического синдрома по разным критериям оценки среди женщин среднеурбанизированного города Западной Сибири / М.М. Каюмова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т. 41, №5. С. 121–128. doi: 10.18699/SSMJ20210515

Components of the metabolic syndrome according to different evaluation criteria among women of the average urbanized city of Western Siberia / M.M. Kayumova [et al.] // Siberian Scientific Medical Journal. 2021. vol. 41, No. 5. P.121-128. doi: 10.18699/SSMJ20210515

4. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25-64 лет / Ю.А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. №4 (19). С. 45-57. doi:10.15829/1728-8800-2020-2600.

Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25-64 years / Yu.A. Balanova [et al.] // Cardiovascular therapy and prevention. 2020. No.4 (19). P. 45-57. doi:10.15829/1728-8800-2020-2600.

5. Ожирение в российской популяции - распространенность и ассоциации с факторами

риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова [и др.] Российский кардиологический журнал. 2018. №6. С.123-30. doi:10.15829/1560-4071-22.

Obesity in the Russian population - prevalence and associations with risk factors of chronic non-communicable diseases / Yu.A. Balanova [et al.] Russian Journal of Cardiology. 2018. No.6. P.123-30. doi:10.15829/1560-4071-22.

6. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. 2013. [https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav\\_18042014\\_Klinicheskie\\_rekomendacii\\_Metabolicheskij\\_sindrom.pdf](https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf)

6. Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical recommendations. 2013. [https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav\\_18042014\\_Klinicheskie\\_rekomendacii\\_Metabolicheskij\\_sindrom.pdf](https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf)

7. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. in Advances in Experimental Medicine and Biology. Obesity and Lipotoxicity. Adv Experim Med Biol. 2017; 960: 1-17. doi:10.1007/978-3-319-48382-5\_1.

8. Karpov Yu, Khomitskaya Yu. Prometheus: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. Cardiovascular Diabetology. 2015, 14: 115.

9. Pucci G, Alcidi R, Tap L, et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. Pharmacol. Res. 2017; 120: 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.008>

10. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep. 2018 Feb 26;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

В.Е. Павлов, Л.В. Колотилов, С.А. Карпищенко

# ЭФФЕКТЫ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РИНОСИНОСУХИРУРГИИ В УСЛОВИЯХ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.09

УДК 616-089.5-031.81

**ПАВЛОВ Владимир Евгеньевич** – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, [pavlov-vladimir2007@yandex.ru](mailto:pavlov-vladimir2007@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-0351-511X; **КОЛОТИЛОВ Леонид Вадимович** – д.м.н., проф. Университета Святого Иосифа, Колледж здоровья и смежных наук Святого Иосифа, Дар-эс-Салам, Танзания, [leon956@yandex.ru](mailto:leon956@yandex.ru), ORCID:0000-0003-1231-8051; **КАРПИЩЕНКО Сергей Анатольевич** – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, [karpischenkos@mail.ru](mailto:karpischenkos@mail.ru), ORCID: 0000-0003-1124-1937.

Изучены эффекты β-адреноблокаторов в составе общей комбинированной анестезии при функциональной эндоскопической риносинусохирургии. Выявлено, что интраоперационное применение β-адреноблокаторов, кроме снижения ЧСС, приводит к умеренному снижению среднего артериального давления и уменьшению интраоперационной кровоточивости. Метопролол и эсмолол одинаково эффективны, но применение эсмолола вызывает более выраженное снижение ЧСС и среднего артериального давления по сравнению с метопрололом.

**Ключевые слова:** общая анестезия, бета-адреноблокаторы, метопролол, эсмолол, контроль кровотока, эндоскопическая риносинусохирургия.

The effects of beta-blockers as a component of general combined anesthesia in functional endoscopic sinus surgery were studied. It was found out that intraoperative use of beta-blockers in addition to decreasing heart rate leads to a moderate decrease in mean blood pressure and a decrease in intraoperative bleeding. Metoprolol and esmolol are equally effective, but the use of esmolol causes a more significant decrease in heart rate and mean blood pressure compared to metoprolol.

**Keywords:** general anesthesia, beta-blockers, metoprolol, esmolol, bleeding control, endoscopic rhinosinus surgery.

**Введение.** Эндоскопическая риносинусхирургия (ЭРСХ) - основной метод хирургического лечения хронического риносинусита. ЭРСХ обеспечивает достаточный обзор операционного поля, минимальную травматичность, сохранность функциональности зоны остиомеатального комплекса, вентиляцию и дренаж через естественные дыхательные пути [7]. Условия выполнения этих вмешательств требуют минимальной кровоточивости в области операции [4]. Контроль интраоперационной кровоточивости обеспечивает видимость операционного поля и снижает риск развития осложнений [3]. Кровоточивость в ЭРСХ зависит от среднего артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [9, 10, 12, 14]. Однако известно, что снижение АД более чем на 20% от исходного повышает риск ишемии миокарда, острого повреждения почек и инсульта. САД менее 60-70 мм рт.ст. сопровождается острым повреждением миокарда, почек и повышением 30-дневной летальности, уровень систолического АД менее 100 мм рт.ст. – повреждением миокарда пропорционально глубине и длительности гипотензии и повышением летальности [5]. Некоторые исследователи считают, что при ЧСС 60 уд./мин для улучшения видимости при ЭРСХ вмешательствах нет необходимости значительно снижать САД [4]. β-адреноблокаторы (БАБ) могут вводиться для поддержания ЧСС на уровне 60-70 уд./мин [6]. Контроли-

руемое снижение ЧСС обеспечивает гемодинамическую стабильность при ЭРСХ [8]. Согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов от 2011 г. рекомендовано продолжение терапии БАБ у пациентов, принимающих препараты до госпитализации с коррекцией доз до достижения целевой ЧСС. Рутинное применение БАБ, особенно в высоких дозах, накануне операции не показано, так как первое назначение метопролола за 2-4 ч до процедуры увеличивало частоту инсультов и общей смертности [6]. В настоящее время в ЭРСХ применение БАБ для улучшения визуализации мало изучено: есть единичные публикации, однако отсутствуют исследования эффективности препаратов этой группы и рекомендации по их выбору.

**Цель исследования:** оценить эффекты β-адреноблокаторов в составе общей комбинированной анестезии при функциональной эндоскопической риносинусхирургии.

**Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное когортное исследование в оториноларингологической клинике НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в период с января 2021 г. по февраль 2022 г. В исследование включено 110 пациентов, которым в условиях общей анестезии выполнялись ЭРСХ вмешательства. Оперативные вмешательства выполняли при неэффективности консервативного лечения хронической патоло-

гии придаточных пазух носа (гайморит, этмоидит, фронтит, сфеноидит, полипоз носа и пазух). Критерии включения: плановые ЭРСХ вмешательства у пациентов, обследованных по протоколу, принятому в клинике. Критерии не включения: постоянный прием БАБ, ожирение III степени (индекс массы тела  $\geq 40$ ), выраженная тяжелая патология легких (бронхиальная астма тяжелой степени, неконтролируемая, лечение по ступени 4–5; хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой степени), ишемическая болезнь сердца с признаками стенокардии, гипертоническая болезнь III стадии на фоне неконтролируемой артериальной гипертензии, признаки декомпенсации заболеваний сердечно-сосудистой системы, выраженная патология почек и печени, патология свертывающей системы крови, прием дезагрегантов и антикоагулянтов. Пациенты были рандомизированы методом случайных чисел на 3 группы: группа без интраоперационного введения БАБ (контрольная группа, К) (n=40); группа с интраоперационным внутривенным введением метопролола (М) (n=35), группа с интраоперационным внутривенным введением эсмолола (Э) (n=35). Общую анестезию выполняли во всех группах исследования. Однотипную премедикацию выполняли на операционном столе: фентанил 0,00125–0,004 мг/кг внутривенно, атропин 0,005–0,01 мг/кг, по потребности в случае регистрации ЧСС <50 уд./мин. Индукцию анестезии осуществляли пропофолом

Таблица 1

#### Клинико-антропометрическая характеристика больных и интраоперационные показатели в группах сравнения

Показатель	Группы сравнения			p	
	К	М	Э		
Пол, n (%)	М	24 (60,0)	20 (57,1)	18 (51,4)	0,752
	Ж	16 (40,0)	15 (42,9)	17 (48,6)	
Бронхиальная астма, n (%)	Не выявлена	27 (67,5)	30 (85,7)	30 (85,7)	0,078
	Выявлена	13 (32,5)	5 (14,3)	5 (14,3)	
Аллергия, n (%)	Не выявлена	32 (80,0)	31 (88,6)	30 (85,7)	0,576
	Выявлена	8 (20,0)	4 (11,4)	5 (14,3)	
Возраст, лет		34 (22,0;47,0)	29 (22,5;47,5)	34 (27,0;43,5)	0,697
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )		23 (21,0;25,5)	24,4 (21,5;26,7)	23,4 (22,3;25,2)	0,293
Время операции (мин)		71 (66;74)	70 (64;75)	73 (67;82)	0,158
Время пробуждения (мин)		14 (12;16)	12 (10; 13)	11 (9;13)	<0,001* P <sub>М-К</sub> < 0,001 P <sub>Э-К</sub> < 0,001
Фентанил (мкг)		400 (400,0;550,0)	300 (250,0;400,0)	300 (200,0-400,0)	< 0,001* P <sub>М-К</sub> < 0,001 P <sub>Э-К</sub> < 0,001

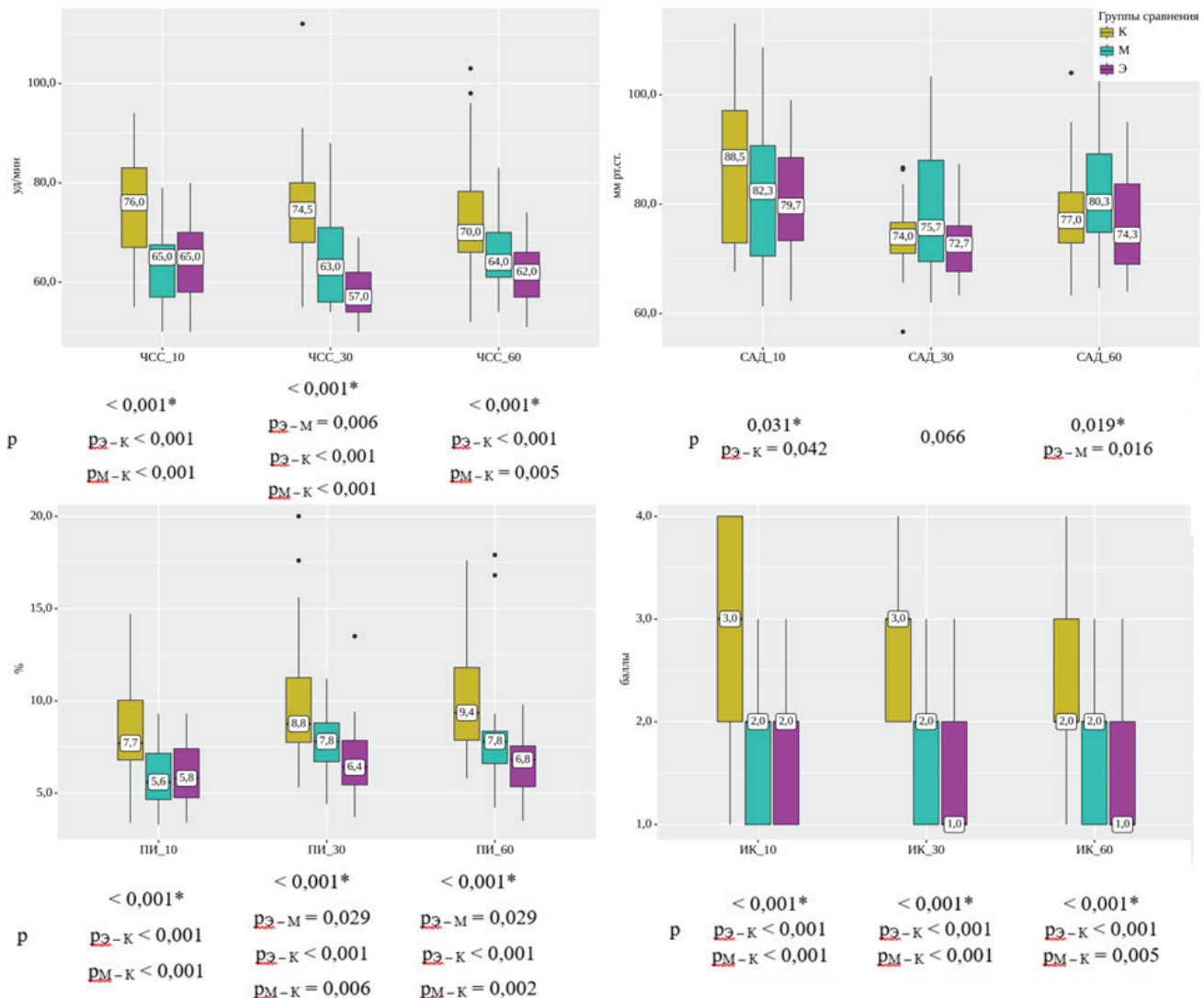
Примечание. Данные представлены в виде n (%) - абсолютного значения (количество процентов от общего количества) и Me (Q1; Q3)- медианы (нижний квартиль; верхний квартиль). Группы сравнения: К - контрольная, М - метопролол, Э - эсмолол. ИМТ – индекс массы тела. \* Критерий Краскела–Уоллиса.

2,5-3 мг/кг внутривенно. После развития анестезии устанавливали надгортанный воздуховод LMA classic № 4–5, миорелаксанты (рокурония бромид 0,3-0,6 мг/кг) вводили по потребности. Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) осуществляли аппаратом Dreger Primus (Германия) в режиме контроля объема с автоматической регулировкой потока. Герметичность дыхательных путей оценивали по показателю объема утечки дыхательной смеси, пиковому давлению на вдохе и дыхательному объему выдоха. Поддержание анестезии обеспечивали десфлураном (4-12 об. %) до минимальной альвеолярной концентрации (МАК) 0,8-1,4. Дополнительно вводили фентанил в дозе 50-100 мкг в зависимости от этапов операции. В начале операции выполняли инфильтрационную анестезию полости носа стандартным

раствором артикаина гидрохлорида с эпинефрина гидрохлоридом 1:100000 – 3,4 мл. Интраоперационный мониторинг выполнялся по «Гарвардскому стандарту».

Оперативные вмешательства выполнял один хирург, который на 10-й, 30-й и 60-й мин (точки исследования) операции оценивал интенсивность интраоперационного кровотечения (ИК) по 6-балльной шкале (Fromme-Boezaart Score), в которой 0 баллов соответствует отсутствию кровотечения в области операционного поля, а 5 баллов - тяжёлому кровотечению с невозможностью визуализации операционного поля и продолжения оперативного вмешательства [10]. Одновременно с оценкой видимости операционного поля фиксировали значения ЧСС (уд./мин), неинвазивного систолического ( $АД_{\text{сисст}}$ ), диастолического ( $АД_{\text{диаст}}$ ) и среднего артериального давления (САД) (мм рт. ст.), перфузионный индекс (ПИ, %), МАК анестетика и концентрацию углекислого газа на выдохе ( $PetCO_2$ , мм рт. ст.). Также отмечали длительность операции, анестезии, время послеоперационного пробуждения (восстановления сознания), дозы введенных интраоперационно препаратов. После операции всех пациентов наблюдали в течение 2 ч для оценки жалоб и соматического состояния. В группе К интраоперационно не вводили БАБ, для снижения ИК увеличивали МАК анестетика, дополнительно вводили фентанил, снижая уровень САД (управляемая гипотензия). В группе М для снижения ИК внутривенно вводили метопролол по 1-2 мг до достижения ЧСС 50-60 уд./мин. При недостаточном эффекте первоначальной дозы вводили дополнительные до

дозы (группы сравнения: К – контрольная, М – метопролол, Э – эсмолол). ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – среднее артериальное давление, ПИ – перфузионный индекс, ИК – интенсивность кровотечения. \* Критерий Краскела–Уоллиса



Сравнение показателей ЧСС (уд./мин), САД (мм рт.ст.), ПИ (%) и ИК (баллы) в группах К, М и Э в точках исследования. Группы сравнения: К - контрольная, М - метопролол, Э - эсмолол. ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – среднее артериальное давление, ПИ – перфузионный индекс, ИК – интенсивность кровотечения. \* Критерий Краскела–Уоллиса

Таблица 2

**Результаты многофакторного анализа прогностической модели интенсивности интраоперационного кровотечения на 10-й, 30-й и 60-й мин операции**

	B	Стд. ошибка	t	p
Характеристики прогностической модели на 10-й мин исследования				
Intercept	-0,452	0,628	-0,719	0,474
Группа М	-0,902	0,179	-5,050	< 0,001*
Группа Э	-0,859	0,173	-4,951	< 0,001*
ЧСС_10	0,021	0,009	2,332	0,022*
АД <sub>сисст</sub> _10	0,014	0,006	2,457	0,016*
Характеристики прогностической модели на 30-й мин исследования				
Intercept	0,649	0,690	0,941	0,349
Группа М	-1,437	0,163	-8,839	< 0,001*
Группа Э	-1,445	0,154	-9,358	< 0,001*
АД <sub>сисст</sub> _30	0,022	0,007	3,376	0,001*
Характеристики прогностической модели на 60-й мин исследования				
Intercept	-1,586	0,711	-2,230	0,028*
Группа М	-0,477	0,174	-2,747	0,007*
Группа Э	-0,424	0,178	-2,386	0,019*
ЧСС_60	0,031	0,008	3,926	< 0,001*
АД <sub>сисст</sub> _60	0,014	0,006	2,353	0,020*

Примечание. Группы сравнения: к - контрольная, м - метопролол. ЧСС – частота сердечных сокращений, АД<sub>сисст</sub> – систолическое артериальное давление. \* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

суммарной дозы не более 15 мг. При этом старались не допускать снижения ЧСС менее 50 уд./мин. При ЧСС менее 50 уд./мин введение метопролола прекращали, внутривенно вводили атропин 0,005 мг/кг. В группе Э для снижения ИК внутривенно вводили нагрузочную дозу эсмолола 0,5 мг/кг в течение 1 мин, далее инфузия через шприцевой насос 0,05–0,15 мг/кг/мин, при снижении ЧСС менее 50 уд./мин дозу эсмолола снижали.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО "Статтех", Россия). Количественные величины представлены с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Статистическая значимость определялась по уровню p < 0,05, доверительные интервалы – 95%.

**Результаты исследования.** Сравнение исследуемых групп не выявило статистически значимых различий в антропометрических показателях, сопутствующей патологии, группы были однородны (табл. 1).

Время операции было одинаковым во всех группах исследования, время пробуждения в группе К было значимо больше, чем в группах М и Э. Количество фентанила, которое потребовалось для обеспечения аналгезии, было убедительно выше в группе К. При анализе гемодинамических показателей и интенсивности кровотечения в точках исследования были выявлены значимые различия (рисунок).

ЧСС в группе К на 10-й мин операции была статистически значимо выше по сравнению с группами М и Э, между группами М и Э отличий не было. На 30-й мин ЧСС в группе К была убедительно выше, чем в группах М и Э, а ЧСС в группе Э была значимо ниже по сравнению с группой М. На 60-й мин операции ЧСС в группе М и Э были значимо ниже по сравнению с контрольной группой, а ЧСС в группе Э была ниже по сравнению с группой М так же, как и на 30-й мин операции. Показатели САД значимо различались на 10-й мин операции между группами К и Э с невысоким уровнем значимости. На 30-й мин операции уровни САД были одинаковыми во всех сравниваемых группах, а на 60-й мин в группе

М регистрировали высокие показатели САД по сравнению с группой Э. Между группами К и Э значимых отличий не зафиксировано. Показатели ПИ на 10-й мин операции были значимо ниже в группах М и Э по сравнению с группой К. На 30-й и 60-й мин операции показатели ПИ были ниже в группах М и Э по сравнению с группой К, так же, как и на 10-й мин, но еще значимо отличались и между группами М и Э. ИК была убедительно ниже во всех точках исследования в группах М и Э по сравнению с группой К и между группами М и Э не различалась.

Для оценки влияния интраоперационных гемодинамических показателей (ЧСС, АД<sub>сисст</sub>, САД, ПИ) и применения БАБ на интенсивность интраоперационного кровотечения был выполнен многофакторный анализ методом линейной регрессии во всех точках исследования (табл. 2).

В результате многофакторного анализа на 30-й мин операции показано, что при принадлежности пациента к группе М следует ожидать уменьшения ИК на 1,437 балла, а к группе Э - на 1,445 балла. Увеличение кровотечения на 0,022 балла прогнозируется при увеличении АД<sub>сисст</sub> на 1 мм рт.ст. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом кор-

реляции  $g_{xy} = 0,728$ , что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой (p < 0,001). Полученная модель объясняет 53,0% наблюдаемой дисперсии ИК. На 10-й и 60-й мин операции получены схожие результаты (табл. 2). Кроме того, на 10-й и 60-й мин вероятность повышения ИК увеличивалась на 0,021 и 0,031 балла соответственно при повышении ЧСС на 1 уд./мин.

Необходимое анестезиологическое обеспечение ЭРХ включает адекватное обезболивание, защиту дыхательных путей, контроль гемостаза, профилактику послеоперационных осложнений, в том числе отсроченного кровотечения [4, 11]. Развитие кровотечений определяют несколько факторов: величина АД, ЧСС и состояние гемостаза [1, 10, 13]. Управляемая гипотензия - распространенный метод снижения интраоперационных кровотечений, однако избыточная гипотензия может привести к снижению кровотока в чувствительных к колебаниям перфузионного давления органах (сердце, головной мозг) [13]. Установлено, что ИК зависит от САД и ЧСС [15]. Некоторые исследователи считают, что при ЧСС 60 уд./мин нет необходимости снижать САД, так как во

время операций с управляемой гипотензией не всегда удается уменьшить ИК из-за расширения периферических сосудов и рефлекторной тахикардии. Снижение ЧСС уменьшает наполнение капилляров тканей полости носа, так как за счет увеличения фазы диастолы улучшается венозный отток [13, 15]. В нашем исследовании применение БАБ позволило уменьшить ИК без выраженного снижения САД (рис. 1). ИК в группах М и Э была убедительно ниже во всех точках исследования, при этом показатели САД на 30-й и 60-й мин операции значимо не отличались от таковых в группе К. Применение БАБ значимо снижало ЧСС, причем в группе Э эффект был более выражен только на 30-й мин операции по сравнению с группой М. Мы считаем, что это связано с методикой введения БАБ, при введении нагрузочной дозы эсмолола удается быстрее добиться значимого снижения ЧСС без развития выраженной брадикардии [2]. Показатели ПИ в контрольной группе были значимо выше во всех точках исследования, так как для снижения ИК в этой группе мы увеличивали концентрацию ингаляционного анестетика и дополнительно вводили фентанил (табл. 1), что приводило к увеличению периферического кровотока. Ранее нами показано, что ПИ >10% связан с повышенной кровоточивостью тканей во время ЭРСХ вмешательств [1]. Относительно низкие показатели ПИ в группе Э по сравнению с группой М, вероятнее всего, также связаны с меньшей потребностью в наркотических анальгетиках. Снижение ИК в группах М и Э достигали снижением ЧСС без выраженного снижения САД. При оценке факторов, которые могут влиять на развитие кровотечения, в прогностической модели мы выяснили, что применение БАБ в группах М и Э приводит к уменьшению ИК во всех точках исследования, но наиболее значимо на 30-й мин операции (табл. 2). При увеличении ЧСС и АД<sub>систо</sub> прогнозируется повышение ИК на 10-й и 60-й мин операции, что связано с повышением перфузии периферических тканей и соответствует исследованиям других авторов [8, 13, 14, 15]. В прогностической модели на 30-й мин операции ЧСС потеряла значимое влияние на ИК, вероятнее всего, это

связано со стабилизацией гемодинамических показателей во всех группах исследования.

#### Выводы.

1. Интраоперационное применение β-адреноблокаторов, кроме снижения ЧСС, приводит к умеренному снижению среднего артериального давления и уменьшению интраоперационной кровоточивости при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах в условиях общей анестезии.

2. Метопролол и эсмолол обладают одинаковой эффективностью для снижения интенсивности кровотечения при ЭРСХ вмешательствах.

Применение эсмолола вызывает более выраженное снижение ЧСС и САД по сравнению с метопрололом.

#### Литература

1. Влияние способа поддержания проходимости дыхательных путей при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах на кровоточивость в области операционного поля / В.Е. Павлов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. No. 20(2). С. 32-39.

Influence of the method of maintaining airway patency during endoscopic rhinosinus surgery interventions on bleeding in the area of the surgical field / V.E. Pavlov [et al.] // Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2022. No. 20(2). P. 32-39.

2. Инструкция эсмолол [Электронный ресурс] // Видал: сайт. – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1531?ysclid=l6xz0yipu1134619176>.

Esmolol instructions. [Electronic resource] // Vidal: web-site. – Mode of access: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1531?ysclid=l6xz0yipu1134619176>.

3. Павлов В.Е., Корячкин В.А., Карпищенко С.А. Поддержание проходимости дыхательных путей при эндоскопических эндоназальных вмешательствах у геронтологических больных // Успехи геронтологии. 2021. № 34(2). С. 264-271. doi: 10.34922/AE.2021.34.2.012.

Pavlov V.E., Koryachkin V.A., Karpishchenko S.A. Maintenance of airway patency during endoscopic endonasal interventions in geriatric patients // Advances in Gerontology. 2021. No. 34(2). P. 264-271.

4. Павлов В.Е., Полушин Ю.С., Колотилов Л.В. Анестезиологические возможности контроля интраоперационного кровотечения при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. № 19(1). С. 75-81. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-75-81.

Pavlov V.E., Polushin Yu.S., Kolotilov L.V. Anesthetic possibilities of intraoperative bleeding control during endoscopic rhinosinus surgery // Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2022. No. 19(1). P. 75-81. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-75-81.

5. Perioperative ведение пациентов с артериальной гипертензией. Методические рекомендации / И.Б. Заболотских [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020. № 2. С. 7-33. doi: 10.21320/1818-474X-2020-2-7-33.

Perioperative management of patients with arterial hypertension. Guidelines / I.B. Zabolotskikh [et al.] // Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Soltanova. 2020. No.2. P. 7-33. doi: 10.21320/1818-474X-2020-2-7-33.

6. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. М., 2011. 28 с.

Prediction and prevention of cardiac complications of non-cardiac surgical interventions. National recommendations. – М., 2011. – 28 p.

7. Тактика эндоскопического эндоназального оперативного лечения при патологии фронтального синуса / С.А. Карпищенко [и др.] // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2018. No. 24(3). С. 96-100.

Tactics of endoscopic endonasal surgical treatment in the pathology of the frontal sinus / S.A. Karpishchenko [et al.] // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2018. No. 24(3). С. 96-100.

8. Amorocho M.C., Fat I. Anesthetic Techniques in Endoscopic Sinus and Skull Base Surgery // Otolaryngol Clin North Am. 2016. Vol. 49(3). P. 531-547. doi: 10.1016/j.otc.2016.03.004.

9. Blood Loss and Visibility with Esmolol vs Labetalol in Endoscopic Sinus Surgery: A Randomized Clinical Trial / P.F. Lavere [et al.] // Clin Med Insights Ear Nose Throat. 2019. Vol. 12. P. 1179550619847992. doi: 10.1177/1179550619847992.

10. Boezaart A.P. Van der Merwe J, Coetzee A. Comparison of sodium nitroprusside- and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery // Can J Anaesth. 1995. Vol. 42(5). P. 373-376. doi: 10.1007/BF03015479.

11. Effects of three different types of anaesthesia on perioperative bleeding control in functional endoscopic sinus surgery / J. Miłorński [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013. Vol. 270(7). P. 2045-2050. doi: 10.1007/s00405-012-2311-1.

12. Geriatric Sinus Surgery: A Review of Demographic Variables, Surgical Success and Complications in Elderly Surgical Patients / S.N. Helman [et al.] // Allergy Rhinol (Providence). 2021. Vol. 12. P. 21526567211010736. doi: 10.1177/21526567211010736.

13. Sieskiewicz A. The assessment of correlation between mean arterial pressure and intraoperative bleeding during endoscopic sinus surgery in patients with low heart rate / A. Sieskiewicz, A. Drozdowski, M. Rogowski // Otolaryngol Pol. 2010. Vol. 64(4). P. 225-228. doi: 10.1016/S0030-6657(10)70020-2.

14. The efficacy of esmolol, remifentanyl and nitroglycerin in controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery / A. Alkan [et al.] // Braz J Otorhinolaryngol. 2021. Vol. 87(3). P. 255-259. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.08.008.

15. The role of intraoperative stroke volume variation on bleeding during functional endoscopic sinus surgery / R. Di Mauro [et al.] // Minerva Anestesiol. 2018. Vol. 84(11). P. 1246-1253. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12401-1.

В.В. Савельев, В.В. Попов, М.М. Винокуров

## ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ КАК ОДИН ИЗ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.10

УДК 616.381-002-089

Целью настоящего исследования явилась клиническая оценка диагностической ценности определения изменений жирнокислотного состава и величин поверхностного натяжения сыворотки крови у больных перитонитом в свете оценки тяжести течения инфекционно-воспалительного процесса. В ходе проведенного исследования установлено, что наиболее информативным показателем тяжести течения инфекционно-воспалительного процесса является резкое и длительное снижение в сыворотке крови больных распространенным гнойным перитонитом уровня  $\gamma$ -линоленовой, дигомо- $\gamma$ -линоленовой жирной кислоты, а также стойкое снижение значений коэффициента поверхностного натяжения (КПН). Результаты представленного нами клинического исследования позволяют рекомендовать, как метод выбора, оценивать тяжесть течения перитонита при помощи комплексной оценки изменений жирнокислотного состава и величин КПН сыворотки крови.

**Ключевые слова:** перитонит, жирные кислоты, коэффициент поверхностного натяжения.

The aim of this study was a clinical assessment of the diagnostic value of determining changes in the fatty acid composition and values of the surface tension of blood serum in patients with peritonitis in the light of assessing the severity of the course of the infectious and inflammatory process. In the course of the study, it was found that the most informative indicator of the severity of the course of an infectious-inflammatory process is a sharp and prolonged decrease in the blood serum of patients with CCP in the level of  $\gamma$ -linolenic, dihomo- $\gamma$ -linolenic fatty acids, as well as a persistent decrease in STC values. The results of the clinical study presented by us allow us to recommend, as a method of choice, to assess the severity of the course of peritonitis with the help of a comprehensive assessment of changes in the fatty acid composition and STC values of blood serum.

**Keywords:** peritonitis, fatty acids, surface tension coefficient.

**Введение.** Несмотря на длительную историю изучения перитонита, всевозможные вопросы его лечения остаются одной из наиболее сложных и до конца не решенных проблем абдоминальной хирургии. Учитывая большое количество синдромокомплексов, развивающихся в ответ на воспаление в брюшной полости, подход к лечению носит мультидисциплинарный характер и включает в себя большой комплекс мер, направленных как на устранение источника перитонита, так и коррекцию нарушений гомеостаза. Патогенез перитонита – это сложный динамичный процесс прогрессирования патофизиологических нарушений [8]. Основная роль в патогенезе этого

тяжелого осложнения отводится эндогенной интоксикации, обусловленной накоплением в организме токсинов микробного происхождения и продуктов нарушенного обмена веществ. Именно контроль над эндотоксемией часто обуславливает исход заболевания.

В последние годы в мировой медицинской науке усиливается интерес к определению физиолого-биохимического статуса человека при мониторинге патологических процессов, развивающихся в тканях, органах и органных системах [1]. Физиолого-биохимический статус определяется наличием на определенном этапе и в определенной ситуации концентрации биологически активных соединений – белков, жиров и углеводов, а также их метаболитов [4]. Кроме того, многие физиолого-биохимические процессы происходят на границе раздела фаз. Очень важной в физическом смысле особенностью структурной организацией живых систем является большое разнообразие динамически стабильных и нестабильных поверхностей раздела фаз [12].

К ним в первую очередь относятся различные мембранные образования (клеточная мембрана, лизосомальная, митохондриальная, ядерная и др.), а также поверхности сосудов, висцеральной и париетальной брюшины, плевры, альвеол, форменных элементов крови [10].

Как известно, основой эндогенной интоксикации, сопровождающей перитонит, является процесс появления в кровотоке веществ, обладающих выраженным детергентным действием [3, 9]. К таким веществам, прежде всего, относят жирные кислоты (ЖК). Известно, что ЖК, в особенности полиненасыщенные (ПНЖК), участвуют в перекисном окислении липидов в качестве субстратов [5]. В критических состояниях, к которым относится и перитонит, происходит массивный липолиз с повышением в сыворотке крови содержания свободных жирных кислот (СЖК), это приводит к дестабилизации клеточных мембран [6]. В свою очередь изменяются и поверхностные явления на границе раздела фаз, одним из физических показателей которых

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Медицинский институт: **САВЕЛЬЕВ Вячеслав Васильевич** – д.м.н., доцент, проф., vvsaveliev@mail.ru, **ВИНОКУРОВ Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой. **ПОПОВ Владимир Владимирович** – врач хирург Республиканского центра экстренной медицинской помощи, г. Якутск.



является коэффициентом поверхностного натяжения (КПН). Однако данные о роли детергентов и изменяемых в ходе инфекционно-воспалительного процесса поверхностных явлений в крови больных перитонитом противоречивы, что требует на сегодняшний день дополнительных исследований и обобщения полученных данных.

**Цель исследования** - клиническая оценка диагностической ценности определения изменений жирнокислотного состава и величин поверхностного натяжения сыворотки крови у больных перитонитом в свете оценки тяжести течения инфекционно-воспалительного процесса.

**Материал и методы исследования.** Представленный материал основан на клиническом анализе результатов лечения 50 больных с распространенным гнойным перитонитом (РГП), прошедших лечение в хирургических стационарах Республиканской больницы №2 – Центр экстренной медицинской помощи (ЦЭМП) Республики Саха (Якутия) в период с 2020 по 2023 г. Диагноз РГП установлен на основании стандартного клинического обследования. Средний возраст пациентов составил  $35,6 \pm 5,1$  года, мужчин было 29 (58,0%), женщин – 21 (42,0%). Для классификации сепсиса, в данном случае абдоминального (АС), использовали критерии, предложенные согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины ACCP/SCCM [1]. Выбор спектра определения ЖК строился с учетом их распространенности и частоты встречаемости при дестабилизации животных клеточных мембран. Гидролиз и метилирование представленных ЖК производился методом газо-жидкостной хроматографии [7]. Для получения метиловых эфиров ЖК использовали метод кислотного гидролиза Kenichi Ichihara и Yumeto Fukubayashi [11]. С этой целью 100 мл сыворотки крови помещали в герметичные контейнеры, добавляли 1 мл 2,5%-ного метанольного раствора  $H_2SO_4$  и помещали на 1 ч в термостойку при  $80^\circ C$  и 1000 об/мин. После охлаждения до комнатной температуры ( $20^\circ C$ ) к полученному раствору добавляли 1 мл 0,9%-ного NaCl. Далее метиловые эфиры ЖК экстрагировали 0,5 мл гексана. Полученную смесь помещали в шейкер на 1 мин, затем центрифугировали 1 мин при 6,5 g. Метиловые эфиры ЖК отбирали декантацией из супернатанта. Для анализа отбирали 200 мкл. Гексановый экстракт эфиров

ЖК помещали в автосамплер хроматографа «МАЭСТРО» 7820/5975, построенного на базе газового хроматографа Agilent 7820 (USA) и масс-спектрометрического детектора 5975 того же производителя. Для разделения использовали капиллярную колонку HP-INNOWax. Идентификацию метиловых эфиров ЖК проводили с использованием набора стандартов фирмы Sapelco. 37-Component FAME mix (кат. номер 18919-1MP) и применением базы данных NIST. Сбор данных осуществлялся с помощью программного обеспечения Agilent ChemStation. Концентрацию метиловых эфиров жирных кислот определяли по площади хроматографических пиков соответствующих соединений по методу внутренней нормализации. Программное обеспечение для обработки данных использовали: Xcalibur (Thermo); спектральные библиотеки: Mainlib; Microsoft Excel 2010. Для определения КПН сыворотки крови использовали статистический метод Дю-Нуи (на тензиометре Lauda TD1) [2]. Критериями включения были: наличие РГП, непосредственными причинами которого являлись воспалительно-деструктивные заболевания органов брюшной полости, наличие АС, отсутствие летального исхода в течение первых 72 ч после первичной операции, исходная тяжесть состояния по Мангеймскому перитонеальному индексу II-III степени. Критериями исключения были: острый деструктивный панкреатит с развитием перитонита, неопластические процессы брюшной полости, мезентериальный тромбоз, исходная тяжесть состояния по Мангеймскому перитонеальному индексу менее II степени, летальный исход от перитонита в течение первых 72 ч после операции, наличие свищей.

Статистическая обработка материала производилась с применением программного пакета SPSS.Statistica.v22. Для определения гипотезы и определения вида распределения значений изучаемых признаков использовали тест Шапиро-Уилка. В группах, подлежащих сравнению, определяли средние значения ( $\bar{X}$ ), среднеквадратичное отклонение ( $s$ ), доверительные интервалы и их колебание. Для исследования взаимосвязи количественных признаков использовали метод корреляционного анализа Спирмена, так как одна из переменных, КПН, не подчинялась закону нормального распределения. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** По результатам анализа профиля ЖК и оценки величины КПН сыворотки крови у больных, оперированных по поводу РГП, установлено, что у больных с тяжелым течением РГП, развитием абдоминального сепсиса, содержание мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) и ПНЖК резко снижалось. В то же время уровень ненасыщенных жирных кислот (НЖК) превышал цифры контроля и составлял в среднем  $\Sigma$ НЖК ( $77,22 \pm 1,1\%$ ). Высокий уровень НЖК был обусловлен преимущественно преобладанием стеариновой [С 18:0] ( $49,19 \pm 0,5\%$ ), пальмитиновой [С 16:0] ( $25,10 \pm 1,4\%$ ), миристиновой [С 14:0] ( $2,1 \pm 0,1\%$ ) и лауриновой [С 12:0] ( $0,83 \pm 0,2\%$ ) ЖК соответственно. Параллельное изучение изменений физико-химических свойств сыворотки крови показало, что с нарастанием тяжести состояния больных происходило снижение КПН сыворотки крови. Отмечена положительная корреляционная зависимость между уровнем значений КПН и тяжестью состояния ( $r_s = +0,75$ ) соответственно.

Проведенная оценка уровня ЖК и значений КПН у пациентов с различными вариантами абдоминального сепсиса показала, что характер сдвигов в профиле ЖК и физико-химических свойствах сыворотки крови напрямую зависел от тяжести течения заболевания и развивающихся осложнений. Так, в первые 48 ч после операции у больных с тяжелым сепсисом (ТС) и в первые 72 ч у больных с септическим шоком (СШ) и полиорганной недостаточностью (ПОН) уровень НЖК в сыворотке крови превышал контрольные цифры в несколько раз (особенно значительно у больных с СШ и ПОН) и составлял в сыворотке крови больных с ТС –  $\Sigma$ НЖК ( $78,17 \pm 1,4\%$ ), в сыворотке крови больных с ПОН –  $\Sigma$ НЖК ( $81,15 \pm 1,6\%$ ). Увеличение уровня НЖК происходило в основном за счет стеариновой [С 18:0], маргариновой [С 17:0], пальмитиновой [С 16:0], миристиновой [С 14:0] и лауриновой [С 12:0]. Наряду с повышением уровня НЖК можно было отмечать стабильно низкие цифры КПН сыворотки крови. Так, в первые 48 ч после операции у больных с ТС уровень значений КПН составлял в среднем  $41,2 \pm 1,1$  мН/м, и в первые 72 ч у больных с СШ и ПОН –  $38,1 \pm 0,8$  и  $35,4 \pm 0,7$  мН/м соответственно. Динамика содержания ЖК и уровень КПН представлены в таблице.

При наблюдении за уровнем НЖК в послеоперационном периоде необходимо отметить, что во многом он за-

висел от эффективности комплексных лечебных мероприятий. Так, при благоприятном течении послеоперационного периода (отсутствие вялотекущего процесса, осложнений со стороны операционной раны или брюшной полости) наблюдалось постепенное снижение уровня НЖК в сыворотке крови и, напротив, повышение уровня МНЖК и ПНЖК. В тех случаях, когда уровень МНЖК и ПНЖК оставался низким длительное время (более 72 ч), это всегда свидетельствовало о неблагоприятном течении инфекционно-воспалительного процесса. Часто в этом случае наблюдалось прогрессирование перитонита или развитие тяжелых осложнений с органной декомпенсацией. Аналогичным образом наблюдались изменения в физико-химических свойствах сыворотки крови больных РГП. При благоприятном течении заболевания значения КПН сыворотки крови постепенно приближались к контрольным цифрам. В случаях осложненного течения, после некоторых колебаний значений, имевшая прогрессивная тенденция к снижению КПН сыворотки крови. При рассмотрении концентраций некоторых ПНЖК установлено, что уровень  $\omega$ 3-ПНЖК, таких как цис-5,8,11,14,17-эйкозапентаеновой [С 20:5 $\Delta$ 5,8,11,14,17] и цис-11,14,17-эйкозатриеновой [С 22:3 $\Delta$ 11,14,17], снижался быстрее и более значительно, чем другие в случае неблагоприятного течения заболевания. Их концен-

трации были практически «следовыми» - 0,0002 $\pm$ 0,1 и 0,007 $\pm$ 0,2% соответственно. В то же самое время можно было отмечать повышение  $\omega$ 6-ПНЖК, в основном за счет арахидоновой [С 20:4 $\Delta$ 5,8,11,14], в сравнении с другими  $\omega$ 6-ПНЖК и контрольными значениями у больных гнойным перитонитом.

Таким образом, суммарный уровень  $\omega$ 6-ПНЖК был повышен при РГП с более тяжелым течением (СШ и ПОН). Значительное снижение коэффициента  $\omega$ 3-ПНЖК/ $\omega$ 6-ПНЖК, в основном за счет цис-5,8,11,14,17-эйкозапентаеновой [С 20:5 $\Delta$ 5,8,11,14,17] и цис-11,14,17-эйкозатриеновой [С 22:3 $\Delta$ 11,14,17] ЖК, наблюдалось в течение всего периода, когда присутствовали явления АС. Так, соотношение коэффициента  $\omega$ 3-ПНЖК/ $\omega$ 6-ПНЖК достоверно снижалось у больных с тяжелым течением АС. При ТС - более чем в 3 раза ( $p < 0,05$ ), при СШ и ПОН - более чем в 7 раз ( $p < 0,05$ ). Приведенные нами данные свидетельствуют, что у больных с более тяжелым течением заболевания отмечаются более выраженные нарушения жирнокислотного состава сыворотки крови, преимущественно за счет  $\omega$ 3 и  $\omega$ 6. При этом наблюдается увеличение коэффициента НЖК/МНЖК, максимально выраженное в течение первых 72 ч после операции. Подобные изменения, по-видимому, связаны с мобилизацией МНЖК, которые окисляются первыми.

Подводя итоги анализа профиля ЖК при РГП, хотелось бы остановиться на некоторых особенностях в поведении ПНЖК на отдельных этапах лечения. При анализе концентраций  $\omega$ 6-ПНЖК мы столкнулись с необычным поведением некоторых из них. Так, при поступлении и в первые 72 ч после операции уровень  $\gamma$ -линоленовой [С 18:3 $\Delta$ 6,9,12], дигомо- $\gamma$ -линоленовой [С 20:3 $\Delta$ 8,11,14] ЖК у больных с ТС и СШ был предельно низким, а при ПОН упомянутые кислоты присутствовали уже в виде «следовых» концентраций. В случае благоприятного течения заболевания на 7-е-10-е сут от момента операции уровень  $\gamma$ -линоленовой [С 18:3 $\Delta$ 6,9,12], дигомо- $\gamma$ -линоленовой [С 20:3 $\Delta$ 8,11,14] ЖК повышался и уже составлял в среднем 0,5 мкг/мл и 1,7 мкг/мл соответственно. Данной закономерности не наблюдалось в поведении других ЖК, в частности НЖК, МНЖК и ПНЖК. По нашему мнению, данные изменения, по-видимому, связаны с особенностями биосинтеза непредельных ЖК. Кроме того, из литературных источников [6] нам известно, что  $\gamma$ -линоленовая [С 18:3 $\Delta$ 6,9,12], дигомо- $\gamma$ -линоленовая [С 20:3 $\Delta$ 8,11,14] ЖК в организме человека образуются из линолевой [С 18:2 $\Delta$ 9,12] кислоты, которая относится к  $\omega$ 6-ПНЖК. Этот процесс превращения нуждается в ферменте дельта-6-десатураза (Д-6-Д), зачастую активность которой подавляется избыточным содержанием в крови

#### Содержание жирных кислот и уровень КПН в сыворотке крови у больных распространенным гнойным перитонитом (% от суммы жирных кислот $M \pm s$ )

Метиловый эфир ЖК и физико-химический показатель	ССВР-3,4	ТС	СШ	ПОН	Контроль
Линоленовая, [С18:3 $\Delta$ 9,12,15]	0,21 $\pm$ 0,03*	0,05 $\pm$ 0,1*	0,04 $\pm$ 0,1*	0,01 $\pm$ 0,01*	0,27 $\pm$ 0,02
цис-5,8,11,14,17-Эйкозапентаеновая, [С20:5 $\Delta$ 5,8,11,14,17]	0,002 $\pm$ 0,1*	0,001 $\pm$ 0,5*	0,0009 $\pm$ 0,5*	0,0004 $\pm$ 0,5*	0,032 $\pm$ 0,5
цис-11-14-17-Эйкозатриеновая, [С22:3 $\Delta$ 11,14,17]	0,01 $\pm$ 0,5**	0,001 $\pm$ 0,5**	0,009 $\pm$ 0,01**	0,008 $\pm$ 0,05**	0,03 $\pm$ 0,1
$\gamma$ -Линоленовая, [С18:3 $\Delta$ 6,9,12]	0,001 $\pm$ 0,07*	0,00096 $\pm$ 0,15*	0,00089 $\pm$ 0,15*	0,00037 $\pm$ 0,07*	0,13 $\pm$ 0,01
Линолевая, [С18:2 $\Delta$ 9,12]	10,33 $\pm$ 0,01**	9,15 $\pm$ 0,01**	7,05 $\pm$ 0,01**	5,75 $\pm$ 0,04**	16,11 $\pm$ 0,05
Арахидоновая, [С20:4 $\Delta$ 5,8,11,14]	8,22 $\pm$ 0,7**	10,33 $\pm$ 0,3**	12,44 $\pm$ 0,3**	15,66 $\pm$ 0,5**	3,82 $\pm$ 0,04
цис-8,11,14-Эйкозатриеновая, [С23:3 $\Delta$ 8,11,14] Дигомо- $\gamma$ -линоленовая	1,55 $\pm$ 0,1**	2,00 $\pm$ 0,1**	2,21 $\pm$ 0,1**	3,59 $\pm$ 0,6**	0,94 $\pm$ 0,1
цис-13-16-Докозодиеновая, [С22:2 $\Delta$ 13,16]	0,0019 $\pm$ 0,05*	0,0016 $\pm$ 0,07*	0,0015 $\pm$ 0,07*	0,0011 $\pm$ 0,01*	0,02 $\pm$ 0,03
цис-11-14-Эйкозодиеновая [С20:2 $\Delta$ 11,14]	0,009 $\pm$ 0,03*	0,013 $\pm$ 0,03*	0,015 $\pm$ 0,03*	0,019 $\pm$ 0,01*	0,006 $\pm$ 0,02
$\Sigma\omega$ 3-ПНЖК	0,22 $\pm$ 1,1*	0,04 $\pm$ 0,1*	0,03 $\pm$ 0,1*	0,01 $\pm$ 0,9*	0,62 $\pm$ 0,01
$\Sigma\omega$ 6-ПНЖК	21,11 $\pm$ 0,02*	22,71 $\pm$ 0,05*	24,70 $\pm$ 0,05*	25,02 $\pm$ 0,01*	21,02 $\pm$ 0,02
$\Sigma\omega$ 3-ПНЖК/ $\Sigma\omega$ 6- ПНЖК, ед.	0,01 $\pm$ 0,03*	0,003 $\pm$ 0,01*	0,001 $\pm$ 0,01*	0,0004 $\pm$ 0,06*	0,03 $\pm$ 0,01
$\Sigma$ НЖК	75,56 $\pm$ 1,8*	75,17 $\pm$ 1,4*	73,17 $\pm$ 1,4*	72,94 $\pm$ 1,1*	76,10 $\pm$ 1,0
$\Sigma$ МНЖК	1,11 $\pm$ 0,03*	0,08 $\pm$ 0,04*	0,05 $\pm$ 0,04**	0,03 $\pm$ 0,01*	2,26 $\pm$ 0,01
КПН (мН/м)	43 $\pm$ 1,8*	41,2 $\pm$ 1,1*	38,1 $\pm$ 0,8*	35,4 $\pm$ 0,7*	46,0 $\pm$ 0,9

Примечание. Показатель достоверно отличается от контроля \* ( $p < 0,05$ ), \*\* ( $p < 0,01$ ).

большого числа недоокисленных продуктов метаболизма, а также элементов жизнедеятельности микроорганизмов и их токсинов. Кроме того, частым неблагоприятным признаком компенсационных процессов при РГП является стойкое повышение в крови уровня глюкозы и снижение уровня инсулина в крови. Имеются данные [9], что избыточное содержание в крови глюкозы блокирует активность фермента Д-6-Д с последующим критическим снижением уровня  $\gamma$ -линоленовой [С 18:3 $\Delta$ 6,9,12] и дигомо- $\gamma$ -линоленовой [С 20:3 $\Delta$ 8,11,14] ЖК. Также необходимо учесть, что  $\gamma$ -линоленовая [С 18:3 $\Delta$ 6,9,12] и дигомо- $\gamma$ -линоленовая [С 20:3 $\Delta$ 8,11,14] ЖК участвуют в синтезе эйкозаноидов (простагландинов) [10]. Простагландины локализуются практически во всех тканях и органах и являются липидными медиаторами. Простагландины синтезируются из НЖК и обладают разноплановым действием, зачастую прямо противоположным. По ходу превращения линолевой кислоты [С 18:2 $\Delta$ 9,12] в арахидоновую [С 20:4 $\Delta$ 5,8,11,14] в каскаде образования простагландинов имеются две ступени. Первая, в данном случае ключевая, осуществляется с помощью фермента Д-6-Д. Вторая - при помощи фермента дельта-5-десатуразы (Д-5-Д). При повышении уровня в крови недоокисленных продуктов метаболизма, а также микробных токсинов, происходит угнетение фермента Д-6-Д, в результате нарушается синтез в каскаде  $\gamma$ -линоленовая  $\rightarrow$  дигомо- $\gamma$ -линоленовая НЖК  $\rightarrow$  противовоспалительные простагландины (PG1). В то же самое время происходит активация фермента Д-5-Д, что приводит к образованию провоспалительных простагландинов (PG2).

**Выводы.** Наши наблюдения наглядно показали: 1. Суммарный уровень ЖК при РГП был повышен в 5-7 раз относительно контроля ( $p < 0,05$ ). При этом коэффициент соотношения  $\Sigma\omega 3$ -ПНЖК/ $\omega 6$ -ПНЖК достоверно был снижен у больных с ТС в 2 раза

( $p < 0,05$ ), а при СШ и ПОН более чем в 7 раз ( $p < 0,05$ ). 2. У пациентов с осложненным течением заболевания наблюдаются более выраженные изменения жирнокислотного состава сыворотки крови за счет  $\omega 3$  и  $\omega 6$  ЖК, сохраняющиеся в течение всего периода существования признаков абдоминального сепсиса. При этом коэффициент НЖК/МНЖК увеличивается по мере утяжеления течения заболевания. По-видимому, это связано с тем, что МНЖК при липолизе окисляются первыми. 3. Наиболее информативным показателем тяжести течения инфекционно-воспалительного процесса является резкое и длительное снижение в сыворотке крови больных РГП уровня  $\gamma$ -линоленовой [С 18:3 $\Delta$ 6,9,12], дигомо- $\gamma$ -линоленовой [С 20:3 $\Delta$ 8,11,14] ЖК, а также стойкое снижение значений коэффициента поверхностного натяжения.

### Литература

1. Верещагин Е.И., Ефремов А.В., Волков С.Г. Липидные метаболиты как факторы танатогенеза при гнойно-септических заболеваниях // Вестник интенсивной терапии. 2003. № 4. С. 23-26.  
Vereshchagin E.I., Efremov A.V., Volkov S.G. Lipid metabolites as factors of thanatogenesis in purulent-septic diseases // Bulletin of intensive therapy. 2003. № 4. P. 23-26.
2. Волобуев В.С., Богатин А.С. Определение коэффициента поверхностного натяжения жидкостей методом отрыва кольца // Юный ученый. 2015. №2. С. 102-104.  
Volobuev V.S., Bogatin A.S. Determination of the coefficient of surface tension of liquids by the method of tearing off the ring // Young scientist. 2015. № 2. P. 102-104.
3. Гельфанд Б.Р. Сепсис: современное состояние проблемы // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. № 3. С. 69-70.  
Gelfand B.R. Sepsis: current state of the problem // Infections and antimicrobial therapy. 2001. № 3. P. 69-70.
4. Зайцев С.Ю. Метод межфазной тензиометрии для сравнительного анализа модельных систем и крови как важнейшей биологической жидкости // Вестник Московского университета. 2016. № 3. С. 198-202.  
Zaitsev S.Y. Method of interfacial tensiometry for comparative analysis of model systems and blood as the most important biological fluid. Bulletin of Moscow University. 2016. № 3. P. 198-202.

tin of Moscow University. 2016. № 3. P. 198-202.

5. Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Изменение показателей свободно-радикального статуса, антиоксидантной защиты и морфологические изменения эритроцитов периферической крови беременных первого триместра с цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. № 68. С. 57-62.

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. Changes in free-radical status, antioxidant protection and morphological changes in peripheral blood erythrocytes of pregnant women of the first trimester with cytomegalovirus infection // Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2018. № 68. P. 57-62.

6. Назаров П.Е., Мягкова Г.И., Гроза Н.В. Полиненасыщенные жирные кислоты как универсальные эндогенные биорегуляторы // Вестник МИТХТ. 2009. № 5. С. 3-19.

Nazarov P.E., Myagkova G.I., Groza N.V. Polyunsaturated fatty acids as universal endogenous bioregulators // Vestnik MITHT. 2009. № 5. P. 3-19.

7. Прокопенко В.Ф., Покрасен Н.М. Определение высших жирных кислот сыворотки крови методом газо-жидкостной хроматографии с применением диазометана для их метилирования // Лабораторное дело. 1975. № 2. С. 90-92.

Prokopenko V.F., Pokrasen N.M. Determination of higher fatty acids in blood serum by gas-liquid chromatography using diazomethane for their methylation // Laboratory business. 1975. № 2. P. 90-92.

8. Сараев А.Р., Назаров Ш.К. Патогенез и классификация распространенного перитонита // Хирургия. 2019. № 12. С. 106-110.

Saraev A.R., Nazarov Sh.K. Pathogenesis and classification of widespread peritonitis // Surgery. 2019. № 12. P. 106-110.

9. Титов В.Н., Лисицин Д.М. Иные представления об образовании кетоновых тел, кинетике  $\beta$ -окисления жирных кислот в патогенезе кетоацидоза // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 3. С. 3-9.

Titov V.N., Lisitsin D.M. Other ideas about the formation of ketone bodies, the kinetics of  $\beta$ -oxidation of fatty acids in the pathogenesis of ketoacidosis // Clinical laboratory diagnostics. 2005. № 3. P. 3-9.

10. Agatha G. Fatty acid compositions of lymphocyte membrane phospholipids in children with acute leukemia // Cancer Lett. 2001. Vol. 173 (2). P. 139-144. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00674-7

11. Ichihara K. Preparation of fatty acid methyl esters for gas-liquid chromatography // J. Lipid Res. 2010. Vol. 51 (3). P. 635-640. doi: 10.1194/jlr.D001065

12. Kratochvil A. Correlation between the blood surface tension and the activity of some enzymes // Physiol. Res. 2001. Vol. 50 (4). P. 433-437.

А.Я. Ильканич, Ю.С. Воронин, Ф.Ш. Алиев

## ТРАНСАНАЛЬНАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.11

УДК 616-089.873

На основании ретроспективного анализа результатов лечения пациентов колопроктологического отделения Сургутской окружной клинической больницы за период с 2018 по 2021 г. проведена оценка эффективности трансанальной эндоскопической резекции новообразований прямой кишки. В ходе исследования установлено, что методика трансанальной резекции крупных ворсин прямой кишки обладает рядом преимуществ в сравнении с традиционными подходами: сохранением функции замыкательного аппарата прямой кишки, небольшим количеством послеоперационных осложнений и сохранением качества жизни пациента на высоком уровне. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности применения методики трансанальной эндоскопической операции (ТЭО) у пациентов со злокачественными опухолями прямой кишки. ТЭО обеспечила радикальность удаления образований в TisN0M0 и T1N0M0 стадиях при минимальной инвазивности процедуры и отсутствии ранних признаков рецидивирования заболевания.

**Ключевые слова:** прямая кишка, доброкачественные опухоли, трансанальная эндоскопическая резекция, рак прямой кишки.

Based on a retrospective analysis of the treatment results of 23 patients of the coloproctology department of the Surgut District Clinical Hospital for the period from 2018 to 2021, the effectiveness of transanal endoscopic resection of rectal benign tumors was evaluated. The study found that the technique of transanal resection of large tumors of the rectum has a number of advantages in comparison with traditional approaches: preservation of the function of the rectal closure apparatus, a small number of postoperative complications and preservation of the patient's quality of life at a high level. The results of the study indicate the effectiveness of using the technique of transanal endoscopic surgery in patients with malignant rectal tumors. The feasibility study ensured the radical removal of the formations of the TisN0M0 and T1N0M0 stage with minimal invasiveness of the procedure and the absence of early signs of recurrence of the disease.

**Keywords:** rectum, benign tumors, transanal endoscopic resection, rectal cancer.

В последние десятилетия отмечается рост числа новообразований пищеварительного тракта и, в частности, толстой кишки. Доля таковых при проведении скрининговых исследований может достигать 32%. Особенно важным является тот факт, что в восточноевропейских странах доля злокачественных новообразований составляет не менее 11,5% и занимает 42,6% среди новообразований кишечника [1-5]. Социальная значимость проблемы диагностики и лечения новообразований пищеварительного тракта заключается в том, что ежегодно отмечается рост числа новообразований толстой кишки в возрастной группе лиц моложе 55 лет [1]. При этом худший прогноз ассоциируется с новообразованиями прямой кишки [5].

Проведение биопсии ворсинчатых новообразований прямой кишки позволяет выявлять в них злокаче-

ственный рост у 45% обследованных [1-13]. Поэтому планирование хирургического вмешательства должно учитывать возможность одномоментного получения полнослойного фрагмента стенки прямой кишки для получения достоверного морфологического анализа или возможность выполнения радикального хирургического вмешательства.

Удаление крупных ворсинчатых новообразований с применением традиционной эндоскопической техники в ряде случаев невозможно. Для хирургического лечения новообразований прямой кишки, помимо прочих, с успехом применялись методики Mason (иссечение новообразования трансфинктерно) или Kraske (транскоцигеально) [11]. Это сопровождалось высоким уровнем осложнений – синдромом хронических тазовых болей после кокцигэктомии, формированием свищей и анальной инконтиненции [5, 11]. Радикальными методами лечения образований прямой кишки традиционно считаются различные резекционные технологии. Эти вмешательства сопряжены с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений, повреждением сфинктерного аппарата, а также часто требуют наложения постоянной или перманентной кишечной стомы. Это приводит к нарушению трудовой и социальной адаптации пациента и иногда инвалидности [1, 3-5].

В клиническую практику российских хирургов в последние десятилетия внедрена методика трансанальной эндоскопической микрохирургии (transanal endoscopic microsurgery, TEM, ТЭО). Она была предложена немецким хирургом G. Buess в 1983 г. для удаления эпителиальных новообразований прямой кишки [6, 7]. На сегодняшний день методика ТЭО в лечении крупных ворсинчатых полипов и ранних неинвазивных форм рака прямой кишки демонстрирует хорошие результаты благодаря развитию и совершенствованию хирургического инструментария и разработке стандартизованного подхода к её выполнению [1-13]. Тем не менее, частота осложнений, связанных с проведением трансанального эндоскопического вмешательства, по данным крупных многоцентровых исследований, составляет от 1,7 до 21,9% [1-4, 9, 11, 13].

В связи с этим изучение эффективности трансанальной эндоскопической резекции новообразований прямой кишки является актуальной темой научного исследования. **Цель** исследования: оценка эффективности трансанальной эндоскопической резекции новообразований прямой кишки.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 23 пациентов колопроктологического отделения Сургутской окружной клинической больницы за период с 2018 по 2021 г. Критериями

**ИЛЬКАНИЧ Андрей Яношевич** – д.м.н., проф. Сургутского гос. университета, зав. отд. Сургутской окружной клинической больницы, ORCID: 0000-0003-2293-136X, ailkanich@yandex.ru; **АЛИЕВ Фуад Шамильевич** – д.м.н., зав. кафедрой Тюменской гос. мед. академии, ORCID: 0000-0002-3496-3740, Alifuad@yandex.ru; **ВОРОНИН Юрий Сергеевич** – к.м.н., врач колопроктолог Сургутской окружной клинической больницы, ORCID: 0000-0003-1948-5506, ysvoronin2402@gmail.com.

включения в исследование было наличие новообразования в прямой кишке на расстоянии до 20 см от зубчатой линии, с размером более 20 мм, широким основанием или стелющийся тип новообразования (Isp, Is, IIa типы по классификации S.Kudo). В анализируемой группе 13 (56,5%) лиц мужского пола и 10 (43,5%) женщин. Средний возраст пациентов исследуемой группы составил  $58,4 \pm 5,6$  года.

Перед госпитализацией всем пациентам проводилось обследование, включавшее в себя опрос, физикальное обследование, анализ клинических и биохимических показателей. В перечень инструментальных исследований были включены видеокOLONOSКОПИЯ с обязательной биопсией новообразования, оценкой его расположения и размеров, а также магнитно-резонансная томография органов малого таза для исключения инвазивного роста.

Перед операцией у всех пациентов проводилась оценка общего состояния согласно индексу коморбидности Charlson с поправкой Deуо [8]. Средний индекс в группе обследованных составил 4 (3;6).

По данным предоперационного патогистологического исследования, тубуловорсинчатые аденомы с интраэпителиальной неоплазией (ИЭН) низкой степени выявлены у 8 (34,8%) пациентов, с ИЭН умеренной степени – у 10 (43,5%) чел., ИЭН высокой степени – у 5 (21,7%) больных (табл.1).

В исследуемой группе новообразования, находящиеся на расстоянии до 8 см от зубчатой линии, выявлены у 12 (43,5%) пациентов, от 9 до 15 см – у 9 (39,1%) больных. Образования проксимальнее 15 см от зубчатой линии выявлены у 2 (8,7%) чел.

Локализация новообразования на задней стенке прямой кишки наблюдалась у 14 (60,8%) больных, на передней – у 7 (30,4%) пациентов, на боковых – у 2 (8,7%) чел.

Антибиотикопрофилактика проводилась всем пациентам в соответствии с результатами мониторинга

чувствительности нозокомиальной флоры. Она осуществлялась путём внутривенного введения полусинтетических антибиотиков широкого спектра действия группы ингибиторзащищенных пенициллинов – ампициллин + сульбактам в дозировке 1,5 г либо амоксициллин + клавулановая кислота в дозировке 1,2 г. Всем пациентам препарат вводился внутривенно однократно за 30 мин до начала операции.

На сегодняшний день среди специалистов, выполняющих трансанальные операции, нет единого мнения о подготовке кишечника к операции [10]. Однако, по данным M Sailer et al., фосфатные клизмы улучшают визуализацию и способствуют потенциальному уменьшению риска инфекции в области хирургического вмешательства [12]. В описываемой группе подготовка производилась накануне операции по одноэтапной схеме с использованием препаратов полиэтиленгликоля (макрогол). Интраоперационно такая подготовка кишечника к оперативному вмешательству нами оценена как удовлетворительная.

Техника проведения трансанальной эндоскопической операции описана профессором G. Buess в 1983 г. и со временем подвергалась пересмотру с целью повышения своей эффективности, а также модернизации оборудования для её проведения.

Перед введением ректоскопа пациенту проводилась пальцевая дивульсия ануса. Следующим этапом было введение операционного ректоскопа с obturatorом с учётом расстояния до дистального края образования. После визуализации с целью разметки послеоперационного поля использовался игольчатый монополярный электрод, при этом расстояние между образованием и краем резекции составляло не менее 10 мм. Полнослойная резекция образования производилась с помощью энергосистемы Harmonic, дополнительный гемостаз осуществлялся с помощью монополярного электрода. После извлечения препарата производилось ушивание после-

операционной раны рассасывающимся монофиламентным материалом. В иностранной литературе имеются публикации об отсутствии необходимости ушивания послеоперационных ран, занимающих менее 30% площади просвета кишки. Однако это влечёт увеличение риска кровотечения в раннем послеоперационном периоде, и данная методика не применялась нами в ходе исследования.

Всем 23 (100,0%) пациентам было выполнено трансанальное эндоскопическое удаление опухоли. Положение пациента на операционном столе определялось локализацией новообразования. При расположении его на задней полуокружности 14 (60,8%) чел. оперированы в положении для камнесечения, при расположении на передней полуокружности в положении на животе – 7 (30,4%) пациентов, при боковом расположении образования на левом боку – 2 (8,7%) больных.

В качестве анестезиологического пособия эпидуральная анестезия была применена у 19 (82,6%) пациентов, эндотрахеальный наркоз – у 4 (17,4%). Среднее время операции составило 65 (40;100) мин. В послеоперационном периоде пребывания в отделении анестезиологии и реанимации пациентам не потребовалось. Поэтому после стабилизации витальных функций пациенты переводились в колопроктологическое отделение.

Ведение пациентов в послеоперационном периоде проводилось согласно разработанному протоколу ведения пациентов после вмешательств на ободочной и прямой кишке. Данный протокол включал в себя, помимо антибиотикопрофилактики и профилактики тромбоэмболических осложнений, отказ от длительного использования мочевого катетера, раннюю активизацию пациентов и начало приёма пищи per os в первые сутки после вмешательства.

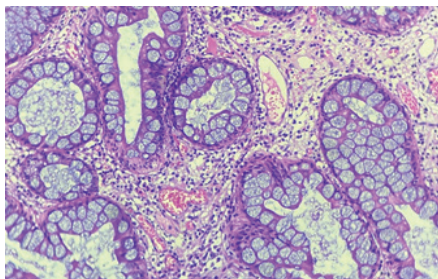
Морфологическое исследование операционного материала производилось после нарезки на санном микротоме для парафиновых срезов, срезы были толщиной 4–5 мкм. Окраску препаратов проводили гематоксилин – эозином. Микроскопию гистологических препаратов осуществляли при 10-, 20-, 40-кратном увеличении с помощью светового микроскопа «Zeiss Primo Star».

Для оценки результативности трансанальной эндоскопической операции проведен анализ течения раннего послеоперационного периода, степень

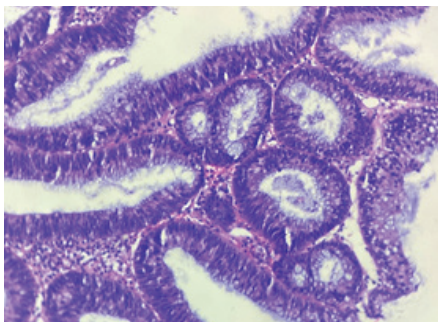
Таблица 1

Результаты предоперационного патогистологического исследования (n=23)

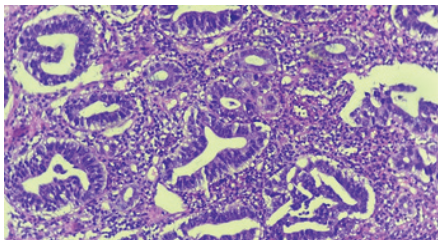
Тип морфологического строения	Абс., чел.	%
Тубуло-ворсинчатая аденома с ИЭН низкой степени	8	34,8
Тубуло-ворсинчатая аденома с ИЭН умеренной степени	10	43,5
Тубуло-ворсинчатая аденома с ИЭН высокой степени	5	21,7
Всего	23	100,0



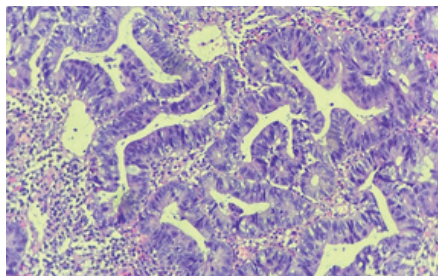
**Рис. 1.** Пациент Ш., 59 лет. Тубуло-ворсинчатая аденома толстой кишки с интраэпителиальной неоплазией низкой (low-grade) степени. Окраска: гематоксилин-эозин. Х40



**Рис. 2.** Пациентка Н., 66 лет. Тубуло-ворсинчатая аденома толстой кишки с интраэпителиальной неоплазией умеренной степени. Окраска: гематоксилин-эозин. Х40



**Рис. 3.** Пациент Н., 62 года. Тубуло-ворсинчатая аденома толстой кишки с интраэпителиальной неоплазией высокой (high-grade) степени. Окраска: гематоксилин-эозин. Х40



**Рис. 4.** Пациент Н., 67 лет. Фрагменты тубуло-ворсинчатой аденомы толстой кишки с морфологическими показателями распространенной glandулярной интраэпителиальной неоплазии высокой степени (дисплазия тяжелой степени, Cancer in situ) в нескольких участках мелкие фокусы интрамукозальной аденокарциномы. Окраска: гематоксилин-эозин. Х40

радикальности хирургического вмешательства. Описательная статистическая обработка полученных результатов выполнена стандартным пакетом статистических программ SPSS 21.0 для Windows и Microsoft Office Excel 2013.

**Результаты и обсуждение.** Появление активной перистальтики у пациентов в послеоперационном периоде отмечено в 1-е (1;2) сут, отхождение газов – на 1-е (1;2) сут, появление самостоятельного стула – на 3-й (2;4) день после операции.

В группе исследования осложнённое течение отмечено у 3 (13,0%) пациентов: 1 (4,3%) осложнение развилось в интраоперационном периоде, 2 (8,7%) случая – в послеоперационном. Интраоперационная перфорация стенки прямой кишки отмечена у 1 (4,3%) пациента с крупным ворсинчатым полипом, располагавшимся на расстоянии 15 см от зубчатой линии. Это потребовало экстренного оперативного вмешательства в объёме лапаротомии, петлевой сигмостомии.

У 1 (4,3%) больного в послеоперационном периоде развилось кровотечение из места удаления образования прямой кишки. Для купирования возникшего осложнения была назначена консервативная терапия, оперативного лечения не потребовалось. У 1 (4,3%) пациентки случалось прорезывание швов в области послеоперационной раны с ретракцией проксимального края лоскута слизистой прямой кишки и развитием тазовой флегмоны. Данное осложнение послужило поводом к вскрытию флегмоны промежностным доступом, лапаротомии и наложению петлевой сигмостомы.

Летальных исходов в группе пациентов после проведения трансанальных эндоскопических операций не отмечено. В табл. 2 представлено распределение осложнений по классификации Clavien-Dindo.

Длительность госпитализации в данной группе пациентов составила

**Таблица 2**

**Распределение осложнений ТЕО в послеоперационном периоде (n=23)**

Степень осложнения по классификации Clavien-Dindo	Абс., чел.	%
I	1	4,3
II	0	0,0
IIIa	0	0,0
IIIb	2	8,7
IVa	0	0,0
IVb	0	0,0
V	0	0,0
Всего	3	13,0

7 (6;13) койкодней, при этом при неосложнённом течении время пребывания пациентов составило 7 (6;8) сут и 11 (9;13) сут при наличии осложнений интра- и послеоперационного периода.

После выписки из стационара пациенты наблюдались у колопроктолога амбулаторного звена до получения окончательного результата патогистологического исследования удалённого образования. При проведении видеокколоноскопии в отдалённом послеоперационном периоде – спустя 6 месяцев выписки из стационара – рецидива заболевания в месте локализации удалённых неоплазий не отмечено. Спустя 12 месяцев после проведения оперативного вмешательства при выполнении амбулаторных эндоскопических исследований у 2 (8,7%) пациентов группы наблюдения выявлены и удалены при биопсии полиповидные образования размером до 5 мм. По данным патогистологического исследования удалённых неоплазий, признаки гиперпластического полипа толстой кишки обнаружены у 1 (4,3%) пациентки, признаки гранулёзного воспаления и фиброза – у 1 (4,3%) больного.

**Таблица 3**

**Результаты окончательного патогистологического исследования (n=23)**

Тип морфологического строения	Абс., чел.	%
Высокодифференцированная аденокарцинома in situ	3	13,0
Тубуло-ворсинчатая аденома с ИЭН низкой степени	5	21,7
Тубуло-ворсинчатая аденома с ИЭН умеренной степени	8	34,8
Тубуло-ворсинчатая аденома с ИЭН высокой степени	7	30,4
Всего	23	100,0

В 3 (13,0%) наблюдениях в удалённом препарате выявлены признаки высокодифференцированной аденокарциномы *in situ* и с прорастанием подслизистого слоя, что соответствует TisN0M0 и T1N0M0 стадиям по классификации TNM. При этом в краях резекции признаков злокачественного роста не выявлено. Данная группа пациентов была направлена на консультацию онколога. После обследования признаков метастазирования злокачественных образований не выявлено, и пациенты наблюдаются у онколога в III клинической группе. Спустя 3 и 6 месяцев после проведенного хирургического вмешательства рецидива заболевания не отмечено.

Распределение пациентов по гистологическому строению удалённых образований представлено в табл. 3, совпадение пред- и послеоперационных диагнозов составило 78,3%.

Методика трансанальной эндоскопической операции позволила успешно выполнить первично-радикальное вмешательство у 3 (13,0%) при начальных стадиях рака прямой кишки. При этом осложненное течение интра- и послеоперационного периода отмечено у 3 (13,0%) пациентов.

**Вывод.** Таким образом, методика трансанальной эндоскопической резекции зарекомендовала себя в клинической практике как эффективный способ лечения эпителиальных доброкачественных новообразований прямой кишки. ТЭО обладает рядом преимуществ перед традиционными открытыми оперативными вмешательствами и методами эндоскопического удаления образований прямой кишки:

сохранением функции замыкательного аппарата прямой кишки, небольшим количеством послеоперационных осложнений и обеспечением качества жизни пациента на высоком уровне.

По данным современных научных публикаций, пятилетняя выживаемость пациентов с раком прямой кишки после проведенной трансанальной эндоскопической операции составляет 90%. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности применения методики трансанальной эндоскопической операции у пациентов со злокачественными опухолями прямой кишки. ТЭО обеспечила радикальность удаления образований в TisN0M0 и T1N0M0 стадиях при минимальной инвазивности процедуры и отсутствии ранних признаков рецидивирования заболевания.

#### Литература

1. Актуальные проблемы лечения пациентов с раком дистальных отделов толстой кишки / А.А. Помазков [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2020. №3-2. 152-157.

Actual problems of treatment of distal colon cancer / Pomazkov [et al.] // Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2020. No.3-2. P. 152-157.

2. Проникновение в свободную брюшную полость при трансанальной эндоскопической резекции прямой кишки по поводу аденомы / Ю.А. Геворкян [и др.] // Южно-российский онкологический журнал. 2021. №1. 43-48.

Penetration into free abdominal cavity during transanal endoscopic rectal resection for adenoma / Gevorkyan Yu.A. [et al.] // South Russian Journal of Cancer. 2021. No.1. P. 43-49.

3. Трансанальная эндоскопическая хирургия доброкачественных и злокачественных новообразований прямой кишки / К.Н. Жандаров [и др.] // Новости хирургии. 2017. №1. 78-86.

Transanal Endoscopic Microsurgery of Benign and Malignant Rectal Tumors / K.N. Zhanda-rov [et al.] // Novosti Khirurgii. 2017. No. 25 (1). P. 78-86

4. Трансанальная эндоскопическая хирургия при опухолях прямой кишки / О.И. Кит [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. 2019. Спецвыпуск. С. 147.

Transanal endoscopic surgery in treatment of rectal tumors / O.I. Kit [et al.] // Research'n Practical Medicine Journal. 2019. P. 147.

5. Трансанальная эндоскопическая микрохирургия в лечении больных ранними формами рака прямой кишки / П.Н. Ромашенко [и др.] // Вестник хирургии. 2020. №2. С. 55-58.

TEM technique in the treatment of patients with early rectal cancer / Romaschenko P.N. [et al.] // Grekov's Bulletin of Surgery. 2020. No. 2. P.55-58.

6. Buess G., Theiss R., Hutterer F. Transanal endoscopic surgery of the rectum – testing a new method in animal experiments // Leber Magen Darm. 1983. №13. P. 73-77.

7. Buess G. Complications following transanal endoscopic microsurgery. Surg Technol Int. 1998;7:170-3.

8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83

9. Coratti F, Bisogni D, Montanelli P, Cianchi F. Transanal endoscopic operation for rectal lesion: a rapid initial experience. Minerva Chir. 2020 Jun;75(3):153-156.

10. Kähler, G., Lutz M., Transanal Endoscopic Operations Minimally Invasive Transanal Full Thickness Resection of Early Rectal Tumors // EndoPress. 2015

11. Leong KJ, Evans J, Davies MM, Scott A, Lidder P. Transanal endoscopic surgery: past, present and future. Br J Hosp Med (Lond). 2016 Jul;77(7):394-402.

12. Sailer M, Möllmann C. Indikation und Technik der transanal endoskopischen Operation [Transanal endoscopic operation: indications and technique]. Chirurg. 2012 Dec;83(12):1049-59.

13. Tsai BM, Finne CO, Nordenstam JF, Christoforidis D, Madoff RD, Mellgren A. Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations. Dis Colon Rectum. 2010 Jan;53(1):16-23.

## А.В. Максимов, П.М. Иванов, Л.Н. Афанасьева, Е.В. Тапыев РЕЗЕКЦИЯ РАКА ПОЧКИ С ТАРГЕТНОЙ БАЛЛОННОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.12

УДК 616.61-006.694

Проведена оценка содержания эндотелиального сосудистого фактора роста в тканях паренхимы почки, толще опухоли и сыворотке крови у больных почечноклеточным раком в процессе выполнения парциальной нефрэктомии с интраартериальным введением антиангиогенного препарата бевацизумаб. Установлено, что интраоперационное введение таргетного препарата в момент острой ишемии опухоли необратимо связывает выделяющийся при гипоксии фактор роста сосудов и этим препятствует неоангиогенезу в потенциальных метастатических очагах.

**Ключевые слова:** рак почки, эндотелиальный фактор роста сосудов, резекция почки.

The content of endothelial vascular growth factor in the tissues of the renal parenchyma, tumor thickness and blood serum in patients with renal cell carcinoma during partial nephrectomy with intraarterial administration of the antiangiogenic drug bevacizumab was evaluated. It was found that intraoperative administration of a targeted drug at the time of acute tumor ischemia irreversibly binds the vascular growth factor released during hypoxia and thereby prevents neoangiogenesis in potential metastatic foci.

**Keywords:** kidney cancer, vascular endothelial growth factor, kidney resection.

**Введение.** Раскрытие механизмов онкоангиогенеза привело к созданию новых подходов в терапии злокачественных новообразований. Таргетные препараты прочно вошли в рутинную практику фармакотерапии различных видов рака. Всевозможные комбинации таргетной и химиотерапии показывают неоднозначную результативность, что подвигает на поиски новых, нетривиальных решений в борьбе с онкологией. Что касается почечноклеточного рака, то тут ситуация усугубляется особенностями патогенеза рака почки. В литературе немало свидетельств агрессивного метастазирования рака почки, до 30% от числа всех впервые выявленных больных на момент установки диагноза имеют метастатические поражения той или иной степени выраженности [2, 4, 10], и, несмотря на радикальность выполненной операции, эти метастазы прогрессируют в 20-40% случаев всех операций [1, 7]. Такое агрессивное течение заболевания требует назначения системной послеоперационной терапии [3]. Кроме того, после органосохраняющей операции у трети больных может образоваться рецидив [8].

Таким образом, лечение почечноклеточного рака представляет собой сложную, до конца нерешенную проблему как хирургического лечения, так и консервативной терапии, поскольку продолжительная таргетная терапия имеет многочисленные побочные явления [9], затрагивающие самые различные органы и системы. В ряде случаев эти побочные эффекты могут привести к летальному исходу [5].

Угроза активизации метастазов рака почки или рецидива опухоли привела к изобретению нового комбинированного способа хирургического лечения злокачественных образований почечной паренхимы [6], обеспечивающего дополнительную противорецидивную и противометастатическую защиту организма при органосохраняющем хирургическом лечении рака почки. Общеизвестно, что при острой ишемии раковая опухоль выделяет специальные биологически активные вещества, способствующие росту дополнительных сосудов для улучшения кровоснабжения ишемизированной опухоли. К группе этих субстанций относится

эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), оказывающий наиболее активное воздействие на неоангиогенез. В связи с этим были синтезированы вещества, инактивирующие VEGF путем необратимого связывания с ним, и, тем самым, предотвращающие дальнейший рост опухолевых сосудов. Локальное введение в артерию, питающую сегмент почки с опухолью, таргетного ингибитора ангиогенеза в точно выбранный момент времени острой ишемии опухоли в процессе резекции образования приведет к тому, что выделяющийся фактор роста будет сразу же инактивирован необратимым связыванием с таргетным препаратом, что сведет к минимуму возможность роста патологических сосудов для рецидива опухоли или роста метастатических очагов (рис. 1).

**Материалы и методы.** Для оценки эффективности интраартериального введения таргетного препарата в момент резекции опухоли почки было произведено измерение содержания VEGF в толще опухолевой ткани, почечной паренхиме, прилежащей к опу-



Рис. 1. Схема оценки уровня эндотелиального фактора роста в эксперименте

**МАКСИМОВ Александр Васильевич** – к.м.н., зав. отд. ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1», maximov\_alex1971@mail.ru; **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., зав. кафедрой ИПОВ СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, petr\_ivanov\_38@mail.ru; **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – к.м.н., доцент ИПОВ СВФУ им. М.К. Аммосова, lenanik2007@mail.ru; **ТАПЫЕВ Евгений Викторович** – врач Медико-генетического центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1», м.н.с. науч.-иссл. лаб. СВФУ им М.К. Аммосова, t-evgeniy@list.ru.



холи, и сыворотке венозной крови, взятой из просвета почечной вены. Исследуемые образцы забирались 3-кратно в процессе люмботомной резекции почки со злокачественным образованием. В нативном состоянии перед пережатием сосудистой ножки почки забирали фрагмент опухолевой ткани размерами 5 x 5 x 5 мм, аналогичного размера участок почечной паренхимы в непосредственной близости к опухолевой ткани и аспирированную шприцом венозную кровь в объеме 3 мл из почечной вены. Сразу после забора первой партии материала на сосудистую ножку накладывали зажим, прекращая кровоток в почке. Спустя 5 мин выполняли забор второй партии лабораторного материала: аналогичные образцы из толщи опухолевой массы, из ткани почки и венозную кровь пункцией почечной вены дистальнее зажима. После завершения изъятия материала просвет почечной артерии дистальнее зажима пунктировали и в артерию вводили таргетный препарат бевацизумаб 2,5 мг, растворенный в 10 мл физраствора. Через 5 мин экспозиции окаймляющим разрезом, отступая на 5 мм от края опухоли, выполняли резекцию образования в пределах здоровой ткани. После ушивания раны паренхимы почки П- и Z-образными узловыми швами, до запуска кровотока, почечную вену повторно пунктировали и набирали в шприц 3 мл венозной крови из почки.

Полученный материал маркировали в пробирках и в нативном состоянии отправляли в специализированную лабораторию.

Вышеуказанное исследование выполнено у 8 больных с диагностированной опухолью почки стадии T1a N0 M0, у которых по результатам компьютерной томографии обнаружены злокачественные новообразования размерами 2,4–4,8 см, с признаками накопления контраста, подлежащие органосохраняющей операции. Все больные дали свое согласие на проведение научного исследования и подписали этический протокол Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова.

Гистологическое исследование операционного материала во всех резецированных образованиях обнаружило светлоклеточный вариант рака почки. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей, и все пациенты после контрольных исследований были выписаны на амбулаторное наблюдение.

Количественная оценка содержа-

ния VEGF в исследуемых образцах была выполнена способом иммуноферментного анализа, с применением диагностических реактивов HEA143Hu (Cloud-Clone Corp., USA). Стандартная пробоподготовка заключалась в сепарации материала в центрифуге с ускорением 1000G, в течение 20 мин, при температуре 4°C. Сепарированную сыворотку анализировали сразу или при необходимости сохраняли при температуре - 20 °C в течение недели.

Полученный материал перед измельчением в гомогенизаторе промывался охлажденным фосфатно-солевым буфером согласно инструкции (Invitrogen, USA) и смешивался с лизис-буфером IS007 (Cloud-Clone Corp., USA). Полученную суспензию гомогенизировали на льду с помощью ультразвука Qsonica Q125 (Qsonica, USA) с параметрами длительности импульса 5 мин, амплитудой 50% и перерывом 5 мин 2-кратно. Гомогенизат разделяли в центрифуге с ускорением 1000 G, в течение 5 мин, при температуре не более 4 °C. Супернатант после пробоподготовки подвергался иммуноферментному анализу немедленно или отсроченно, с условиями хранения при температуре -20°C не более 7 дней. Полученные иммуноферментным анализом результаты регистрировались планшетным фотометром SLT Spectra II (Tecan, USA) согласно инструкции, с обработкой данных программным комплексом MultiCalc (Wallac, Finland).

Анализ полученных данных выполнен при помощи программ статистических пакетов SPSS (Windows версия 7.5.2). Статистическая значимость различий между количественными показателями оценена по критерию Стьюдента  $t$  для нормально распределенных величин. Различия признавали значимыми при  $p < 0,03$ .

**Результаты и обсуждение.** Гистологическое заключение всех оперированных опухолей показало наличие светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака.

Полученная концентрация сосудистого фактора роста в процессе экспериментальной работы представлена в таблице и динамика его изменений отражена на рис. 2. В первоначальной точке, без всякого влияния на орган с опухолью, уровни ростового фактора в опухоли, перитуморозной почечной паренхиме и венозной крови находятся на одном уровне (15,4-18,03 пг/мл). Как было указано выше, острая ишемия раковой опухоли приводит к резкой гиперпродукции VEGF онкоцитами в состоянии гипоксии: в самой опухоли отмечается повышение на 182,08%, в ткани паренхимы, прилежащей к новообразованию – на 66,97% и в венозной крови – на 255,35%. Столь неравномерное повышение эндотелиального фактора роста сосудов связано с особенностью перераспределения продуцируемого вещества в условиях прекращения кровотока – наиболее

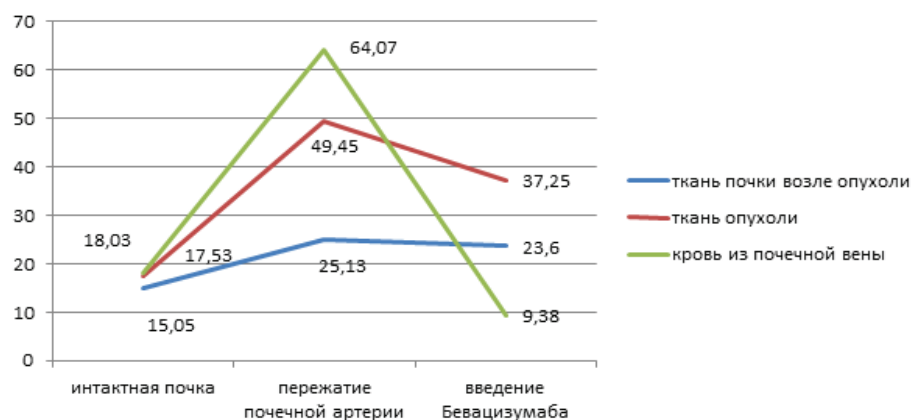


Рис. 2. Динамика содержания VEGF в препаратах в ходе эксперимента (пг/мл)

#### Уровни VEGF в препаратах (пг/мл)

	Интактная почка	После пережатия почечной артерии	После введения Бевацизумаба
Ткань паренхимы перитуморозной зоны	15,04	25,13	23,6
Ткань опухоли почки	17,53	49,45	37,25
Кровь из почечной вены	18,03	64,07	9,38

активное депонирование происходит в венозной крови, наименьшая его диффузия происходит в ткань окружающей паренхимы почки.

Таргетный антиангиогенный препарат бевацизумаб, введенный в артерию почки, исходя из механизма его взаимодействия, необратимо связывается с выделяющимся сосудистым фактором роста. Следует отметить незамедлительный захват рецепторами моноклонального антитела продуцируемого VEGF – уже через 5 мин после введения препарата в исследуемых образцах тканей зафиксировано значительное снижение уровня фактора роста: в почечной вене – на 85,35%, ткани опухоли – на 24,67% и в перитуморозной паренхиме почки – на 6,08%.

В послеоперационном периоде у всех оперированных пациентов не отмечалось каких-либо сдвигов от обычного течения послеоперационного периода, выполненные контрольные исследования общеклинических анализов не отличались от предоперационных. Все больные выписаны домой в удовлетворительном состоянии после снятия послеоперационных швов.

Проведенное исследование наглядно демонстрирует процесс запуска онкологического неангиогенеза – острая гипоксия раковых клеток немедленно приводит к выработке вещества, направленных на рост новых кровеносных сосудов для улучшения питания опухоли. Полученное доказательство немедленной активации опухолевого ангиогенеза объясняет причину усиленного роста метастазов в 30% случаев после органосохраняющей операции: острая ишемия опухоли в процессе временного выключения кровотока в оперируемом органе сопровождается резким выбросом VEGF, запуск кровотока после завершения основного хирургического приема разносит накопившийся в почке фактор роста по всему организму и способствует дополнительной васкуляризации возможных метастатических поражений.

Учитывая вышеуказанный временной фактор механизма активации возможных метастазов или рецидивов злокачественного новообразования, целесообразно введение в артериальное русло оперируемого органа таргетного антиангиогенного препарата непосредственно в момент острой ишемии в процессе хирургического лечения.

Для достижения поставленной задачи разработана и запатентована методика баллонной химиоэмболизации

и резекции злокачественных опухолей паренхиматозных органов [6]. Суть методики заключается в следующем: непосредственно перед операцией посредством селективной почечной ангиографии выбирается сегментарная ветвь почечной артерии, питающая сегмент с опухолью. Оценивается ее расположение и диаметр. Под рентген-контролем в установленный участок сегментарной артерии заводится коронарный катетер-баллон с коаксиальным каналом (рис. 3). Через канал в сегмент почки с опухолью вводится раствор бевацизумаба – моноклонального антитела, связывающегося с эндотелиальным фактором роста сосудов (рис. 4). Сразу после введения препарата баллон раздувается и тем самым окклюзирует просвет артерии, прекращая кровоток в сегменте. Острая ишемия опухоли, как указано выше, влечет за собой резкий выброс VEGF, который необратимо связывается с введенным таргетным веществом. После достижения химиоэмболизации паренхимы почки производится резекция опухоли в пределах здоровых тканей лапароскопическим доступом (рис. 5). После достижения окончательного гемостаза баллон сдувается и удаляется из артерии, возобновляя кровоснабжение почки (рис. 6).

Таким образом, представленная методика резекции опухолей почки с предварительной баллонной эмболизацией и введением таргетного препарата в опухоль предоставляет возможность малоинвазивно, малотравматично, функционально-ориентированно, радикально и канцеропротективно удалить злокачественное образование почечной паренхимы, исходя из принципов лапароскопической хирургии с использованием транслюминальных эндovasкулярных пособий, дополнительных прицельным, дозированным и точно выверенным во времени введением химиопрепарата, оказывающего противорецидивное и противометастатическое воздействие.

**Заключение.** Проведенное исследование показало немедленный массивный выброс эндотелиального фактора роста сосудов опухолевой тканью при возникновении острой ишемии и столь же немедленную его инактивацию таргетным препаратом, что указывает на необходимость своевременного, прицельного и дозированного введения химиопрепарата. Предлагаемый метод таргетной химиоэмболизации наиболее полно соответствует вышеуказанным критериям и в купе с суперселективной баллонной эмболи-



Рис. 3. Суперселективная баллонная эмболизация почечной артерии

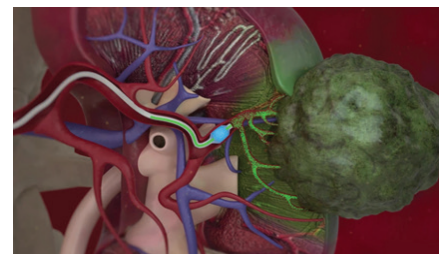


Рис. 4. Введение таргетного препарата в сегмент почки с опухолью

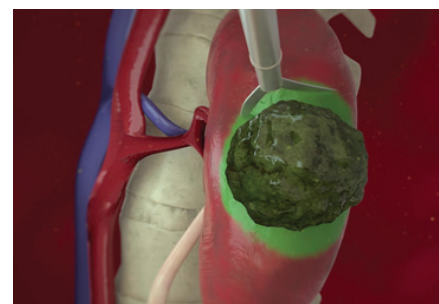


Рис. 5. Резекция образования почки



Рис. 6. Удаление баллона и запуск кровотока

зацией позволяет максимально малоинвазивно, с максимальным сохранением функции органа, безопасно, экономично и вместе с тем радикально и канцеропротективно удалить злокачественную опухоль почки. В условиях роста заболеваемости раком почки во всем мире, с расширением арсенала лучевых методов диагностики, с каждым годом увеличивается потребность в органосохраняющих операциях на почке, и данная методика может существенно помочь в решении этой проблемы.

## Литература

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Сорафениб в последовательной терапии метастатического рака почки // Медицинский совет. 2013. № 5–6. С.86–90.

Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Sorafenib in the consequent therapy of the metastatic kidney cancer. Meditsinskiy sovet. 2013;(5–6):86–90.

2. Велиев Е.И., Богданов А.Б. Особенности метастазирования рака почки, хирургическое лечение рецидивов и метастазов // Практическая онкология. 2005. Т. 6, №3. С. 167–71.

Veliev E.I., Bogdanov A.B. Features of metastasizing kidney cancer, surgical treatment of recurrences and metastasis. Prakticheskaia onkologia. 2005;3(6):167–71.

3. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки // Русский медицинский журнал. 2007. №14. С.1094.

Matveev V.B., Volkova M.I. Kidney cancer. Russkiy medicinskiy zhurnal. 2007;(14):1094–9.

4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 г. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2009. С.6–8.

Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V., Malignant neoplasms in Russia in 2007. M.: FGBU «MNIIOI im. P.A. Gertsena»;

5. Чубенко В.А. Осложнения таргетной терапии // Практическая онкология. 2010. Т. 11, №3. С. 192–202.

Chubenko V.A. Complications of targeted therapy. Prakticheskaia onkologia. 2010;11(3):192–202.

6. Максимов А.В., Неустроев П.А. Способ баллонной химиоэмболизации и резекции злокачественных опухолей паренхиматозных органов. Патент РФ на изобретение №2711549. Государственный реестр изобретений Российской Федерации. 17.01.2020.

Maksimov A.V., Neustroev P.A. Method of bal-

loon chemoembolization and resection of malignant tumors of parenchymal organs. RF patent for invention No. 2711549. Gosudarstvennyy reestr izobreteniy Rossiyskoy Federacii. 01.17.2020.

7. Acquired tumor resistance to antiangiogenic therapy: Mechanisms at a glance. Zarrin B., Zarifi F., Vaseghi G. [et al.] J. Res. Med. Sci. 2017;22:117.

8. Clinical impact of targeted therapies in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. Nerich V., Hugues M., Paillard M.J. [et al.] Onco Targets Ther. 2014;7:365–74. DOI: 10.2147/OTT.S56370

9. Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry. Piccirillo J.F., Tierney R.M., Costas I. [et al.] JAMA 2004;291(20):2441–7. DOI: 10.1001/jama.291.20.2441. PMID: 15161894

10. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Motzer R.J., Bukowski R.M., Figlin R.A. [et al.] Cancer. 2008;113(7):1552–8. DOI: 10.1002/cncr.23776.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

Л.Н. Афанасьева, А.В. Алехнович, А.А. Калининская, А.В. Лазарев, М.В. Кизеев

## МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.13

УДК 614.2

В Республике Саха (Якутия) за период 2015–2020 гг. отмечены рост смертности и снижение рождаемости, более высокие показатели первичной заболеваемости, по сравнению с ДФО и РФ в том числе в классе болезни органов дыхания, при этом выше показатель заболеваемости COVID-19; отмечена более высокая заболеваемость болезнями органов пищеварения. Показатели первичной заболеваемости детей и подростков выше, чем всего населения, почти во всех классах болезней за все 6 лет анализа (2015–2020 гг.). Различия в показателях первичной заболеваемости в улусах Республики Саха (Якутия) отражают различный уровень доступности медицинской помощи на разных территориях проживания. Полученная информация важна для разработки управленческих решений на региональном уровне.

**Ключевые слова:** медико-демографическая ситуация, смертность, заболеваемость, возрастные группы, улусы.

In the Republic of Sakha (Yakutia) for the period 2015–2020, an increase in mortality and a decrease in fertility were noted, higher rates of primary morbidity were noted, including in the class of respiratory diseases, 1.4 times higher than in the Russian Federation, while the incidence rate of COVID-19 was higher; higher incidence of digestive diseases was noted (1.7 three times higher than in the Russian Federation). Indicators of primary morbidity of children and adolescents are higher than the total population in almost all classes of diseases for all 6 years of analysis (2015–2020). Differences in the indicators of primary morbidity in the uluses of the Republic of Sakha (Yakutia) by 3.3 times, which are associated with different availability of medical care in different areas of residence. The information obtained is important for the development of management decisions at the regional level.

**Keywords:** medical and demographic situation, mortality, morbidity, age groups, uluses.

**АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – к.м.н., доцент ИПОВ СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, SPIN-код: 5567-4610, AuthorID: 536271 <https://orcid.org/0000-0003-2592-5125>; **АЛЕХНОВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., проф., зам. начальника по исследовательской и научной работе ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, городской округ Красногорск, п. Новый, [vmnpauka@mail.ru](mailto:vmnpauka@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8942-2984>.

ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», г. Москва: **КАЛИНИНСКАЯ Алефтина Александровна** – д.м.н., проф., гл.н.с. [akalininskya@yandex.ru](mailto:akalininskya@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6984-6536>, SPIN: 3315-1595, Scopus Author. ID: 55791248200, **ЛАЗАРЕВ Андрей Владимирович** – к.м.н., с.н.с., [andrey.v.lazarev@gmail.ru](mailto:andrey.v.lazarev@gmail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6574-7875>, **КИЗЕЕВ Михаил Владимирович** – к.м.н., н.с. (<https://orcid.org/0000-0002-0293-8372>).

**Введение.** Ключевыми задачами нацпроекта «Демография» являются улучшение медико-демографической ситуации, снижение заболеваемости населения, увеличение рождаемости и ожидаемой продолжительности здоровой жизни [6, 7, 10, 12].

Географические, климатические, территориальные и национально-этнические особенности в России определяют неравенство оказания медицинской помощи населению [5]. Дальневосточный федеральный округ (ДФО) является самым крупным и стратегически значимым в России и Азиатско-Тихоокеанском регионе. На-

чиная с 1990-х гг. в ДФО, в том числе в Республике Саха (Якутия), наметилась убыль населения катастрофическими темпами [8, 9, 11].

Пандемия COVID-19 обострила проблемы роста инфекционных заболеваний (НИЗ); научные исследования показали, что НИЗ являются рисками неблагоприятного исхода [1, 3]. Выход из демографического кризиса требует повышения эффективности оказания помощи с учетом региональных особенностей территорий [4].

**Цель исследования:** изучать демографических показатели и провести сравнительный анализ заболеваемо-

сти в Республике Саха (Якутия), ДФО и РФ для принятия управленческих решений на федеральном, региональном и муниципальном уровнях.

**Материалы и методы исследования.** Использовались материалы официальной государственной статистики Минздрава РФ, Росстата и Саха (Якутия) (статистический бюллетень) – URL: <https://sakha.gks.ru/folder/53475> (дата обращения 23.03.2022), сборник «Заболеваемость всего населения России», ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2016-2021). Применялись статистический, аналитический методы.

**Результаты и обсуждение.** Республика Саха (Якутия) – самый крупный регион России, самая большая административно-территориальная единица в мире, размером превышающая Аргентину – восьмое государство в мире по площади. Территория Якутии характеризуется слабой заселенностью, средняя плотность населения, в десятки раз ниже, чем в европейских регионах России. В республике проживают представители более 120 национальностей.

Численность населения Республики Саха (Якутия) на 1 января 2022 г.

составила 992115 чел. Удельный вес городского населения 64,1%, сельского – 35,9%. За 6 лет (с 2015 по 2020 гг.) в Республике Саха (Якутия) численность населения трудоспособного возраста снизилась, а число населения старше трудоспособного возраста возросло как в городских, так и в сельских поселениях. Обеспеченность врачами в Республике Саха (2020 г.) составила 52,1 на 10 тыс. населения (РФ - 38 на 10 тыс. населения), обеспеченность средним медицинским персоналом в республике составила 115,8 на 10 тыс. населения (РФ - 85,3).

В Республике Саха (Якутия) отмечен рост показателей смертности за период анализа (2015-2021 гг.) с 8,5 до 10,7 на 1000 населения, рождаемость снизилась с 17,1 до 12,3 на 1000 населения, при этом естественный прирост населения уменьшился с 8,8 до 1,6 на 1000 населения.

Проведенное исследование показало, что частота впервые выявленной заболеваемости в Республике Саха (Якутия) (2020 г.) составила 90425,5 на 100 тыс. населения, в ДФО показатель ниже – 74596,5‰, в РФ – 75840,1 (табл. 1).

Во всех субъектах РФ в 2020 г. отмечены высокие показатели первичной заболеваемости в классе «Болезни органов дыхания», что связано с пандемией COVID-19, при этом в Республике Саха (Якутия) этот показатель в 1,3-1,4 раза выше, чем в ДФО и РФ. Заболеваемость COVID-19 в Республике Саха (Якутия) выше и составила 4831,4‰, в ДФО – 3394,9 и в РФ – 3384,5 соответственно.

На втором месте по частоте первичной заболеваемости в Республике Саха (Якутия) класс травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин. В Республике Саха (Якутия) показатель выше (9643,2‰), чем в ДФО и РФ (8563,9 и 8114,7 соответственно).

В Республике высокая впервые выявленная заболеваемость болезнями органов пищеварения – 4365,3‰ (в 1,7 раза выше, чем в РФ), отмечены более высокие показатели, чем в РФ, в классах болезни органов дыхания – на 36%, травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин – на 18,8%, болезни нервной системы – на 17,2%.

Впервые выявленная заболеваемость всего населения в Республике

Таблица 1

**Частота впервые выявленной заболеваемости населения Дальневосточного федерального округа, Республики Саха (Якутия) и РФ по классам болезней, 2020 г. (на 100000 населения) [2]**

Классы болезней (МКБ-10)	РФ	ДФО	Республика Саха (Якутия)
Всего (в том числе)	75840,1	74596,5	90425,5
I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	2043,9	2165,9	1627,4
II. Новообразования	981,3	807,0	697,3
III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	327,2	255,3	270,6
IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	1101,9	813,7	638,8
V. Психические расстройства и расстройства поведения	346,1	381,1	316,7
VI. Болезни нервной системы	1251,5	1102,8	1466,4
VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата	2389,5	2110,9	2304,3
VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка	2049,8	1787,7	1505,3
IX. Болезни системы кровообращения	2931,9	2220,2	1902,0
X. Болезни органов дыхания	36983,9	37192,7	50266,1
XI. Болезни органов пищеварения	2627,0	3496,8	4365,3
XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки	3392,9	3187,7	3363,8
XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	2495,8	2031,0	2381,1
XIV. Болезни мочеполовой системы	3589,9	3103,9	2796,8
XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	8114,7	8563,9	9643,2
COVID-19	3384,5	3394,9	4831,4

Таблица 2

Первичная заболеваемость населения Республики Саха (Якутия) по возрастным группам в динамике 2015-2020 гг. [2]

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
0-14 лет	221864,6	231081,5	232991,1	233579,1	234784,1	183819,6
15 - 17 лет	155390,6	153268,0	144461,7	144483,7	148806,9	121566,7
Старше трудоспособного возраста	62939,5	62251,9	57212,5	55261,9	58978,4	59242,4
Взрослое население	61903,4	61008,0	57653,6	56627,0	58908,9	59057,3
Всего	102664,3	102664,3	102191,0	101667,3	103558,1	90425,5

Саха (Якутия) за 6 лет анализа (2015-2020 гг.) уменьшилась с 102664,3 до 90425,5‰. За последний год произошло снижение показателей во всех возрастных группах в связи с пандемией COVID-19, что связано с ослаблением профилактической и диспансерной работы с населением (табл. 2).

Обращают внимание высокие показатели (2020 г.) первичной заболеваемости детей (0-14 лет) – 183819,6 на 100 тыс. соответствующего населения, и подростков (15-17 лет) – 121566,7‰ соответственно. Отмечены более высокие показатели первичной заболеваемости детей и подростков почти во всех классах болезней за весь период анализа, это, в первую очередь, болезни крови и кровеносных органов, болезни эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ, болезни органов пищеварения, нервной системы, психические заболевания и др.

Исследование свидетельствует о необходимости углубленного анализа заболеваемости подростков и детей и усиления профилактической работы с этим возрастным контингентом населения, нужна разработка федеральных, республиканских программ профилактической работы, внедрение новых организационных технологий и форм работы с детьми и подростками. Необходимо усилить Программу модернизации здравоохранения Республики Саха (Якутия) с нацеленностью на здоровьесбережение будущего поколения.

Анализ первичной заболеваемости населения по улусам Республики Саха (Якутия) показал, что наиболее высокие показатели были отмечены в Сунтарском улусе – 15384,9‰. На втором месте Среднеколымский улус – 15189,4‰, на третьем – Томпонский улус (13629,1‰), на четвертом – Амгинский улус (13141,0 ‰). Эти улусы имели более высокие показатели первичной заболеваемости за все годы

анализа. Низкие показатели первичной заболеваемости были отмечены в Вилюйском – 4726,0‰, Верхоянском – 5832,1, Верхнеколымском улусах – 6237,0‰ и др.

Имеющие место различия в показателях первичной заболеваемости в улусах Республики Саха (Якутия) в 3,3 раза связаны с разной выявляемостью заболеваний и доступностью медицинской помощи. В то же время высокая заболеваемость в улусах свидетельствует о необходимости разработки управленческих решений на региональном уровне.

**Заключение.** За 6 лет анализа (2015-2020 гг.) в Республике Саха (Якутия) отмечены рост смертности, уменьшение рождаемости и снижение естественного прироста населения. В Республике в 2020 г. отмечена высокая первичная заболеваемость в классе болезни органов дыхания, этот показатель в 1,3-1,4 раза выше, чем в ДФО и РФ. Заболеваемость COVID-19 в республике также выше и составила 4831,4‰, в ДФО – 3394,9 и РФ – 3384,5. В республике отмечена более высокая первичная заболеваемость, чем в РФ, в классах: болезни органов пищеварения (в 1,7), болезни органов дыхания – на 36%, травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин – на 18,8% и др.

Анализ выявил различия в показателях первичной заболеваемости в улусах Республики Саха (Якутия) в 3,3 раза, что свидетельствует о необходимости углубленного изучения причин заболеваемости с учетом медико-демографических особенностей территорий. Выявлены более высокие показатели первичной заболеваемости детей и подростков почти во всех классах болезней за весь 6-летний период анализа, что определяет необходимость усиления профилактической работы с этим возрастным контингентом населения.

**Выводы.** Полученная информация важна и ее следует использовать для разработки управленческих решений по улучшению доступности и качества медицинской помощи населению в разных зонах проживания в Республике Саха (Якутия).

## Литература

1. Возрастные особенности заболеваемости населения в условиях пандемии COVID-19 / М.В. Кизеев [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022. 30(s1). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-s1-1023-1026>

Age-related features of the incidence of the population in the conditions of the COVID-19 pandemic / M.V. Kizeev [et al.] // Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2022. 30(s1) DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-s1-1023-1026>

2. Заболеваемость всего населения России с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. - ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2016-2021 гг.

The incidence of the entire population of Russia in 2016-2021 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. - FGBU TsNIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2017-2021

3. Есипов А.В., Алехнович А.В., Абушинов В.В. COVID-19: первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор) // Госпитальная медицина: наука и практика. 2020. № 1. С. 5-8  
Esipov A.V. Alekhovich A.V., Abushinov V.V. COVID-19: the first experience of providing medical care and possible solutions to problematic issues (review) // Hospital medicine: science and practice. 2020. No. 1. P. 5-8

4. Кантемирова М.А., Аликова З.Р. Цифровая экономика: развитие процессов цифровизации медицины в регионе // Вестник Северо-Осетинского государственного университета имени К.Л. Хетагурова. 2019. № 1. С. 92-95

Kantemirova M.A., Alikova Z.R. Digital economy: development of digitalization processes in medicine in the region // Bulletin of the North Ossetian State University named after K.L. Khetagurov. 2019. No. 1. P. 92-95

5. Калининская А.А., Баянова Н.А. Научное обоснование оценки территориальной доступности первичной врачебной медико-санитарной помощи сельскому населению // Казанский медицинский журнал. 2020. Т.101, № 6. С. 890-896. DOI: [10.17816/KMJ2020-890](https://doi.org/10.17816/KMJ2020-890)

Kalininskaya A.A., Bayanova N.A. Scientific substantiation of the assessment of the territorial accessibility of primary medical care to the rural population // Kazan Medical Journal. 2020. T.101. No. 6. S. 890-896. DOI: [10.17816/KMJ2020-890](https://doi.org/10.17816/KMJ2020-890)

6. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=1&firstDoc=1&lastDoc=1&nd=102117162> (дата обращения 13.02.2021)

The concept of the demographic policy of the Russian Federation for the period up to 2025 - [Electronic resource]. – Access mode: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=1&firstDoc=1&lastDoc=1&nd=102117162> (accessed 13.02.2021)

7. Лазарев А.В., Калининская А.А., Васильева Т.П. Организационные резервы сбережения здоровья населения от болезней систе-

мы кровообращения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. Т. 28. С. 762-765

Lazarev A.V., Kalininskaya A.A., Vasilyeva T.P. Organizational reserves of saving the health of the population from diseases of the circulatory system // Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2020. Т. 28. P. 762-765

8. Лебедева У.М., Мингазова Э.Н. Динамическое наблюдение за изменениями медико-демографических показателей в Республике Саха (Якутия) за 1998-2018 годы // Якутский медицинский журнал. 2020. № 4. С. 33-36.

Lebedeva U.M., Mingazova E.N. Dynamic monitoring of changes in medical and demographic indicators in the Republic of Sakha (Yakutia) for 1998-2018 // Yakut Medical Journal. 2020. No. 4. P. 33-36.

9. Медико-демографическая ситуация и заболеваемость населения Амурской области Гигиена, санитария, эпидемиология и меди-

цинская экология / А.А. Калининская [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2022. № 2(78). С. 44-46. DOI 10.25789/YMJ.2022.78.11.

Medical and demographic situation and morbidity in the population of the Amur Region Hygiene, sanitation, epidemiology and medical ecology / A.A. Kalininskaya [et al.] // Yakut Medical Journal. 2022. No. 2 (78). P. 44-46. DOI 10.25789/YMJ.2022.78.11.

10. Медико-демографическая ситуация в Амурской области как основа здоровьесбережения / А.А. Калининская [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022. Т. 11, № 4. С. 167-176. DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-167-176

Medical and demographic situation in the Amur region as a basis for health care / Kalininskaya A.A. [et al.] // Complex problems of cardiovascular diseases. 2022. Vol. 11. No. 4. P. 167-176. DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-167-176

11. Цэрэн Г., Костина Е.Ю., Орлова Н.А.

Социально-экономическое развитие дальневосточных территорий России через призму демографических характеристик // Азимут научных исследований. 2021. Т. 10. № 3(36). С. 25-28.

Tseren G., Kostina E.Yu., Orlova N.A. Socio-economic development of the Far Eastern territories of Russia through the prism of demographic characteristics // Azimuth of Scientific Research. 2021. Vol. 10. No. 3(36). P. 25-28.

12. Щепин В.О., Хабриев Р.У. Особенности смертности населения Российской Федерации, Центрального федерального округа и города Москвы // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021. Т. 29, № 2. С. 189-193

Shchepin V.O., Khabriev R.U. Features of mortality in the population of the Russian Federation, the Central Federal District and the city of Moscow // Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. - 2021. - Vol. 29, No. 2. P. 189-193

## ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

Ш.Г. Гасанова

### ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРУЦЕЛЛЕЗОМ СРЕДИ ЛЮДЕЙ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ (2017-2021 гг.)

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.14

УДК 619.616

Исследование направлено на определение некоторых эпидемиологических показателей и тенденций заболеваемости бруцеллезом среди людей в Азербайджане с 2017 по 2021 г.

Несмотря на общее снижение числа впервые извещенных случаев бруцеллеза по годам и кумулятивные характеристики, детальный описательный анализ выявил эпидемиологические особенности распространения случаев по годам в зависимости от групп риска.

**Ключевые слова:** бруцеллез, инцидентность, динамика заболеваемости, зооноз, Азербайджан.

The present study aims to determine some epidemiological indicators and trends in the incidence of brucellosis among people in Azerbaijan from 2017 to 2021.

Despite the general decrease in the number of newly reported cases of brucellosis by years and cumulative characteristics, a detailed descriptive analysis revealed epidemiological features of the spread of cases by years depending on risk groups.

**Keywords:** brucellosis, incidence, trends, zoonosis, Azerbaijan.

**Введение.** Анализ заболеваемости бруцеллезом среди населения Азербайджана в ранние годы показал, что за последние 10 лет число заболевших постепенно увеличивалось с пиком в 2019 г. (550 подтвержденных случаев) [3, 5]. В 2020 и 2021 гг. число подтвержденных случаев бруцеллеза среди людей резко сократилось (в 2,8 раза). Этот факт можно объяснить карантинными мерами во время пандемии COVID-19 в Азербайджане и, соответственно, низкой обращаемо-

стью населения в медицинские учреждения. Можно также предположить, что пропаганда ветеринарной вакцинации, просвещение населения и другие меры оказались эффективными и способствовали снижению выявления новых случаев бруцеллеза. Изучение эпидемиологических характеристик и динамики заболеваемости бруцеллезом среди людей в Азербайджане на современном этапе представляет интерес. Выявление изменений в распространенности данного зоонозного заболевания среди людей позволит лучше оценить меры общественного здравоохранения и методы управления, необходимые для решения текущей ситуации. Несмотря на наблюдаемую в последние годы тенденцию к снижению, географическое положение

Азербайджана и его соседство с эндемичными по бруцеллезу странами, такими как Иран, Грузия, являются важными факторами риска повторного появления и распространения данной инфекции [4, 5]. Поэтому важно проведение постоянного мониторинга за данным зоонозом как среди людей, так и среди животных.

**Цель исследования:** определение некоторых эпидемиологических показателей и динамики заболеваемости бруцеллезом среди людей в Азербайджане в 2017-2021 гг.

**Материал и методы.** Эпидемиологическая описательная оценка показателей и динамики бруцеллеза включала элементы, связанные с демографическими и фоновыми характеристиками, такими как возраст, пол, род

**ГАСАНОВА Шафа Гидаят гызы** – аспирант Азербайджанского медицинского университета, н.с. Центра по контролю за особо опасными инфекциями, Баку, Азербайджан, Nuraybabayeva2008@gmail.com.

занятий и район проживания. Данные были получены из базы Электронной системы надзора за инфекционными заболеваниями за 2017-2021 гг. Критериями включения в исследование явились случаи впервые извещенного бруцеллеза среди людей, отвечающие стандартному определению случая, принятому в стране с окончательной классификацией «Подтвержденный» по дате окончательной классификации.

Стандартное определение подозрительного случая включает случай заболевания с наличием болей, продолжающихся 5 и более дней, в костно-мышечной системе и температуры и, как минимум, 5 из нижеперечисленных клинических признаков [2]:

- общие признаки инфекционного процесса: лихорадка, потливость, ознобы, слабость, недомогание, головная боль, отсутствие аппетита, тошнота;

- абдоминальные проявления: гепатомегалия, спленомегалия, гепатит;

- поражения опорно-двигательного аппарата: артралгии, артриты, миалгии, боли в спине, спондилиты, сакроилеит, тендовагиниты, фиброзиты;

- специфические органые поражения: орхоэпидидимиты, выкидыши у женщин, эндокардит, неврологические проявления (менингоэнцефалит, вегетативная дисфункция, поражения периферической нервной системы).

**Вероятный случай.** Признаки подозрительного случая и вдобавок одно из нижеперечисленных: помощь в родовспоможении животным, контакт с больным животным, употребление непастеризованного молока и молочных продуктов от больного животного; употребление мяса, подвергнутого недостаточной тепловой обработке; эпидемиологическая связь со вспышкой; лабораторный контакт с материалом, подозрительным на носительство возбудителя бруцеллеза.

**Подтвержденный случай.** Признаки подозрительного или вероятного случая и вдобавок одно из нижеперечисленных: положительный результат анализа пробы крови (серологически: реакция Хеддельсона, тест Роз Бенгал, реакция Райта, бактериологически).

Переменные исследования, представляющие интерес для нашего анализа, включали возраст, пол, место проживания, лабораторные результаты (серологические тесты). Были рассчитаны показатели инцидентности на 100 тыс. населения. Данные были проанализированы с использованием

описательных статистических методов и представлены частотами и процентами с использованием Epi Info версии 7.0 (Центры по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, США) и Microsoft Office Excel.

**Результаты и обсуждение.** На рис.1 представлены абсолютные цифры и показатель на 100 тыс. населения за 5 лет (2017-2021 гг.). Как видно из графика, за последние 5 лет наблюдается устойчивая тенденция к снижению инцидентности бруцеллеза среди людей. Линейная линия тренда подтверждает этот факт ( $R^2=0,625$ ). Число случаев впервые извещенного бруцеллеза в 2021 г. в 2,3 раза меньше, чем в 2017 г.

Анализ распределения заболеваемости среди городского (Баку и Сумгаит) и сельского населения показал, что инцидентность бруцеллезом среди сельского населения статистически значимо выше, чем среди городского ( $p<0,005$ ) (рис.2). Такую же зависимость отмечают и в работах других авторов [6].

Распределение случаев бруцеллеза по районам в течение исследуемого периода варьировало. Так, в 2017 г. в 8 районах не зарегистрировано ни одного случая бруцеллеза (Астара, Балакен, Гусары, Кельбеджар, Лачын, Шуша, Сиязань, Зардоб). В Балакен в 2019 г. зарегистрировано всего 2 случая, в районах Гобустан и Ширван с 2019 г. случаи не регистрируются. Наибольшее количество случаев за пять лет зарегистрировано в Баку и Нахичеванской АР (в среднем  $50,2\pm 3,5$  случая в год). В Сиязанском районе и Гусарах регистрировалось от 0 случаев в 2017 г. до 4-5 случаев в год в последующие годы наблюдения. К районам с высоким показателем инцидентности бруцеллеза среди людей относятся Абшерон, Агджабеда, Бейлаган, Барда, Габала, Гянджа, Имишлы, Кедабек, Куба, Кюрдемир, Шемкир.

Анализ сезонности заболеваемости бруцеллезом за 2017-2021 гг. (рис. 3) показал увеличение регистрации случаев в весенний, летне-осенний периоды. Пик заболеваемости в 2017 г. при-

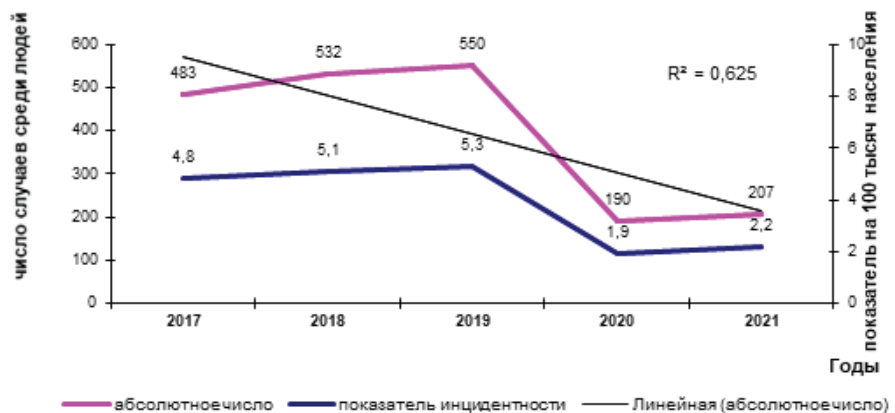


Рис. 1. Число случаев бруцеллеза среди людей и показатель на 100 тыс. населения в Азербайджане, 2017-2021 гг.

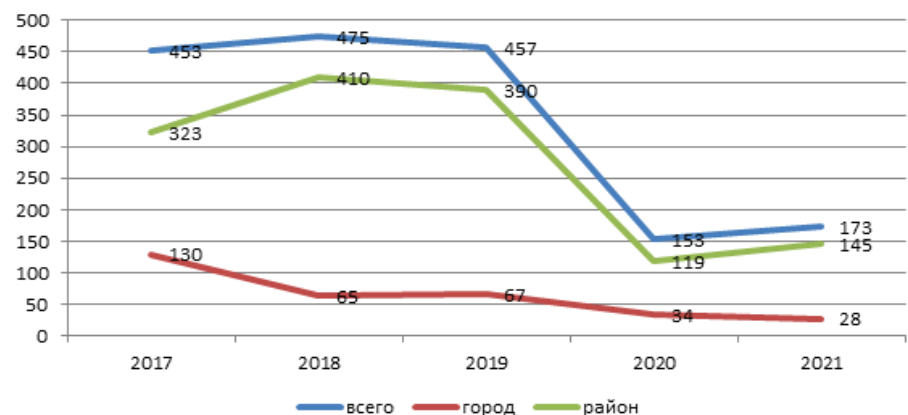


Рис. 2. Распределение заболеваемости бруцеллезом в больших городах (Баку и Сумгаит) и районах Азербайджана, 2017-2021 гг.

ходится на апрель, 2018-2019 гг. - на апрель и июнь, 2020-2021 гг. - на июнь. Среднегодовой месячный показатель за 5 лет также указывает на то, что пик увеличения числа впервые извещенных случаев бруцеллеза приходится на весенние (апрель – 42,6 случая) и летние (июль – 43,4 случая) месяцы.

Выявленную сезонность в заболеваемости людей бруцеллезом можно объяснить интенсивной хозяйственной деятельностью человека, а именно: уход за домашними животными, преимущественно за мелким рогатым скотом. Поскольку бруцеллез в основном является профессиональным заболеванием, заражение происходит при непосредственном контакте с животными в период родов [1, 6]. Полученные нами результаты могут быть использованы для планирования и оценки вмешательств с учетом групп риска.

Изучение распределения случаев заболеваемости бруцеллезом по полу показало, что доля впервые извещенных случаев бруцеллеза в среднем в 2,37 раза выше среди мужчин, чем среди женщин.

Анализ распределения случаев по возрастным группам показал различия по годам. Так, например, в 2017 г. наибольшая доля случаев пришлась на возрастную группу 6-10 лет (16%), наименьшая – на людей в возрасте старше 70 лет (0,7%) (рис.4). Однако среди мужчин в возрастной группе 6-10 лет отмечено 15,8% случая. В 2018 г. большая доля случаев заболеваемости бруцеллезом приходится на возрастную группу 26-30 лет (12,8%). Однако среди мужчин в возрастной группе 16-20 лет процент заболевших выше, чем в остальных – 11,4%. В 2019 г. возраст больных вновь увеличивается, показывая максимальное значение в возрастных группах 26-30 и 31-35 лет (по 11,6%). В 2020 г. на возрастные группы 11-15 и 41-45 лет приходится по 11,1% от всех зарегистрированных. Однако среди мужчин высокая доля заболевших приходится на возрастную группу 16-20 лет (15,5%), среди женщин – на возрастную группу 41-45 лет (12%). В 2021 г. наибольшее число случаев пришлось на возрастную группу 11-15 лет (12,1% от всех впервые извещенных случаев). По гендерному признаку доли заболевших бруцеллезом отличаются: 11,2% мужчин в возрасте 16-20 лет и по 12,5% в возрастных группах 6-10 и 31-35 лет среди женщин.

Средний возраст людей с впервые извещенным бруцеллезом варьиру-

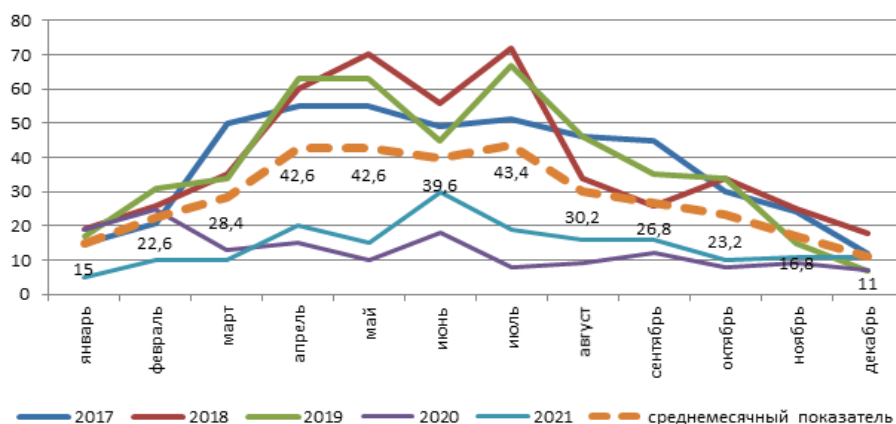


Рис. 3. Сезонное распределение случаев заболевания бруцеллезом в Азербайджане, 2019-2021 гг.

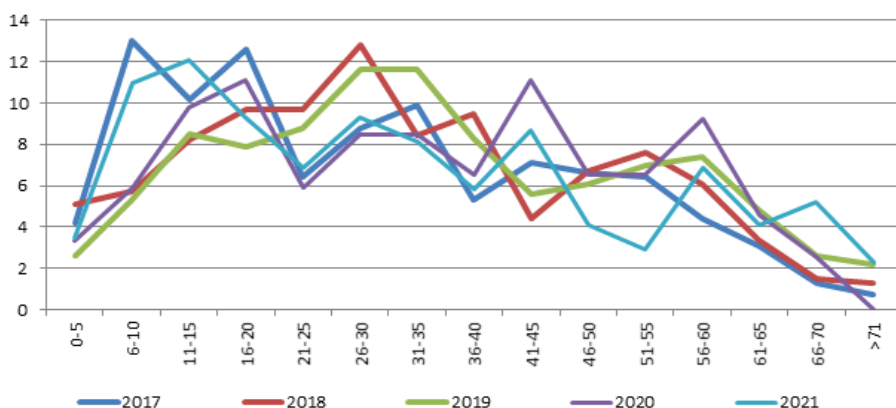


Рис. 4. Распределение случаев заболевания бруцеллезом по возрастным группам в Азербайджане за 5 лет (2017-2021 гг.)

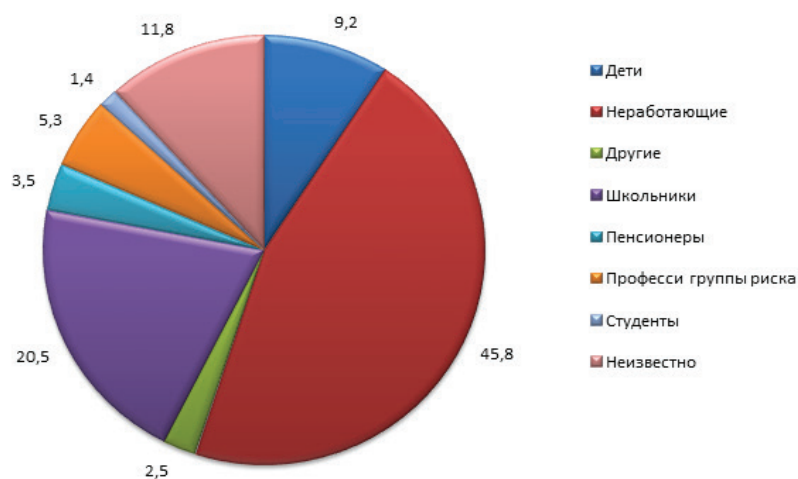


Рис. 5. Распределение случаев первично извещенного бруцеллеза по занятости (2017-2021 гг.)



вал от 28,4 года в 2017 г. до 33,9 года в 2019 г. Возможно, люди молодого и работоспособного возраста больше контактируют с домашним скотом и продуктами животного происхождения, особенно в сельской местности [2, 5].

Анализ распределения случаев первично извещенного бруцеллеза по занятости за изучаемый период (2017-2021) показал, что до 45,8% заболевших – это безработное население (рис. 5). Одна пятая всех случаев – школьники (20,5%).

По годам распределение отмеченных форм занятости сильно отличалось. Причем доля поля «неизвестно» плавно увеличивалась (от 9,9% в 2017 до 16,8% в 2021 г.). Доля детей дошкольного возраста колебалась от 16,2% (в 2019 г.) до 25,6% (в 2017 г.). По годам заметно увеличение среди впервые извещенных случаев бруцеллеза больных, занятых в профессиях группы риска. Так, если в 2017 г. их доля составляла 2%, то в 2021 г. возросла в 2 раза – 4,1%.

Контактная передача может быть связана с родом занятий. Неясно, какие обязанности выполняли домохозяйки, что подвергало их риску заражения бруцеллезом; возможно, они были непосредственно вовлечены в такие действия, как доение коров и приготовление еды, во время которых они, вероятно, вступали в непосредственный контакт с зараженным

бруцеллами молоком или мясом.

Оценка процентного распределения впервые извещенных случаев бруцеллеза по месту жительства и занятости показала некоторые закономерности. Так, например, в 2021 г. значительно возросла доля заболевших бруцеллезом детей в городах Баку и Сумгаит (17,9%). Та же тенденция была характерна и для пенсионеров городов Баку и Сумгаита (в 2021 г. доля заболевших выше в 4,5 раза, чем в предыдущие годы наблюдения).

**Выводы и рекомендации.** Для впервые извещенного бруцеллеза среди людей в Азербайджане в 2017-2021 гг. были присущи следующие эпидемиологические характеристики:

- 70,6% - доля заразившихся бруцеллезом мужчин;
- 10,7% - доля, приходящаяся на возрастную группу 26-30 лет;
- 45,8% из всех извещенных случаев – неработающие и домохозяйки;
- 81,6% - доля жителей районов и сел.

Учитывая высокое число случаев заболевания среди мужчин, а также неработающих, обучение этих людей методам профилактики заболеваний при контакте с животными может помочь контролировать болезнь. Такие меры, как информирование о важности правильной процедуры мытья рук с мылом и водой, применение перчаток и лицевых масок при контакте с за-

раженным скотом и при уборке загонов для пораженного скота, а также надлежащее кондиционирование воздуха, могут предотвратить заражение этих категорий людей.

## Литература

1. Ананьина Ю.В. Природноочаговые бактериальные зоонозы: современные тенденции эпидемического проявления / Ю.В. Ананьина // Журнал микробиологии. – 2002. - № 6. - С.86-90.  
Ananyina Yu.V. Natural focal bacterial zoonoses: current trends in epidemic manifestations / Yu.V. Ananyina // Journal of microbiology. - 2002. - No. 6. - P.86-90.
2. Методические рекомендации «Эпидемиологический контроль за зоонозами в Азербайджане». - Баку, 2010.  
Methodological recommendations 'Epidemiological control of zoonoses in Azerbaijan'. - Baku, 2010.
3. Huseynov E. The features of acute brucellosis in Azerbaijan Republic / E. Huseynov // «EUREKA: Health Sciences». – 2016. – No. 6. - P. 10-15 DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2016.00208>
4. Pappas G. Brucellosis / G. Pappas, N. Akritidis, M. Bosilkovski, E. Tsianos // The New England Journal of Medicine. - 2005. – No. 352. - P. 2325-2336. DOI: 10.1056/NEJMra050570
5. Working towards development of a sustainable brucellosis control programme, the Azerbaijan example / Khatibi M., Abdulaliyev G, Azimov A., Ismailova R. [et al.] // Research in Veterinary Science. - 2021. - Vol. 137. - P.252-261. DOI:10.1016/j.rvsc.2021.05.014
6. Young E.J. An overview of human brucellosis / E.J. Young // Clinical Infectious Diseases. - 1995. - Vol. 21. - P. 283-290. DOI: 10.1093/cids/21.2.283

Г.Р. Аллаярова, Т.К. Ларионова, Р.А. Даукаев,  
Е.Е. Зеленковская, С.Р. Афонькина, Э.А. Аухадиева,  
Д.Э. Мусабилов

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.15

УДК 574.2; 613.27

## ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ВОЛОС ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ С РАЗЛИЧНОЙ АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКОЙ

Методом атомно-абсорбционной спектрометрии определено содержание Ca, Mg, Fe, Zn, Cu, Cr, Ni, Mn, Pb, Cd, в волосах новорожденных детей; оценена динамика содержания тяжелых металлов в волосах детей от рождения до шестилетнего возраста; проведен сравнительный анализ уровня микроэлементов в волосах детей дошкольного возраста, проживающих в различных регионах Республики Башкортостан. К шести годам в волосах уфимских детей выявлено пониженное содержание эссенциальных элементов: Fe, Mn и Zn; токсичных металлов: Pb и Cd; условно-эссенциальных: Ni и Cr по сравнению со средним физиологическим уровнем. В волосах детей, проживающих в регионе с развитой горнорудной промышленностью, напротив, происходит накопление эссенциальных элементов: Fe и Mn; условно-эссенциального элемента – Cu и Ni и токсичного – Pb.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы, биосреды, волосы детей, макроэлементы, микроэлементы.

The content of (Ca, Mg, Fe, Zn, Cu, Cr, Ni, Mn, Pb, Cd) in the hair of newborns was determined by atomic absorption spectrometry; the dynamics of the content of heavy metals in the hair of children from birth to six years of age was assessed; a comparative analysis of the level of trace elements in the hair of preschool children living in different regions of the Republic of Bashkortostan was carried out. By the age of six, the hair of Ufa children revealed a reduced content of essential elements: Fe, Mn and Zn; toxic metals: Pb and Cd; conditionally essential: Ni and Cr compared with the average physiological level. In the hair of children living in a region with a developed mining industry, on the contrary, there is an accumulation of essential elements: Fe and Mn; conditionally essential element - Cu and Ni and toxic - Pb.

**Keywords:** heavy metals, biological media, children's hair, macroelements, microelements.

**Введение.** Одной из ключевых характеристик общества является состояние здоровья населения, которое зависит от неблагоприятного воздействия среды обитания [7, 8]. Ежегодно миллионы тонн загрязняющих веществ поступают в атмосферу населенных пунктов из различных источников выбросов. Лидирующее место среди экотоксикантов принадлежит тяжелым металлам: свинцу, кадмию, хрому. Потенциальными источниками загрязнения окружающей среды химическими элементами являются нефтеперерабатывающие предприятия, горно-обогатительные комбинаты, рудные месторождения, промышлен-

ное освоение которых способствует загрязнению окружающей среды и накоплению их в токсичных концентрациях в биологических средах [9].

Организм детей наиболее восприимчив к неблагоприятным воздействиям окружающей среды, он обладает повышенной чувствительностью к недостаточному или избыточному поступлению извне химических элементов как токсичных, так и эссенциальных [2, 5]. Пути поступления химических элементов в организм ребенка разнообразны, в основном металлы поступают с пищей и водой, меньше – с вдыхаемым воздухом и через кожу [14].

Для оценки влияния среды обитания с повышенным содержанием тяжелых металлов на организм человека используют элементный анализ волос [1, 4, 6, 10]. Характерной особенностью детского населения является более выраженная реакция на вредные факторы среды из-за низкого порога чувствительности к воздействию тяжелых металлов, малой мобильности и большей привязанности к определенной местности.

**Цель работы:** изучить накопление как эссенциальных, так и токсичных элементов в волосах детей от рождения до 6 лет, проживающих в Республике Башкортостан в районах с различной экологической и

природной геохимической ситуацией.

**Материалы и методы исследования.** Методом атомно-абсорбционной спектрометрии проанализировано 834 пробы детских волос, дана количественная оценка накопления 10 микроэлементов в волосах детей дошкольного возраста, проживающих в различных районах республики.

Образцы волос новорожденных детей (n=129) отбирали в родильных домах, пробы волос детей первого года жизни (n=19) - в детских медицинских учреждениях, волосы детей 3-6 лет (n=686) - в детских дошкольных учреждениях. От руководителей учреждений и родителей детей получено информированное согласие на участие в исследованиях. Анализ проб волос проведен в аккредитованном Испытательном центре ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (№ РОСС RU.0001.510411) в соответствии с действующими нормативными документами. Содержание химических элементов определяли методом атомно-абсорбционной спектрометрии на приборах с пламенной и электротермической атомизацией. Результаты анализа волос новорожденных детей сравнивали с контрольной группой (г. Бирск), детей 3-6 лет – с референтными значениями, приведенными в работах А.В. Скального [12].

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора: **АЛЛАЯРОВА Гузель Римовна** – к.б.н., с.н.с., guzel-all@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0838-3598>, **ЛАРИОНОВА Татьяна Кенсариновна** – к.б.н., доцент, в.н.с., <https://orcid.org/0000-0001-9754-4685>, **ДАУКАЕВ Рустем Аскарлович** – к.б.н., зав. отделом, <http://orcid.org/0000-0002-0421-4802>, **ЗЕЛЕНКОВСКАЯ Евгения Евгеньевна** – м.н.с., <https://orcid.org/0000-0001-7682-2703>, **АФОНЬКИНА Светлана Разифовна** – к.х.н., с.н.с., **АУХАДИЕВА Эльвира Ахатовна** – м.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-6793-6992>, **МУСАБИРОВ Дмитрий Эдуардович** – м.н.с., <https://orcid.org/0000-0003-2042-8162>.

Статистические расчеты производили с помощью программного пакета IBM Statistics 21.0 («IBM», США). Проверку распределения на нормальность осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Полученные при анализе данные обрабатывали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В работе изучены волосы новорожденных детей, проживающих в крупном промышленно-развитом городе Уфа, в горнорудной геохимической провинции городе Сибай и небольшом городе Бирск с благоприятной экологической ситуацией (контрольная группа). Результаты определения представлены в табл. 1.

Экологическая ситуация в Бирске значительно лучше уфимской, но питьевая вода в городе обладает высокой жесткостью. Подтверждением этому служат выявленные в наших исследованиях особенности накопления кальция и магния в волосах детей в зависимости от места проживания. В связи с повышенным уровнем кальция в питьевой воде Бирска, происходит накопление этого элемента в волосах новорожденных – в 1,8 раза выше, чем в аналогичных пробах из Уфы и Сибая. Помимо кальция в волосах новорожденных детей из Бирска и Уфы происходит накопление магния, содержание которого в 2,2 раза выше, чем у детей из г. Сибай.

Цинк - важнейший элемент, его биологическая роль была установлена более 100 лет назад, он входит в состав ферментов, принимающих участие во всех видах обмена: процессах регенерации кожи, росте волос и ногтей, секреции сальных желез, поддержании иммунной защиты организма [1, 13]. При недостатке цинка у детей нарушается пространственное мышление, ухудшается память и способность к обучению, так как замедляется синтез белка и нуклеиновых кислот. Избыточное поступление цинка сопровождается снижением уровня кальция не только в крови, но и в костях, одновременно нарушается усвоение фосфора, что приводит к остеопорозу. В исследованных пробах волос отмечается разница в содержании цинка. В волосах новорожденных из Уфы цинка в 3,7 раза больше, чем у детей из Бирска. Максимальное содержание цинка в волосах новорожденных в Сибее в два раза ниже, чем в Бирске, в восемь раз - чем в Уфе, зато минимальная концентрация превышает показатели

Содержание химических элементов в волосах новорожденных детей, мкг/г

Элемент	Статистический параметр				
	Город	M	$\pm m$	Min	Max
Ca	Сибай	717,0	60,0	217,10	1239,9
	Бирск	1339,0	258,6	351,4	3366,7
	Уфа	729,8	18,9	19,8	2483,8
Mg	Сибай	700,9	54,9	163,8	1052,7
	Бирск	1554,5	6,8	327,0	3983,3
	Уфа	1547,0	4,5	93,11	5205,5
Fe	Сибай	28,9	5,8	10,5	122,6
	Бирск	132,6	2,6	18,5	716,7
	Уфа	71,9	2,6	14,3	229,3
Zn	Сибай	184,3	10,2	98,3	268,1
	Бирск	148,3	12,6	29,9	558,3
	Уфа	550,5	11,4	8,1	2202,7
Cu	Сибай	7,10	0,36	3,94	9,69
	Бирск	8,06	1,20	1,07	30,60
	Уфа	5,76	1,32	0,19	21,20
Ni	Сибай	3,00	0,41	0,86	6,68
	Бирск	4,23	0,90	0,38	20,60
	Уфа	5,88	0,46	0,38	23,80
Cr	Сибай	61,00	8,03	11,74	140,36
	Бирск	47,49	0,90	6,66	200,00
	Уфа	54,73	0,09	0,59	179,50
Mn	Сибай	1,21	0,21	0,18	3,11
	Бирск	2,92	0,10	0,31	16,60
	Уфа	2,64	0,87	0,22	75,90
Pb	Сибай	2,30	0,37	0,83	7,29
	Бирск	1,30	0,09	0,37	5,90
	Уфа	12,08	0,11	0,00	40,50
Cd	Сибай	0,090	0,010	0,020	0,240
	Бирск	0,210	0,001	0,010	1,540
	Уфа	0,080	0,040	0,000	0,730

Бирска в 3, а Уфы в 12 раз.

Железо является критически важным элементом, который участвует в целом ряде биологических реакций: процессах выделения энергии, ферментативных реакциях, в метаболизме холестерина [1]. Как дефицит, так и избыток железа отрицательно влияет на состояние здоровья человека. Недостаток железа у детей приводит к железодефицитной анемии, при которой происходит задержка развития и поведенческие отклонения, повышение риска развития атеросклероза, болезней печени и сердца, артритов, диабета [1, 3]. Избыток железа может быть вызван генетическим дефектом, а также встречаться при некоторых типах анемии или порфирии. Дисбаланс меди и никеля может привести к снижению уровня железа. Среднее содержание железа в волосах новорожденных детей Сибая в 2,5 раза ниже, чем в Уфе, и почти в 5 раз ниже, чем в Бир-

ске. Железодефицитные состояния у новорожденных могут быть связаны с соответствующим состоянием матери, либо обусловлены проживанием в геохимической провинции.

Хрому принадлежит важная биологическая роль в организме: биомолекулы, содержащие хром, участвуют в регуляции синтеза жиров и обмене углеводов, взаимодействуют с инсулином в процессах углеводного обмена, регулируя уровень сахара в крови [1]. Дефицит хрома может спровоцировать развитие сахарного диабета, привести к развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца, появлению беспокойства, бессоннице, головным болям. Токсическое действие хрома зависит от его валентности: шестивалентный хром более опасен для организма, он обладает общетоксическим, нефротоксическим и гепатотоксическим действием. Избыток хрома в организме приводит к астматическому

бронхиту, бронхиальной астме и онкологическим заболеваниям [3]. Повышенная концентрация хрома в биосредах новорожденных обычно быстро снижается в течение первых месяцев жизни. В волосах детей из Сибая концентрация хрома в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе. Минимальная концентрация хрома в волосах новорожденных Сибая превышает показатели Бирска почти в два раза, Уфы - в 20 раз.

Медь играет важную роль в поддержании здоровой иммунной системы, входит в состав витаминов, гормонов, ферментов, участвует в процессах, укрепляющих костную ткань. Она повышает резистентность организма к инфекциям, связывает микробные токсины и усиливает действие антибиотиков, способствует усвоению железа [1]. Дефицит меди развивается на фоне недоношенности, неправильного питания, лечения препаратами железа и цинка и может вызывать железодефицитную анемию, остеопороз, аневризмы артерий. При сравнительной оценке содержания меди обнаружено, что в волосах новорожденных из Уфы среднее содержание меди в 1,4 раза меньше, чем в аналогичных пробах контрольной группы. Максимальное содержание меди в волосах новорожденных Сибая ниже, чем в Бирске и Уфе, в 2-3 раза, минимальная концентрация превышает показатели Бирска в 3, а Уфы - в 20,7 раза.

Свинец – один из наиболее токсичных микроэлементов, обладающих способностью к кумуляции в организме человека. Повышенный уровень свинца негативно влияет на нервную и сердечно-сосудистую системы, почки. Избыточное содержание свинца приводит к снижению кальция, железа, цинка, селена в органах и тканях человека. Так как цинк и кальций являются антагонистами свинца, его повышенные концентрации вытесняют цинк, кальций, железо, нарушая их физиологическую роль в организме. При одновременном поступлении цинка и свинца накопление свинца в организме уменьшается [11].

Свинец обнаружен на высоком уровне (12,08 мкг/г) в пробах волос детей г. Уфы, что в 9,3 раза больше в сравнении с содержанием в биопробах детских волос группы контроля (1,30 мкг/г). Так как свинец является антагонистом кальция, то при повышенном содержании свинца в волосах уфимских новорожденных отмечается пониженное накопление кальция. Важно отметить, что при низкой концен-

трации железа в организме (в исследуемых образцах волос новорожденных из Уфы и Сибая его содержалось меньше, чем в группе контроля) увеличивается риск токсического действия свинца (содержание свинца в биопробах детских волос г. Уфы повышено).

Марганец защищает организм от вредного воздействия перекисных радикалов, отвечает за стабильность структуры клеточных мембран, мышечной и соединительной ткани. Известна роль марганца в метаболизме клетки, ферментативных реакциях. Недостаточность марганца вызывает анемию, задержку роста, уменьшение массы тела. Гипоманганоз у детей при-

водит к нарушению углеводного обмена, который проявляется аллергиями, дерматитами, нарушением мышечного тонуса, вялостью, утомляемостью, задержкой роста волос и ногтей. [11]. В волосах новорожденных детей Сибая концентрация марганца в 1,7 раза ниже, чем в контрольной группе.

Никель относится к условно-эссенциальным элементам, но в то же время является наиболее опасным загрязнителем окружающей среды. Концентрация никеля в биологических средах детей г. Уфы в 1,7 раза выше, чем в контрольной группе, а в волосах детей из г. Сибая в 1,4 раза ниже. Нефтехимические предприятия являют-

Таблица 2

Содержание металлов в волосах новорожденных и детей дошкольного возраста, проживающих в г. Сибай, мкг/г

Элемент	Статистический параметр				
	Возраст	M	±m	Min	Max
Ca	При рождении	717,0	60,0	217,1	1239,9
	Через год	1315,8	258,6	138,1	6434,6
	В возрасте 3-6 лет	522,1	18,9	492,8	567,5
Mg	При рождении	700,9	54,9	163,8	1052,7
	Через год	143,8	6,8	30,3	299,2
	В возрасте 3-6 лет	43,3	4,5	33,4	51,2
Fe	При рождении	28,91	5,8	10,5	122,7
	Через год	10,31	2,6	2,0	34,9
	В возрасте 3-6 лет	46,55	2,6	42,6	52,1
Zn	При рождении	184,3	10,2	98,3	268,1
	Через год	135,0	12,6	58,3	259,7
	В возрасте 3-6 лет	106,10	11,4	82,5	128,1
Cu	При рождении	7,1	0,4	3,9	9,7
	Через год	8,5	1,2	3,5	14,7
	В возрасте 3-6 лет	10,2	1,3	7,8	13,3
Ni	При рождении	3,0	0,4	0,9	6,7
	Через год	2,2	0,9	0,3	6,1
	В возрасте 3-6 лет	1,5	0,5	0,6	2,3
Cr	При рождении	61,0	8,0	11,7	140,4
	Через год	5,5	0,9	2,1	10,5
	В возрасте 3-6 лет	1,1	0,1	1,0	1,3
Mn	При рождении	1,2	0,2	0,2	3,1
	Через год	0,9	0,1	0,3	2,2
	В возрасте 3-6 лет	3,5	0,9	2,4	5,7
Pb	При рождении	2,3	0,4	0,8	7,3
	Через год	4,9	0,1	0,2	16,0
	В возрасте 3-6 лет	2,7	0,1	2,6	3,0
Cd	При рождении	0,10	0,01	0,02	0,24
	Через год	0,400	0,001	0,030	1,690
	В возрасте 3-6 лет	0,10	0,04	0,07	0,23

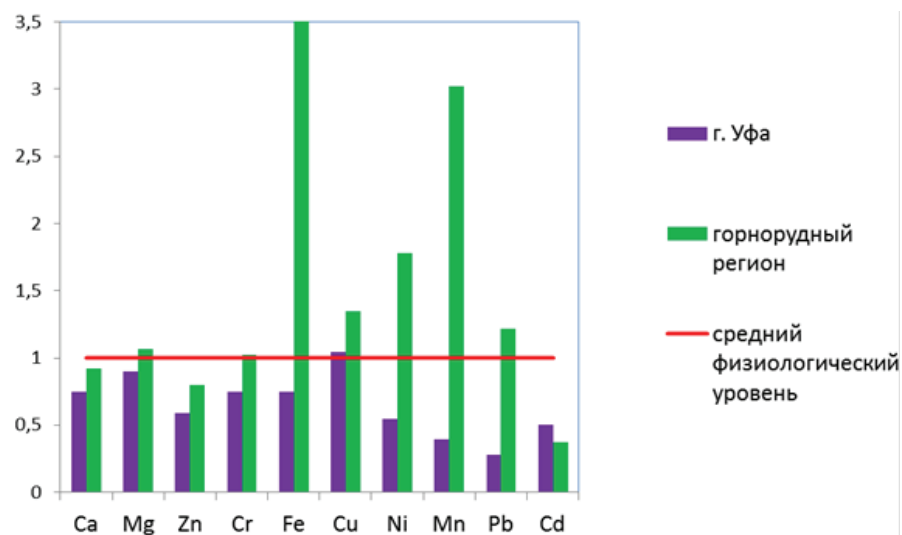
ся источником поступления никеля в окружающую среду. Этим можно объяснить высокие концентрации данного металла в волосах новорожденных Уфы по сравнению с контрольной группой.

Если избыток или дефицит макроэлементов и эссенциальных микроэлементов еще можно считать физиологическим или связанным с активацией окислительно-восстановительных процессов в организме новорожденного в процессе роста и развития, то накопление токсичных металлов (кадмий, свинец) носит скорее патологический характер. В пробах детских волос Сибая и Уфы содержание кадмия было в 2,3-2,6 раза ( $p < 0,05$ ) меньше, чем в аналогичных пробах контрольной группы. Волосы представляют собой дополнительный путь выведения для кадмия. Высокие концентрации кадмия в волосах детей постепенно снижаются в течение жизни.

Для дальнейшего более углубленного изучения макро- и микроэлементов в организме детей нами было проведено исследование их содержания через год после первоначального исследования и в возрасте 3-6 лет, проанализирована динамика их изменения (табл. 2). Основные статистические параметры распределения содержания металлов в волосах ребенка изучены на примере детей, проживающих в г. Сибай.

Если судить по средним концентрациям, то к концу первого года жизни в волосах детей возросло содержание экотоксикантов и металлов, обусловленных проживанием в геохимической провинции, т.е. свинца, кадмия и меди. Но к дошкольному возрасту содержание свинца и кадмия снижается в 1,8 и в 3,1 раза соответственно. Возможно, происходит адаптация организма к окружающей среде.

У детей к возрасту 3-6 лет происходит снижение содержания хрома, никеля, магния и цинка. Средний уровень хрома снизился почти в 11 раз к первому году жизни и в 55 раз к возрасту 3-6 лет, магния - почти в 5 раз к году и в 16 раз к возрасту 3-6 лет, никеля - примерно в 2 раза, цинка - в 1,7 раза. Среднее содержание меди увеличилось в 1,4 раза. Средний уровень свинца, кадмия и кальция увеличивается к первому году жизни, но к 3-6 годам постепенно снижается. Уровень железа и марганца в волосах ребенка к концу первого года жизни снижается, но к дошкольному возрасту вновь возрастает, что, возможно, связано не только с повышенной потребностью организма в



Уровень микроэлементов в волосах детей дошкольного возраста, в долях от среднего физиологического уровня

Таблица 3

Содержание химических элементов в волосах детей 3-6 лет, проживающих в крупном промышленном городе и в регионе с развитой горнорудной промышленностью, мкг/г

Элементы	Волосы детей 3-6 лет		
	Средний физиологический уровень (по А.В. Скальному, 2003)	Крупный промышленный г. Уфа	Регион с развитой горнорудной промышленностью, г. Сибай
Ca	498,2	372,0	457,9
Mg	47,0	42,1	49,9
Fe	26,0	19,4	91,1
Zn	138,7	81,9	111,2
Cu	9,5	9,9	12,8
Cr	0,99	0,74	1,01
Ni	0,55	0,30	0,98
Mn	1,01	0,40	3,05
Pb	2,66	0,74	3,23
Cd	0,24	0,12	0,09

железе, но и с формированием других «тканевых» депо железа.

Проведена сравнительная характеристика уровня микроэлементов в волосах детей дошкольного возраста, проживающих в городах Уфа и Сибай в сравнении с референтными значениями, полученными А.В. Скальным [12]. Полученные результаты представлены на рисунке и в табл.3.

В волосах уфимских детей выявлено пониженное содержание железа (в 6,6 раза), свинца (в 3,6), марганца (в 2,5 раза), кадмия (в 2,0 раза), никеля (в 1,8 раза), цинка (в 1,7 раза), кальция (в 1,3 раза) и хрома (в 1,3 раза) по сравнению со средним физиологическим уровнем.

В волосах детей, проживающих в

регионе с развитой горнорудной промышленностью, выявлено повышенное содержание железа (в 3,5 раза), марганца (в 3,0 раза), меди (в 1,3 раза), свинца (в 1,2 раза) и несколько пониженное - цинка. Выявленный высокий уровень железа в пробах волос может быть связан с пониженным содержанием его в крови вследствие нерационального питания. Повышенный уровень меди, вероятно, связан с геохимическими особенностями исследуемого региона.

В настоящем исследовании не анализировалась заболеваемость детского населения, связанная с элементарным гомеостазом и полом ребенка. Эти вопросы могут стать предметом дальнейшего изучения.

**Заключение.** Проведенные исследования выявили особенности элементного гомеостаза детского населения, проживающего в различных по экологическому состоянию районах Республики Башкортостан. Элементный состав волос детей зависит от региона проживания, степени и вида загрязнения среды обитания, качества питьевой воды, синергизма и антагонизма элементов в организме, и меняется с возрастом ребенка.

## Литература

1. Биомониторинг содержания тяжелых металлов в волосах детского населения на территории Арктической зоны России / Журба О.М. [и др.]. // Экология человека. 2018. № 5. С. 16–21. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-5-16-21.  
Biomonitoring of the content of heavy metals in the hair of the child population in the Arctic zone of Russia / Zhurba O.M. [et al.]. Human ecology. 2018. No 5. P. 16–21. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-5-16-21.
2. Ефимова Н.В., Мылникова И.А. Оценка кардио-гемодинамических показателей у детей Крайнего Севера и Сибири // Там же. 2017. № 2. С. 10–16.  
Efimova N. V., Mylnikova I. A. Evaluation of cardio-hemodynamic parameters in children of the Far North and Siberia. Ibid. 2017. No. 2. P. 10–16.
3. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ. ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1016 с.  
Kaletina N.I. Toxicological chemistry. Metabolism and analysis of toxicants. GEOTAR-Media, 2008. 1016 p.
4. Лисецкая Л.Г., Ефимова Н.В. Региональные показатели содержания микроэлементов в волосах детского населения иркутской области // Гигиена и санитария. 2016. № 3. Т.95 С. 266-269. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-266-269  
Lisetskaya L.G., Efimova N.V. Regional indicators of the content of trace elements in the hair of the children's population of the Irkutsk region. Hygiene and sanitary, 2016. Vol. 95. No. 3. P. 266-269. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-266-269
5. Нифонтова О.Л., Литовченко О.Л., Гудков А.Б. Показатели центральной и периферической гемодинамики детей коренной народности Севера // Экология человека. 2010. № 1. С. 28-32.  
Nifontova O.L., Litovchenko O.L., Gudkov A.B. Indicators of central and peripheral hemodynamics in children of indigenous peoples of the North. Human Ecology, 2010. No. 1. P. 28-32.
6. Поиск адекватных биомаркеров для выявления влияния химических факторов на здоровье населения / В.С. Рукавишников [и др.] // Казанский медицинский журнал. 2009. № 4. Т.90. С. 473-476.  
Search for adequate biomarkers to identify the impact of chemical factors on public health / Rukavishnikov V.S. [et al.] Kazan Medical Journal, 2009. Vol.90. No. 4. P. 473-476.
7. Рахманин Ю.А., Бобровницкий И.П. Научные и организационно-методологические основы интеграции медицины окружающей среды, экологии человека и практического здравоохранения в целях обеспечения активного долголетия человека // Вестник восстановительной медицины. 2018. Т. 1. № 77. С. 2.  
Rakhmanin Yu.A., Bobrovnikitsky I.P. Scientific, organizational and methodological foundations for the integration of environmental medicine, human ecology and practical health care in order to ensure active human longevity. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2018. Vol. 1. No. 77. P. 2.
8. Развитие методологии анализа риска здоровью в задачах государственного управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения / Зайцева Н.В., Онищенко Г.Г., Май И.В., Шур П.З. // Анализ риска здоровья. 2022. № 3. С. 4-20.  
Development of health risk analysis methodology in the tasks of state management of sanitary and epidemiological well-being of the population / Zaitseva N.V., Onishchenko G.G., Mai I.V., Shur P.Z. Health risk analysis. 2022. No. 3. P. 4-20.
9. Региональные особенности содержания металлов в сыворотке крови подросткового населения горнорудного региона / Ю.С. Рафикова [и др.] // Медицина труда и экология человека. 2017. № 2. С. 34-37.  
Regional features of the content of metals in the blood serum of the adolescent population of the mining region / Rafikova Yu.S. [et al.] Scientific and practical journal "Occupational Health and Human Ecology", 2017. No. 2. P. 34-37.
10. Референтные значения содержания химических элементов в волосах взрослых жителей Республики Татарстан / Агаджанян Н.А. [и др.] // Экология человека. 2016. № 4. С. 38-44. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-4-38-44  
Reference values of the content of chemical elements in the hair of adult residents of the Republic of Tatarstan / Agadzhanyan N.A. [et al.] Human Ecology. 2016. No. 4. P. 38-44. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-4-38-44
11. Скальный А.В., Киричук А.А. Химические элементы в экологии, физиологии человека и медицине. М., 2020. 209 с.  
Skalny A.V., Kirichuk A.A. Chemical elements in ecology, human physiology and medicine. Moscow, 2020. 209 p.
12. Скальный А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС (АНО Центр биотической медицины) // Микроэлементы в медицине. 2003. № 4. С. 55-56.  
Skalny A.V. Reference values of the concentration of chemical elements in hair obtained by the ICP-AES method (ANO Center for Biotic Medicine). Trace elements in medicine, 2003. No. 4. pp. 55-56.
13. Фролова О.А., Тафеева Е.А., Бочаров Е.П. Региональные особенности содержания цинка в почве, продуктах растительного и животного происхождения // Гигиена и санитария. 2017. № 3. С. 226–229. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-226-229  
Frolova O.A., Tafeeva E.A., Bocharov E.P. Regional features of zinc content in soil, products of plant and animal origin. Hygiene and sanitation, 2017. No. 3. P. 226–229. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-226-229
14. Химические элементы в гигиене и медицине окружающей среды / Скальный А.В., Грабеклис А.Р., Скальная М.Г., Тармаева И.Ю., Киричук А.А. М., 2019.  
Chemical elements in hygiene and environmental medicine / Skalny A.V., Grabeklis A.R., Skalnaya M.G., Tarmaeva I.Yu., Kirichuk A.A. Moscow, 2019.

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

А.А. Паршина, Е.В. Москалёва, А.Г. Петрова, Л.В. Рычкова,  
О.Б. Огарков, Е.А. Орлова, А.С. Ваняркина, Е.А. Новикова,  
Е.Д. Казанцева

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.16

УДК 616.2 (616.9)

## ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА SARS-COV-2 У НОВОРОЖДЕННЫХ С COVID-19

В статье представлены результаты исследования уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 у новорожденных детей с подтвержденной COVID-19 инфекцией различной степени тяжести. Установлено, что количество вирусной РНК SARS-CoV-2 на слизистой оболочке носоглотки новорожденных детей выше данного показателя для детей более старшего возраста и не имеет связи с тяжестью течения болезни и наличием поражения легочной ткани.

**Ключевые слова:** новорожденные, COVID-19, вирусная нагрузка, SARS-CoV-2, дети, новая коронавирусная инфекция.

The article presents the results of investigation of SARS-CoV-2 viral load in newborns with RT-PCR confirmed COVID-19 of different severity. It has been revealed that total amount of SARS-CoV-2 RNA on nasopharyngeal mucosa of newborns is significantly higher as compared to elder children and is not associated with disease severity and lung injury.

**Keywords:** newborns, COVID-19, viral load, SARS-CoV-2, children, new coronavirus infection.

**Введение.** Пандемия COVID-19 бросила глобальный вызов системе здравоохранения. В условиях недостатка понимания закономерностей распространения и механизмов взаимодействия инфекции с организмом человека особую важность приобретает поиск надежных и доступных для оценки клинических и/или лабораторных критериев, позволяющих прогнозировать особенности течения, исходы заболевания у конкретного человека. Детская популяция также подвержена инфицированию COVID-19, однако в отличие от взрослой, физиологически более неоднородна в контексте особенностей иммунного реагирования. В

целом накопленный за время борьбы с новой коронавирусной инфекцией клинический опыт позволяет говорить о более легком течении COVID-19 у детей: в форме ОРВИ и назофарингита, что не уменьшает значимости выявления предикторов развития более тяжелых форм болезни, таких как пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, а также мультисистемный воспалительный синдром [3-5, 18, 27]. Таким образом, наличие доступных лабораторных критериев способствует ранней диагностике неблагоприятного развития болезни. Учитываемая выработанный на сегодняшний день стандарт подтверждения COVID-19 методом ПЦР, данные о количестве вирусного генетического материала на слизистой верхних дыхательных путей – назофарингиальной вирусной нагрузке (ВН), могут быть использованы в качестве доступного прогностического критерия. Кроме того, данный показатель, в отличие от клинической картины, не был изучен у новорожденных детей, что делает уникальными представленные материалы. Работа продолжает серию клинико-эпидемиологических исследований COVID-19 инфекции в педиатрической популяции [1, 2, 7-9, 15].

**Цель:** изучение уровня вирусной нагрузки у новорожденных детей с COVID-19 инфекцией.

**Материалы и методы.** Обследованы две группы детей с положительным ПЦР тестом на SARS-CoV-2 при исследовании назофарингиального мазка. Основная группа включала 44 новорожденных ребенка. Группа сравнения включала 168 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, из которых: 5 чел. –

дети от 1 месяца до 1 года, 12 – дети 1-3 лет, 28 – дети 3-6 лет, 55 – дети 7-11 лет и 70 – дети от 12 до 17 лет. В обеих группах выполнено определение назофарингеальной вирусной нагрузки SARS-CoV-2. У детей основной группы дополнительно установлены степень тяжести заболевания и объективные признаки поражения легких в соответствии с данными компьютерной томографии (КТ) грудной клетки или рентгенографии (Rg) легких. Новорожденные отобраны из детей, проходивших стационарное лечение в 2020-2021 гг. в ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» г. Иркутска с диагнозом новая коронавирусная инфекция (COVID-19).

Характеристика основной группы: в половой структуре преобладают мальчики – 65,9% (29/44); средний возраст детей в день госпитализации 4±3,1 дня; масса и длина тела Me[Q1;Q3] при рождении составила 3210[2720;3600] г и 51[49,5;54] см соответственно, масса тела при поступлении в стационар 3300 [2780;3660] г. Большинство новорожденных в группе родились доношенными 88,6% (n=39), с гестационным возрастом 39 [38,2;40] недель, сразу были приложены к груди и в период лечения в стационаре находились на грудном вскармливании 65,9% (n=29).

В период стационарного лечения состояние 43,2% (n=19) новорожденных оценивалось как легкое, 38,6% (n=17) – средней степени тяжести, у 18% (n=8) было тяжелым. КТ- или Rg-признаки поражения легочной ткани (уплотнения по типу «матового стекла», симптом «бульжной мостовой», симптом «обратного ореола») выяв-

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск: **ПАРШИНА Анастасия Анатольевна** – к.м.н., н.с., a.parshina.csm@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1458-2385, **МОСКАЛЁВА Екатерина Владимировна** – к.м.н., н.с., mkatena@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4196-0713, **ПЕТРОВА Алла Германовна** – д.м.н., проф., гл.н.с., руковод. лаб., rudial75@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7965-8061, **РЫЧКОВА Любовь Владимировна** – д.м.н., член-кор. РАН, проф. РАН, директор, iphr@sbsamsr.irk.ru, ORCID: 0000-0002-0117-2563, **ОГАРКОВ Олег Борисович** – д.м.н., зав. отделом, obogarkov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3168-1983, **ОРЛОВА Елизавета Андреевна** – м.н.с., аспирант, elizaveta.a.orlova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2169-0242, **ВАНЯРКИНА Анастасия Сергеевна** – к.м.н., н.с., avanyarkina@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-8434-1600, **НОВИКОВА Евгения Анатольевна** – м.н.с., europe411@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9353-7928, **КАЗАНЦЕВА Екатерина Дмитриевна** – аспирант, лаборант-исследователь, kat.smile7@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0692-2295.

лены у 54,5% (n=24). Наиболее частыми клиническими симптомами являлись повышение температуры тела  $34 \pm 13,9\%$  (n=15) и насморк  $29,5 \pm 13,4\%$  (n=13). Среди обследованных новорожденных не было случаев респираторного дистресс-синдрома, мультисистемного воспалительного синдрома и летальных исходов.

Выделение генетического материала нуклеиновых кислот из образцов проводили набором реагентов «РеалБест экстракция 100», ПЦР-исследования проводили набором реагентов «РеалБест РНК SARS-CoV-2» для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Real-time CFX96 Touch (BioRad) по протоколу производителя. Определение вирусной нагрузки (концентрации геном-эквивалентов вируса SARS-CoV-2 в 1 мл назофарингеальной жидкости) выполняли согласно методике, описанной ранее [1].

Сравнение между группами выполняли с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, США) с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни, значимыми (\*p) считали различия при  $p < 0,05$ . Табличные данные представлены в абсолютных числах как медиана и межквартильный интервал – Me[Q1;Q3]. Данные на рисунках представлены как десятичный логарифм (lg) от нормализованного количества копий вирусного РНК в 1 мл назофарингеальной слизи [1].

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 6.1 от 19.06.2020). Все участники или их законные представители подписали информированное согласие.

**Результаты и обсуждение.** Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 для всех обследованных детей составила  $1,3 \times 10^5 [2,6 \times 10^4; 1,2 \times 10^7]$ , в группе новорожденных –  $3,2 \times 10^6 / \text{мл}$  (табл. 1). При этом ВН в группе новорожденных значительно выше, чем в детской популяции в целом (согласно данным Е.А. Орловой и соавт.) (рис. 1) [1].

Таблица 1

#### Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у новорожденных

Me [Q1;Q3] копий/мл	Min-Max
$3,2 \times 10^6$ $[5,7 \times 10^4; 7,8 \times 10^7]$	$1,2 \times 10^3 - 3,3 \times 10^{10}$

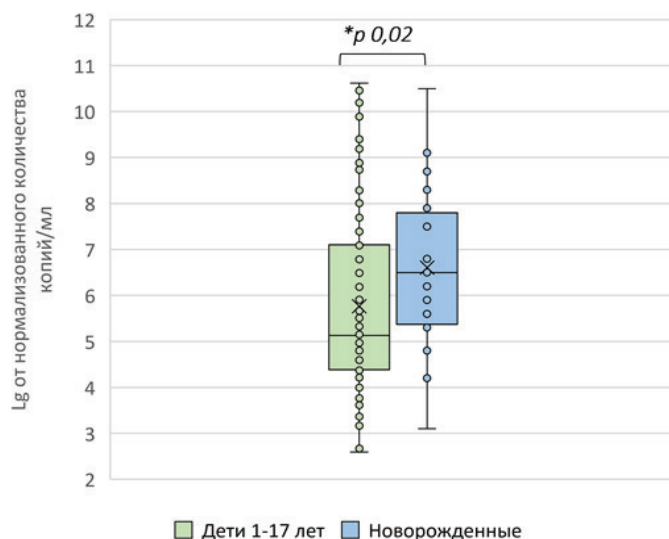


Рис. 1. Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у детей 1-17 лет и новорожденных

Отличий уровня ВН в группах новорожденных с разной степенью тяжести новой коронавирусной инфекции выявлено не было (табл. 2).

Среди детей всех возрастных групп уровень ВН SARS-CoV-2 максимальный в группе новорожденных; значительно ниже данный показатель у детей 3-11 лет (рис. 2).

Уровень ВН SARS-CoV-2 у новорожденных, находившихся на грудном вскармливании (n=23;  $1,6 \times 10^6 [5,8 \times 10^5; 7,9 \times 10^7]$ ), значительно не отличается (p=0,7) от ВН у детей на искусственном вскармливании (n=9;  $1,8 \times 10^7 [7,7 \times 10^5; 6,6 \times 10^8]$ ).

Дополнительно выполнено сравнение уровня ВН у новорожденных с

Таблица 2

#### Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у новорожденных с COVID-19 разной степени тяжести

Степень тяжести	Вирусная нагрузка Me[Q1;Q3], копий/мл	Значимость отличий
Легкая, n=19	$2,4 \times 10^6 [4,8 \times 10^5; 2,5 \times 10^8]$	
Средняя, n=17	$3,4 \times 10^7 [1,5 \times 10^7; 7,9 \times 10^7]$	$p^1=0,9$
Тяжелая, n=8	$2,2 \times 10^5 [1,8 \times 10^4; 3,2 \times 10^6]$	$p^1=0,2; p^2=0,2$

$p^1$  – при сравнении с группой легкой степени тяжести,  $p^2$  – при сравнении групп средней и тяжелой степени; сравнение выполнено с использованием U-теста Манна-Уитни, отличия значимы при  $p < 0,05$ .

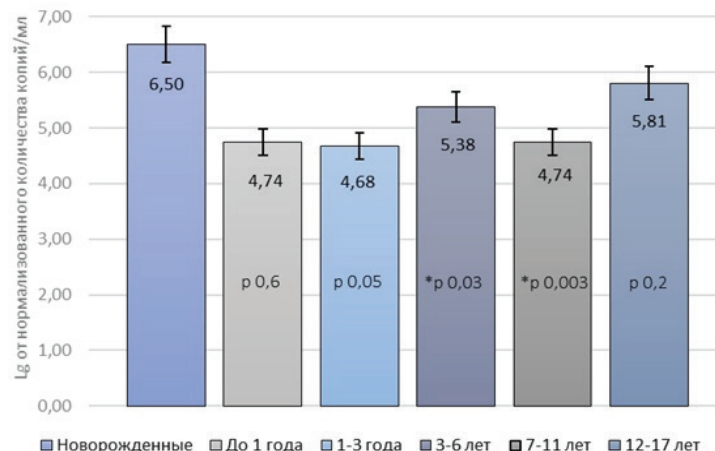


Рис. 2. Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у детей разных возрастных групп



КТ- или Rg-признаками повреждения легочной ткани и без таковых (табл. 3). Связи уровня ВН с наличием поражения легких выявлено не было ( $p=0,3$ ) (рис. 3).

Уровень ВН SARS-CoV-2 у новорожденных, находившихся на грудном вскармливании, не имеет значимых отличий от данного показателя у детей на искусственном вскармливании ( $p=0,7$ ) (табл. 4).

Накопленный клинический опыт указывает на сравнительно низкую частоту развития тяжелых и осложненных вариантов COVID-19 у новорожденных детей. Бессимптомное или легкое течение не исключает факта инфицирования детей вирусом SARS-

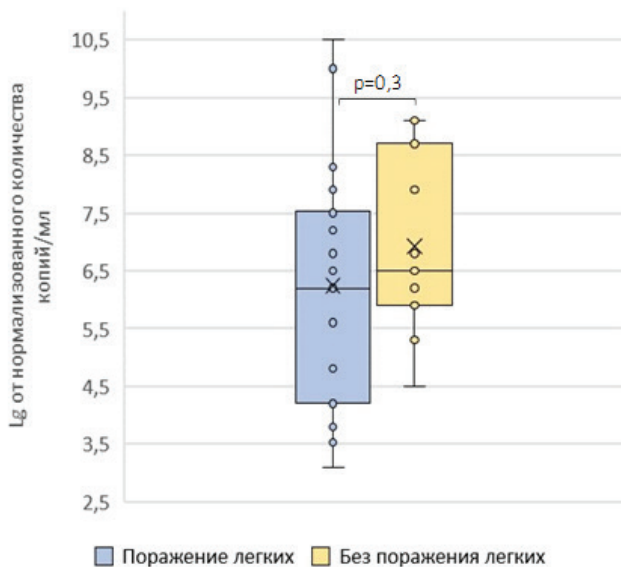
CoV-2, что подтверждается измерением носоглоточной вирусной нагрузки, уровень которой при этом значимо выше среднего показателя в детской популяции в целом [1, 6]. В научной литературе на сегодняшний день можно встретить противоречивые данные, касающиеся взаимосвязи уровня ВН с выраженностью воспалительного процесса. Ряд исследований выявляют положительную корреляцию, однако большая часть данных указывает на отсутствие четкой связи ВН с тяжестью заболевания, с чем согласуются данные, полученные в настоящей работе [19-24]. Полученные результаты и позволяют предположить следующее: уровень ВН имеет тенденцию к сни-

жению по мере развития болезни как в случае положительной динамики и выздоровления, так и в случае неблагоприятного течения. После инфицирования вирусные частицы в большом количестве накапливаются на слизистой оболочке в области входных ворот инфекции – носоглотки, поэтому бессимптомные инфицированные и пациенты на ранних стадиях болезни являются наиболее опасными в эпидемиологическом отношении. Со временем происходит инвазия вируса в клетки организма, репликация и диссеминация в различные ткани, что ведет к снижению количества вирусных частиц на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, но увеличению ВН в органах-мишенях (например, в ткани легких или в сосудистой стенке), обуславливая присоединение симптомов поражения конкретных систем [11, 12]. При этом тяжесть и исход болезни определяются не столько ВН, сколько особенностями индивидуальной реактивности, в частности иммунной (не исключая при этом влияния сопутствующей патологии) [16, 17]. Отсюда следует, что уровень назофарингеальной ВН, в большей степени, является отражением эпидемиологической обстановки, а также эффективности барьерных и неспецифических механизмов резистентности слизистых оболочек, в то время как количество вирусных частиц во внутренних средах организма зависит главным образом от эффективности иммунного ответа (и вероятно, от недостаточно изученных на данный момент, генетически детерминированных особенностей соматических и/или иммунных клеток, например, рецепторного аппарата, что делает некоторых индивидуумов склонными к тяжелому течению болезни) [2, 12, 23-26]. Данное предположение подтверждается результатами ряда исследований, нацеленных на изучение иммунного ответа при COVID-19: у бессимптомных пациентов и пациентов с легким течением инфекции специфические антитела к антигенам SARS-CoV-2 не обнаруживаются или присутствуют в незначительном количестве в отличие от пациентов с развернутой клинической картиной [12, 13, 15, 16]. На основании этого можно сделать предположение об элиминации вируса со слизистой оболочки до развития полноценного иммунного ответа. Имеет значение и время, прошедшее от инфицирования до забора биоматериала, что существенно влияет на интерпретацию полученных результатов.

Таблица 3

**Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у новорожденных с поражением и без поражения легких**

Группа новорожденных	Вирусная нагрузка Ме [Q1;Q3] копий/мл	Min-Max
С поражением легких, n=19	$3,2 \times 10^6$ [ $7,6 \times 10^5$ ; $4,9 \times 10^8$ ]	$3,2 \times 10^5 - 1,3 \times 10^9$
Без поражения легких, n=9	$1,5 \times 10^6$ [ $1,8 \times 10^4$ ; $3,4 \times 10^7$ ]	$1,2 \times 10^3 - 3,3 \times 10^{10}$



**Рис. 3.** Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у новорожденных с поражением и без поражения легких

Таблица 4

**Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у новорожденных в зависимости от типа вскармливания**

Тип вскармливания	Вирусная нагрузка Ме[Q1;Q3], копий/мл	Значимость отличий
Естественное, n=23	$1,6 \times 10^6$ [ $5,8 \times 10^5$ ; $7,9 \times 10^7$ ]	$p=0,7$
Искусственное, n=9	$1,8 \times 10^7$ [ $7,7 \times 10^5$ ; $6,6 \times 10^8$ ]	

Сравнение выполнено с использованием U-теста Манна-Уитни, отличия значимы при  $p < 0,05$ .

**Выводы.** ВН у новорожденных детей значимо выше показателя для педиатрической популяции в целом. При этом зависимости клинической тяжести заболевания от уровня назофарингеальной ВН не прослеживается. Преимущественно легкое течение COVID-19 у новорожденных детей может быть обусловлено возрастными особенностями: незрелостью собственных иммунных механизмов, низким уровнем экспрессии и функциональной активности рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2, необходимого для инвазии в клетку-мишень, отсутствием сопутствующих заболеваний, а также поступлением ряда факторов резистентности, в том числе секреторных антител, с грудным молоком [5, 10, 14, 18, 28].

## Литература

1. Вирусная нагрузка при COVID-19: недооценённый клинический и эпидемиологический маркер / Е.А. Орлова [и др.] // *Acta biomedica scientifica*. 2021. Т. 6, № 1. С. 33-39. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.5.
2. Viral load in COVID-19: an underestimated clinical and epidemiological marker / E.A. Orlova [et al.] // *Acta biomedica scientifica*. 2021. Vol. 6, No. 1. P. 33-39. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.5.
3. Генетическая обусловленность тяжести течения COVID-19 и последующего реинфицирования / О.В. Круско, Е.А. Новикова, П.К. Потапов, А.Г. Петрова // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2022. Т. 24, № 3. С. 593-604. DOI 10.17816/brmma109132.
4. Genetic conditionality of the severity of COVID-19 and subsequent reinfection / O.V. Krusko, E.A. Novikova, P.K. Potapov, A.G. Petrova // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022. Vol. 24, No. 3. P. 593-604. DOI 10.17816/brmma109132.
5. Долгополов И.С., Рыков М.Ю. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей: обзор литературы // *Российский педиатрический журнал*. 2022. Т. 3, № 1. С. 32-39. doi: <https://doi.org/10.15690/rpj.v3i1.2415>.
6. Dolgoplov I.S., Rykov M.Yu. Coronavirus infection COVID-19 in children: literature review // *Russian Pediatric Journal*. 2022. Vol. 3, No. 1. P. 32-39. doi: <https://doi.org/10.15690/rpj.v3i1.2415>
7. Клинический случай: постковидный мультисистемный синдром у ребенка 7 месяцев / С.В. Маркова, Т.Г. Дмитриева, Д.А. Новоприезжая, А.А. Мунхалов // *Якутский медицинский журнал*. 2022. Т. 3, № 79. С. 121-124. DOI 10.25789/YMJ.2023.81.31.
8. Clinical case: postcovid multisystem syndrome in a child of 7 months / S.V. Markova, T.G. Dmitrieva, D.A. Novopriezdaya, A.A. Munkhalov // *Yakut Medical Journal*. 2022. Vol. 3, No. 79. P. 121-124. DOI 10.25789/YMJ.2023.81.31.
9. Кобыльских Т.П. Грудное вскармливание в период пандемии COVID-19 / Т.П. Кобыльских, Н.Н. Смирнова // *Children's Medicine of the North-West*. 2022. Т. 10, № 2. С. 47-50.
10. Kobylskikh T.P. Breastfeeding during the COVID-19 pandemic / T.P. Kobylskikh, N.N. Smirnova // *Children's Medicine of the North-West*. 2022. Vol. 10, No. 2. P. 47-50.
11. Особенности течения идентифицированного COVID-19 у новорожденных детей / Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, М.С. Пустобаева [и др.] // *Российский педиатрический журнал*. 2022. Т. 3, № 1. С. 73.
12. Features of the course of identified COVID-19 in newborn children / E.V. Vodovozova, L.N. Ledeneva, M.S. Pustabaeva [et al.] // *Russian Pediatric Journal*. 2022. Vol. 3, No. 1. P. 73.
13. Про- и антиоксидантный статус у новорожденных с COVID-19 / Л.В. Рычкова, М.А. Даренская, А.Г. Петрова [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022. Т. 174, № 10. С. 472-476. DOI 10.47056/0365-9615-2022-174-10-472-476.
14. Pro- and antioxidant status in newborns with COVID-19 / L.V. Rychkova, M.A. Darenskaya, A.G. Petrova [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022. Vol. 174, No. 10. P. 472-476. DOI 10.47056/0365-9615-2022-174-10-472-476
15. Состояние антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19 / Л.В. Рычкова, М.А. Даренская, Н.В. Семёнова [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2021. Т. 6, № 6-2. С. 29-36.
16. The state of antioxidant status in children and adolescents with COVID-19 / L.V. Rychkova, M.A. Darenskaya, N.V. Semenova [et al.] // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2021. Vol. 6, No. 6-2. P. 29-36.
17. Состояние показателей иммунного статуса у детей после перенесённой новой коронавирусной инфекции / Е.В. Москалева, А.Г. Петрова, Л.В. Рычкова [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2021. Т. 6, № 2. С. 58-62. DOI 10.29413/ABS.2021-6.2.6.
18. The state of immune status indicators in children after a new coronavirus infection / E.V. Moskaleva, A.G. Petrova, L.V. Rychkova [et al.] // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2021. Vol. 6, No. 2. P. 58-62. DOI 10.29413/ABS.2021-6.2.6.
19. Якубова Л.Р., Гуменюк О.И., Черненко Ю.В. Грудное вскармливание во время заболеваемости COVID-19 // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021. Т. 66, № 4. С. 226.
20. Yakubova L.R., Gumenyuk O.I., Chernenkov Yu.V. Breastfeeding during the incidence of COVID-19 // *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021. Vol. 66, No. 4. P. 226.
21. A Meta-analysis on the role of children in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in household transmission clusters / Y. Zhu, C.J. Bloxham, K.D. Hulme [et al.] // *Clin Infect Dis*. 2021. V. 72. N. 12: e1146-e1153. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1825>.
22. Antibody responses after COVID-19 infection in patients who are mildly symptomatic or asymptomatic in Bangladesh / T. Shirin, T.R. Bhuiyan, R.C. Charles [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. V. 101. P. 220-225.
23. Comparison of seroconversion in children and adults with mild COVID-19 / Z.Q. Toh, J. Anderson, N. Mazarakis [et al.] // *JAMA Netw Open*. 2022. V. 5. N. 3: e221313. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1313>.
24. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women / C. Chambers, P. Krogstad, K. Bertrand. [et al.] // *JAMA*. 2020. V. 324. P. 1347-8.
25. Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection / L.V. Rychkova, M.A. Darenskaya, N.V. Semenova [et al.] // *International Journal of Biomedicine*. 2022. V. 12. N. 2. P. 242-246.
26. Resolution of viral load in mild COVID-19 patients is associated with both innate and adaptive immune responses / S. Anantharaja, G.N. Verma, A.K. Naseem. [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. 2022. V. 146: 105060. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.105060>.
27. Robust innate responses to SARS-CoV-2 in children resolve faster than in adults without compromising adaptive immunity / M. Vono, A. Huttner, S. Lemeille [et al.] // *Cell Rep*. 2021. V. 37, № 1: 109773. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109773>.
28. Saadaoui M. COVID-19 Infection during pregnancy: risk of vertical transmission, fetal, and neonatal outcomes / M. Saadaoui, M. Kumar, S. Al Khodor. J // *Pers Med*. 2021. V. 11. P. 483. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11060483>.
29. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality / J. Fajnzylber, J. Regan, K. Coxen [et al.] // *Nat Commun*. 2020. V. 11. P. 5493. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19057-5>.
30. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality / Fajnzylber, J., Regan, J., Coxen, K. [et al.] // *Nature communications*. 2020. V.11. N. 1. P. 1-9.
31. The association of viral load and disease severity in children with COVID-19 / K. Aykac, B.C. Cura Yayla, Y. Ozsurekci [et al.] // *J Med Virol*. 2021. V. 93: 3077- 3083. <https://doi.org/10.1002/jmv.26853>.
32. The relationship between COVID-19 viral load and disease severity: A systematic review / O. Dadras, A.M. Afsahi, Z. Pashaei [et al.] // *Immun Inflamm*. 2022. V. 10. N. 3: e580. doi:10.1002/iid3.580.
33. Viral dynamics and real-time RT-PCR Ct values correlation with disease severity in COVID-19 / A.A. Rabaan, R. Tirupathi, A.A. Sule [et al.] // *Diagnostics*. 2021. V. 11. № 6. P. 1091.
34. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19 / Zhou R., Li F., Chen F., [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. V. 96. P. 288-290.
35. Viral load and disease severity in COVID-19 / R.D. Pawar, L. Balaji, S. Mehta [et al.] // *Intern Emerg Med*. 2022. V. 17. P. 359-367. DOI: 10.1007/s11739-021-02786-w.
36. Virologic Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Children / L.M. Yonker, J. Boucau, J. Regan [et al.] // *J Infect Dis*. 2021. V. 224. N. 11. P. 1821-1829. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab509>.
37. Virological and immunological features of SARS-CoV-2 infected children with distinct symptomatology / N. Cotugno, A. Ruggiero, G.R. Pascucci [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. 2021. V. 32. N. 8. P. 1833-1842. <https://doi.org/10.1111/pai.13585>.
38. Zimmermann P. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections / P. Zimmermann, N. Curtis // *Arch Dis Child*. 2020. [archdischild-2020-320338](https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338). <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338>.

Е.С. Прокопьев, С.П. Зорина, М.К. Винокурова,  
О.Д. Кондратьева, Л.П. Яковлева

## СТРУКТУРА ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.17

УДК 616.24-002.5-053:616.98:578.834.1  
(571.56)

В статье проанализирована эпидемическая ситуация по туберкулезу и клиническая структура впервые выявленного туберкулеза легких среди взрослого населения, как в целом на территории Республики Саха (Якутия), так и с выделением Арктической зоны в период ограничительных мероприятий, организованных для борьбы с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В период усиления противоэпидемических мероприятий и санитарных мер произошло существенное снижение основных эпидемических показателей по туберкулезу, но при этом усугубилась ситуация по своевременному выявлению туберкулеза среди населения. Увеличилась доля впервые выявленных взрослых больных с деструктивными формами туберкулеза легких и бактериовыделением при самостоятельном обращении в медицинские организации.

Выявлена статистически значимая корреляционная связь между показателями объемов и качества профилактических осмотров населения на туберкулез и отягощенной клинической структурой впервые выявленных больных туберкулезом лиц.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, выявление, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, Якутия, Арктика.

The article analyzes the epidemic situation of tuberculosis and the clinical structure of newly diagnosed pulmonary tuberculosis among the adult population, both in general on the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) and with the allocation of the Arctic zone during the period of restrictive measures organized to combat the pandemic of a new coronavirus infection COVID-19.

During the period of strengthening anti-epidemic and sanitary measures, there was a significant decrease in the main epidemic indicators for tuberculosis, but at the same time, the situation with the timely detection of tuberculosis among the population worsened. The proportion of newly diagnosed adult patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis and bacterial excretion increased when self-referencing to medical organizations.

A statistically significant correlation was found between the indicators of the volume and quality of preventive examinations of the population for tuberculosis and the aggravated clinical structure of newly diagnosed patients with tuberculosis.

**Keywords:** pulmonary tuberculosis, detection, new coronavirus infection, COVID-19, Yakutia, Arctic.

**Введение.** В Республике Саха (Якутия) в последние годы проводится совершенствование противотуберкулезной помощи населению с учетом труднодоступных территорий, в том числе организованы централизованное лечение больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, высокотехнологичное хирургическое лечение, своевременный скрининг населения на туберкулез, которые привели к значительному улучшению и стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу.

Во всем мире в период пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) COVID-19 были введены ограничительные и противоэпидемические мероприятия, которые внесли свои коррективы в механизмы выявления, диагностики и лечения туберкулеза [2,3,5,10]. Ряд авторов в 2020-2021 гг. отмечают уменьшение охвата населения профилактическими осмотрами на туберкулез и, как следствие, снижение заболеваемости туберкулезом, кроме того, отмечается снижение охвата внеочередными осмотрами на туберкулез лиц из контакта с больным туберкулезом [1,7-9].

Возникшая в 2019 г. пандемия НКВИ потребовала полной перезагрузки систем здравоохранения всего мира и обратила внимание на важность массовых противоэпидемических мероприятий, направленных на снижение угрозы распространения инфекционных заболеваний. Фтизиатрическая служба в период пандемии была вынуждена подстроиться под введенные ограничительные мероприятия, которые были разработаны и нацелены на снижение угрозы рас-

пространения инфекции, но не учитывали необходимых алгоритмов, направленных на работу с социальными инфекциями [1,4,10]. Такая ситуация побудила головные фтизиатрические учреждения в центре и в регионах Российской Федерации изучить риски и разработать свои адаптированные мероприятия и схемы маршрутизации, но их оказалось недостаточно для поддержки темпов снижения показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза, стабилизировавшихся в предыдущие годы [3,8]. В результате ограничительных мероприятий, направленных на снижение распространения коронавирусной инфекции, значительно снизился охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез, что привело к резкому снижению показателя заболеваемости туберкулезом [8,10-13,15].

Ряд авторов предвидели риски увеличения числа пациентов с деструктивными формами туберкулеза и наличием бактериовыделения как наиболее эпидемически опасной категории пациентов, что подтверждается представленными в данной статье

ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева: **ПРОКОПЬЕВ Егор Спиридонович** – директор, гл. внештат. специалист фтизиатр МЗ РС (Я), prokoreves@ftiz14.ru, **ЗОРИНА Светлана Павловна** – к.м.н., зав. орг.-аналитич. отделом, zorinasp@ftiz14.ru, **ВИНОКУРОВА Мария Константиновна** – д.м.н., зам. директора; проф. Медицинского ин-та Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, **КОНДРАТЬЕВА Ольга Дмитриевна** – врач-статистик, **ЯКОВЛЕВА Людмила Петровна** – к.м.н., зав. Республиканским противотуберкулезным диспансером НПЦ «Фтизиатрия».

результатами исследования [9,11,14].

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в РС (Я) до пандемии НКВИ имела стабильную тенденцию к улучшению, за предшествующие пандемии 10 лет (с 2009 по 2019 гг.) показатель заболеваемости снизился на 30,3%, показатель смертности - на 58,5, наличие деструкции в легочной ткани при первичном выявлении - на 28,5, охват профилактическими осмотрами на туберкулез увеличился на 23,2%.

С 17 марта 2020 г. Указом Главы РС(Я) введен режим повышенной готовности на территории республики с принятием мер по противодействию распространению новой коронавирусной инфекции COVID-19. В числе противоэпидемических мероприятий были временно отменены диспансеризация населения и массовые профилактические медицинские осмотры, что в значительной мере снизило угрозу распространения не только коронавирусной инфекции, но и других инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, но при этом появилась новая угроза - позднее выявление заболевания туберкулезом. В период за 2 года до пандемии средний показатель заболеваемости всего населения в республике составлял 47,9 на 100 тыс. населения, в период пандемии показатель снизился на 39,5%, но доля деструктивных форм среди заболевших туберкулезом легких (ТЛ) повысилась на 15,9%. Охват всего населения республики профилактическими осмотрами на туберкулез снизился на 18,1%, что отразилось на клинической структуре впервые выявленного туберкулеза.

В данном исследовании изучена динамика заболеваемости туберкулезом среди взрослого населения, нетрудоспособность и смертность которых непосредственно влияют на потери в экономике страны, что подтверждается предыдущими исследованиями авторов этой статьи [2].

**Материалы и методы исследования.** В исследовании использовались показатели федеральных статистических отчетных и учетных форм (ф.33, ф.30, ТБ-03), списки пациентов из баз данных «Контингент» и «Контроль лечения» системы управления медицинскими базами данных «Барклай» и данные Федерального регистра больных туберкулезом лиц по РС(Я). Изучены показатели впервые выявленных взрослых пациентов (18 лет и старше) с ТЛ за два года в период пандемии НКВИ (2020-2021гг.) и два года до возникновения пандемии (2018-2019гг.).

Отдельно рассмотрены показатели Арктической зоны РС(Я) как территории с низкой плотностью населения (от 0,01 до 0,08 чел./км<sup>2</sup>) и ограниченной транспортной доступностью. Для определения связи между изменениями показателей в изучаемые периоды применялся корреляционный анализ с использованием коэффициентов корреляции по Пирсону и t-Кендала. Для определения связи между трендами различных показателей было применено их взвешивание по динамике охвата населения ФЛГ-исследованиями. К изучаемым показателям рассчитывались среднее значение (М) и стандартное отклонение среднего (m). Формы впервые выявленного туберкулеза легких при наличии деструкции

в легочной ткани и бактериовыделения считались «запущенными». Расчеты выполнялись в таблицах Excel, Microsoft Office 2019 и в статистическом пакете IBM SPSS Statistics.

**Результаты и обсуждение.** В период пандемии НКВИ в Республике Саха (Якутия) были применены ограничительные меры, которые оказали значительное влияние на охват населения массовыми флюорографическими (ФЛГ) осмотрами на туберкулез, что повлекло за собой изменение ряда показателей эффективности выявления туберкулеза в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи (МО ПМСП).

Проведен корреляционный анализ по Пирсону для оценки значимости из-

Таблица 1

Корреляционный анализ показателей изученных показателей среди взрослого населения в Республике Саха (Якутия) за периоды 2018-2019гг. и 2020-2021гг.

Показатель	Темп снижения/повышения, %	Коэффициент г-Пирсона	Уровень значимости (2-сторон)
Республика Саха (Якутия)			
Заболеваемость	-41,3	0,530558	0,001043
Охват ФЛГ осмотрами	-18,6	0,776775	0,000000
Доля лиц, не проходивших ФЛГ исследование 2 года и более	11,1	0,767547	0,000000
Доля запущенных случаев ТЛ	69,9	0,491074	0,002556
Арктическая зона РС (Я)			
Заболеваемость	-32,7	0,534530	0,059842
Охват ФЛГ осмотрами	-14,9	0,808062	0,000831
Доля лиц, не проходивших ФЛГ исследование 2 года и более	160,0	0,839557	0,000331
Доля запущенных случаев ТЛ	48,6	0,264876	0,381808*

\*Корреляция Пирсона не показывает значимую корреляцию (имеются выбросы). При применении t-Кендала коэффициент -0,536925, уровень значимости -0,013316, что означает наличие связи признаков



**Рис. 1.** Динамика показателей заболеваемости туберкулезом легких, охват ФЛГ-обследованием и доли пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких с распадом в легочной ткани среди взрослого населения в РС(Я) и в Арктической зоне РС(Я) за период с 2018 по 2021 г.

менений показателей по туберкулезу в динамике по изучаемым периодам: до пандемии COVID-19 - 2018-2019 гг. и в период пандемии - 2020-2021 гг. (табл. 1).

Охват ФЛГ-осмотрами взрослого населения республики снизился на 18,6%, а в Арктической зоне на 14,9% (рис. 1). Вместе с тем в республике произошло резкое снижение показателей заболеваемости взрослого населения туберкулезом легких как в целом по региону, так и в Арктической зоне - на 41,3 и 32,7% соответственно. Увеличилась доля впервые выявленных взрослых больных ТЛ с распадом в легочной ткани (в среднем по республике и в Арктической зоне на 19,1 и 5,3% соответственно), при этом в Арктической зоне районов доля таких па-

циентов превышает среднереспубликанский показатель до пандемии на 16,6%, а в период пандемии на 4,3% (рис. 1).

Определена сильная и значимая линейная корреляционная связь между темпом снижения показателей заболеваемости ТЛ и темпом снижения показателей охвата ФЛГ-исследованием взрослого населения муниципальных образований республики (табл. 2). Между темпом снижения показателей охвата взрослого населения ФЛГ-исследованиями и долей впервые выявленных взрослых больных ТЛ с распадом в легочной ткани в разрезе муниципальных образований республики имеется линейная корреляционная связь, но она обратная и незначительная, в то же время выяв-

лена сильная корреляционная связь между динамикой охвата населения ФЛГ осмотрами и долей деструктивных форм среди впервые выявленных взрослых пациентов с ТЛ (табл. 2).

Обращает внимание, что в период пандемии заметно увеличилась доля населения, не проходившего ФЛГ-обследование 2 и более года: в среднем по республике на 11,1%, в Арктической зоне - в 2,6 раза (табл. 2). Среди изучаемых групп пациентов увеличилась доля выявления туберкулеза при самостоятельном обращении за медицинской помощью в МО ПМСП: в среднем по республике на 46,8%, в Арктической зоне - в 2,6 раза (рис. 2).

В динамике новых случаев ТЛ у изучаемых групп пациентов увеличилась доля «запущенных» форм, в среднем

Таблица 2

**Парный корреляционный анализ темпов снижения/повышения показателей по впервые выявленному туберкулезу легких взрослого населения в Республике Саха (Якутия) и в Арктической РС (Я) зоне за периоды 2018-2019гг. и 2020-2021гг.\***

Парные переменные (темп снижения/повышения)	M±m	Коэффициент r-Пирсона/	Уровень значимости (2-сторон)
<b>Республика Саха (Якутия)</b>			
Охват ФЛГ-осмотрами/ Заболеваемость	19,3±0,29 83,4±4,51	0,122412***	0,004817
Охват ФЛГ-осмотрами/ Доля запущенных форм	19,3±0,29 91,7±5,17	0,289103***	0,000000
Доля населения, не проходившего ФЛГ-осмотры 2 года и более/ Доля пациентов с полостью распада в легочной ткани	109,7±10,72 35,7±5,17	-0,124006***	0,004290
Доля населения, не проходившего ФЛГ-осмотры 2 года и более/ Доля пациентов, выявленных при самостоятельном обращении за медицинской помощью	109,7±10,72 51,5±4,39	0,143629***	0,000925
Заболеваемость/ Доля запущенных форм ТЛ	83,4±4,51 91,7±5,17	-0,091671**	0,035070
Заболеваемость/ Доля МЛУ/ШЛУ возбудителя	83,4±4,51 5,5±3,38	-0,120161***	0,005661
Доля пациентов, выявленных при самостоятельном обращении за медицинской помощью/ Доля запущенных форм	51,5±4,39 91,7±5,17	0,520253***	0,000000
<b>Арктическая зона</b>			
Охват ФЛГ-осмотрами/ Заболеваемость	20,5±0,50 60,8±6,37	0,355492***	0,000000
Охват ФЛГ-осмотрами/ Доля запущенных форм	20,5±0,50 133,3±10,01	0,760004***	0,000000
Доля населения, не проходившего ФЛГ-осмотры 2 года и более / Доля пациентов с полостью распада в легочной ткани	220,5±24,23 -5,93±4,51	0,407058***	0,000000
Доля населения, не проходившего ФЛГ-осмотры 2 года и более / Доля пациентов, выявленных при самостоятельном обращении за медицинской помощью	220,5±24,23 71,7±6,45	-0,073506 (нет корреляции)	0,302107
Заболеваемость/ Доля запущенных форм ТЛ	60,8±6,37 133,3±10,01	0,169259**	0,016838
Заболеваемость/ Доля МЛУ/ШЛУ возбудителя	60,8±6,37 -5,4±4,73	-0,423332***	0,000000
Доля пациентов, выявленных при самостоятельном обращении за медицинской помощью/ Доля запущенных форм ТЛ	71,7±6,45 133,3±10,01	0,386985***	0,000000

\*Применено взвешивание наборов данных. \*\* Корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторон.). \*\*\*Корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторон.).

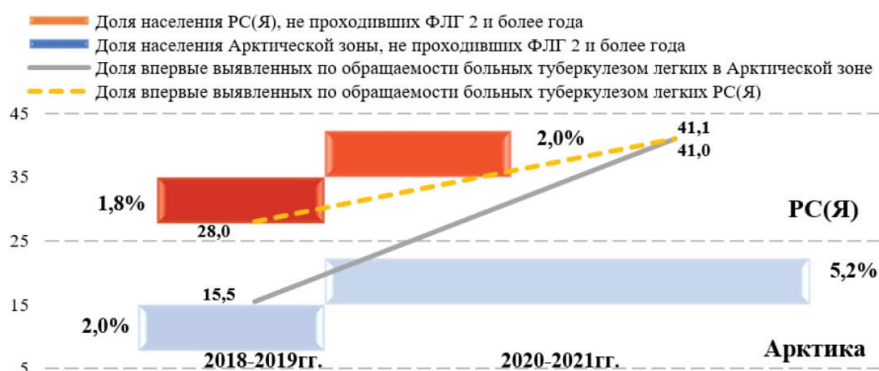


Рис. 2. Сравнение доли населения, не проходившего ФЛГ-обследование 2 и более года, с долей впервые выявленных по обращаемости больных туберкулезом легких в РС(Я) и в Арктической зоне РС(Я) за периоды 2018-2019 и 2020-2021 гг.

по республике на 69,9%, в Арктической зоне - на 48,6%. Среди впервые выявленных с «запущенными» формами заболевания доля пациентов с казеозной пневмонией увеличилась: по РС(Я) на 35,4%, в Арктической зоне - на 98,4% (рис. 3).

Показатели доли бактериовыделителей (МБТ(+)) и пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя неоднозначны и требуют дальнейшего изучения. Данные показатели в Арктической зоне имели отрицательный тренд на 24,0 и 29,6% соответственно, в то время как в среднем по республике доля МБТ(+) пациентов снизилась на 9,1%, а доля пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя увеличилась на 29,6%. При выполнении методов корреляции значимых отличий в динамике вышеуказанных показателей по периодам не выявлено (табл. 2).

Парный корреляционный анализ и уровень значимости между показателями охвата населения профилак-

тическими осмотрами на туберкулез методом ФЛГ, заболеваемостью туберкулезом и своевременностью его выявления представлены в табл. 2.

Снижение охвата населения ФЛГ-осмотрами статистически значимо снизило показатели заболеваемости туберкулезом и повлияло на повышение доли «запущенных» форм среди впервые выявленного туберкулеза легких как в целом по республике, так и в Арктической зоне районов. Увеличение доли населения, не проходившего ФЛГ-обследование два года и более, в республике статистически значимо коррелирует с увеличением доли пациентов с распадом в легочной ткани и доли пациентов, выявленных при самостоятельном обращении за медицинской помощью. В Арктической зоне значимой связи между последними двумя показателями не обнаружено.

Вышеуказанные корреляционные связи указывают на значимую связь снижения скрининга населения ФЛГ-осмотрами с ухудшением качества

выявления туберкулеза. Кроме того, в значительной степени утяжелились формы впервые выявленного туберкулеза легких, о чем свидетельствует значимая корреляция показателя заболеваемости с долей «запущенных» деструктивных форм туберкулеза и долей пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя.

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты исследования и обобщенный опыт других авторов свидетельствуют, что ограничительные мероприятия, связанные с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, несомненно, сдержали угрозу распространения этой крайне опасной инфекции и других инфекционных заболеваний, в том числе и туберкулеза. Но был упущен тот факт, что при отмене массовых профилактических осмотров на туберкулез возникает риск несвоевременного выявления туберкулеза и появления скрытых (не выявленных) источников инфекции, в том числе с МЛУ/ШЛУ возбудителя, что в дальнейшем может оказать негативное влияние на показатель заболеваемости туберкулезом и его клиническую структуру.

В Республике Саха (Якутия) в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 произошло значительное снижение эпидемических показателей заболеваемости, смертности и распространенности туберкулеза. В то же время увеличилась доля пациентов с «запущенными» формами туберкулеза легких: увеличение частоты выявления полостей распада в легочной ткани, с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, а также увеличилась доля пациентов, выявленных при самостоятельном обращении за медицинской помощью.

С целью снижения частоты выявления эпидемически опасных форм туберкулеза легких, а также снижения случаев смерти от данной инфекции требуется усиление мер по своевременному выявлению изменений в органах грудной клетки путем планового ежегодного проведения ФЛГ-скрининга всего населения от 15 лет и старше.

Требуется дальнейшее изучение динамики эпидемиологических показателей и клинической структуры туберкулеза легких для оценки качества работы первичной медицинской сети по профилактике и своевременному выявлению туберкулеза и принятия управленческих решений на уровне региональных органов здравоохранения.

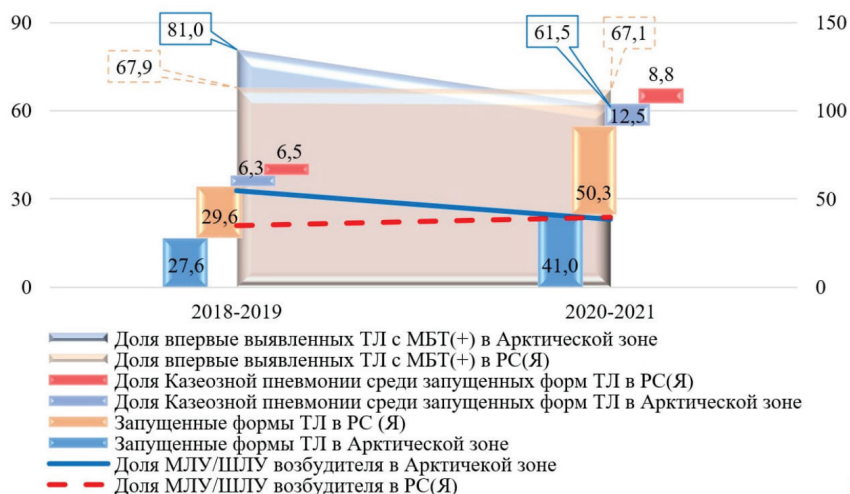


Рис. 3. Динамика клинической структуры впервые выявленного туберкулеза легких у взрослых (18 лет и старше) за период 2018-2019 и 2020-2021 гг., %

## Литература

1. Богородская Е.М. Влияние пандемии COVID-19 на организацию противотуберкулезной помощи в городе Москве // Туберкулез и социально-значимые болезни. 2020;(4):3-9. Bogorodskaya E. M. Impact of COVID-19 pandemic on tuberculosis control in Moscow city // Tuberculosis and socially significant diseases. 2020;(4):3-9. <http://tb-journal.ru/storage/app/media/online-magazine/2020-4-full.pdf>
2. Зорина С.П., Кондратьева О.Д., Винокурова М.К. Экономический ущерб в результате преждевременной смертности от туберкулеза среди трудоспособного населения в Республике Саха (Якутия) // Туберкулез и болезни легких. 2019; 97 (12):54-55. Zorina S.P., Kondratieva O.D., Vinokurova M.K. Economic losses as a result of premature mortality from tuberculosis among employable population in the Republic of Sakha (Yakutia) // Tuberculosis and Lung Diseases. 2019;97(12):54-55. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-54-55>
3. Информационная записка ВОЗ. COVID-19: соображения в отношении лечения туберкулеза (ТБ) (5 мая 2021). WHO Information Note: COVID-19 considerations for tuberculosis (TB) care (5 May, 2021). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341126/WHO-2019-nCoV-TB-care-2021.1-rus.pdf>
4. Внедрение новых технологий по амбулаторно-поликлинической помощи больным туберкулезом в условиях пандемии COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Кравченко А.Ф., Прокопьев Е.С., Яковлева Л.П., Лукина А.М., Лугинова Е.Ф., Валь Н.С. // Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(12):20-24. The introduction of new technologies for out-patient care for tuberculosis patients during the COVID-19 pandemic in the Republic of Sakha (Yakutia) / Kravchenko A.F., Prokopiev E.S., Yakovleva L.P., Lukina A.M., Luginova E.F., Val N.S. // Tuberculosis and Lung Diseases. 2020; 98(12):20-24. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-20-24>
5. Мохирева Л.В., Солдатенко А.В., Леонтьев В.В. Опыт амбулаторной работы с больными туберкулезом в условиях распространения коронавирусной инфекции // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2020; (4):64-68. Mokhireva L.V., Soldatenko A.V., Leont'ev V.V. Experience of outpatient management of tuberculosis patients under spread of coronavirus infection // Tuberculosis and socially significant diseases. 2020;(4):64-68. <http://tb-journal.ru/storage/app/media/online-magazine/2020-4-full.pdf>
6. Русакова Л.И., Кучерявая Д.А., Стерликов С.А. Оценка влияния пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в Российской Федерации // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021; (2):553-577. Rusakova L.I., Kucheryavaya D.A., Sterlikov S.A. Impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis care system in the Russian Federation // Current problems of health care and medical statistics. 2021; (2):553-577. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vliyaniya-pandemii-covid-19-na-sistemu-okazaniya-protivotuberkulyoznoy-pomoschi-v-rossiyskoy-federatsii>
7. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19 // Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;1:10-4. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculosis in the structure of COVID-19 patients comorbidities // Pacific Medical Journal. 2021; (1):10-4. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-10-14
8. Стерликов С.А., Сон И.М., Саенко С.С., Русакова Л.И., Галкин В.Б. Возможное влияние пандемии COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020; (2):191-205. Sterlikov S.A., Son I.M., Saenko S.S., Rusakova L.I., Galkin V.B. Proposed impact of COVID-19 pandemic on tuberculosis incidence // Current problems of health care and medical statistics. 2020;(2):191-205. doi:10/24411/3212-2935-2020-00042
9. Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом, как инструмент мониторинга влияния противоэпидемических мероприятий,

вызванных пандемией COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи / Тестов В.В., Стерликов С.А., Васильева И.А., Сидорова И.А., Михайлова Ю.В. // Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(11):6-11.

Federal register of TB cases as a tool for monitoring the impact of COVID-19 pandemic response activities on the TB care system / Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasilyeva I.A., Sidorova I.A., Mikhaylova Yu.V. // Tuberculosis and Lung Diseases. 2020; 98(11):6-11. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-6-11>

10. Buonsenso D., Iodicec F., Bialal J. S., Goletti D. COVID-19 effects on tuberculosis care in Sierra Leone // Pulmonology. – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.013>

11. Gupta A., Singla R., Caminero J. A., Singla N., Mrigpuri P., Mohan A. Impact of COVID-19 on tuberculosis services in India // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2020. – Vol. 24, № 6. – P. 637-639. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0212>

12. D. Visca, C.W.M. Ong, S. Tiberi, R. Centis, L. D'Ambrosio, B. Chen, J. Mueller, P. Mueller, R. Duarte, M. Dalcolmo, G. Sotgiu, G.B. Migliori, D. Goletti, Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects, Pulmonology, Volume 27, Issue 2, 2021, Pages 151-165, ISSN 2531-0437, <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>

13. Fang JL, Chao CM, Tang HJ. The impact of COVID-19 on the diagnosis of TB in Taiwan. Int J Tuberc Lung Dis. 2020 Dec 1;24(12):1321-1322. doi: 10.5588/ijtld.20.0746. PMID: 33317682.

14. Barrett J, Painter H, Rajgopal A, Keane D, John L, Papineni P, Whittington A. Increase in disseminated TB during the COVID-19 pandemic. Int J Tuberc Lung Dis. 2021 Feb 1;25(2):160-166. doi: 10.5588/ijtld.20.0846. PMID: 33656432.

15. Di Gennaro, F., Gualano, G., Timelli, L., Vittozzi, P., Di Bari, V., Libertone, R., Cerva, C., Pinnarelli, L., Nisii, C., Ianniello, S., Mosti, S., Bevilacqua, N., Iacomini, F., Mondini, A., Topino, S., Goletti, D., Vaia, F., Ippolito, G., Girardi, E., & Palmieri, F. (2021). Increase in Tuberculosis Diagnostic Delay during First Wave of the COVID-19 Pandemic: Data from an Italian Infectious Disease Referral Hospital. Antibiotics, 10. DOI:10.3390/antibiotics10030272 Corpus ID: 232381455

10. Buonsenso D., Iodicec F., Bialal J. S., Goletti D. COVID-19 effects on tuberculosis care in Sierra Leone // Pulmonology. – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.013>

В.М. Николаев, Е.К. Румянцев, С.И. Софронова,  
С.Д. Ефремова, А.Н. Романова

## АССОЦИАЦИЯ ДЕЛЕЦИОННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *GSTM1* И *GSTT1* СО СТЕПЕНЬЮ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ПОЖИЛЫХ ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.18

УДК 159.963.2; 591.481.3

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., [Nikolaev1126@mail.ru](mailto:Nikolaev1126@mail.ru), **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с., **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с. - руковод. отдела, **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор.

С целью анализа ассоциации полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* со степенью поражения легких у пожилых лиц в Якутии, перенесших COVID-19, проведено обследование добровольцев, переболевших коронавирусной инфекцией, в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст 64,470±0,602 года). Результаты нашего исследования показывают, что комбинация нулевых делеционных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* является фактором риска развития тяжелых степеней поражения легких у пожилых лиц.

**Ключевые слова:** глутатион-S-трансфераза, гены *GSTM1* и *GSTT1*, делеционные полиморфизмы, COVID-19, SARS-CoV-2.

To analyze the association of polymorphisms of the *GSTM1* and *GSTT1* genes with the degree of lung damage in elderly people in Yakutia who suffered from COVID-19, a survey of volunteers who had a coronavirus infection aged 60 to 75 years (average age 64.470 ± 0.602

years) was conducted. The results of our study find out that the combination of zero deletion genotypes *GSTM1* and *GSTT1* is a risk factor for the development of severe lung lesions in the elderly.

**Keywords:** glutathione-S-transferase, *GSTM1* and *GSTT1* genes, deletion polymorphisms, COVID-19, SARS-CoV-2.

**Введение.** Вирус SARS-CoV-2 отличается от других респираторных инфекций довольно высокой вирулентностью и смертностью. Многими исследователями установлено, что тяжёлые формы заболевания чаще бывают у пожилых людей с сопутствующими заболеваниями: сахарный диабет, сердечно-сосудистые и т.д. [4].

Установлено, что существенную роль в патогенезе COVID-19 играет свободнорадикальное окисление липидов [2]. Вирус SARS-CoV-2 инициирует продукцию свободных радикалов и ингибирует антиоксидантную защиту за счет подавления экспрессии транскрипционного фактора Nrf2 (nuclear factor E2-related factor 2) [17]. Токсичные продукты перекисного окисления липидов участвуют в повреждении клеток, тканей. Обезвреживание токсичных продуктов перекисного окисления липидов осуществляет фермент глутатион S-трансфераза, уменьшая интенсификацию свободнорадикального окисления липидов [6, 15].

Глутатион-S-трансферазы (GST; EC 2.5.1.18) представляют собой большое и широко распространенное семейство ферментов, которые делятся на три основные группы: цитозольные, митохондриальные, микросомальные. У человека ферменты GST представлены преимущественно цитозольным семейством. Различают 7 классов цитозольных ферментов GST ( $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\sigma$ ,  $\omega$ ,  $\zeta$ ), в которые входят 17 изоформ фермента, каждый кодируется отдельным геном или группой генов, расположенных на разных хромосомах [1]. Ферменты, кодируемые генами *GSTM1* и *GSTT1*, представляют собой наиболее изучены, хорошо экспрессируются в тканях легких человека, их гены расположены на хромосомах 1p13.3 и 22q11.23 соответственно [14]. Особенностью данных генов *GSTM1* и *GSTT1* является наличие в них протяженных делеций, характеризующихся отсутствием экспрессии соответствующих ферментов. Делеционные полиморфизмы генов *GSTM1* и *GSTT1* встречаются с высокой частотой во многих популяциях человека. Носители гомозиготных нулевых делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* имеют повышенный риск развития многофакторных заболеваний, связанных с окислительным стрессом, включая респираторные, сердечно-со-

судистые, онкологические и прочие заболевания [7, 18, 20].

**Целью** данной работы было проведение анализа ассоциации полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* со степенью поражения легких у пожилых лиц, перенесших COVID-19.

**Материал и методы исследования.** Проведено обследование 51 пожилого добровольца в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст:  $64,470 \pm 0,602$  года). Все обследованные перенесли коронавирусную инфекцию, были выписаны из стационара в период с августа по сентябрь 2020 г., обследование и взятие материала осуществлялось в марте 2021 г. У всех участников исследования было получено информированное согласие на исследование (протокол локального этического комитета ЯНЦ КМП №52 от 24 марта 2021 г., решение 1).

Поскольку коронавирусная инфекция ассоциируется с развитием пневмонии у пациентов, диагностику поражения (воспаления) легких оценивали по проценту деструкции легочной ткани на основании компьютерной томографии (КТ). В нашем исследовании пациенты были разделены на две группы: 1 – пациенты с легкой степенью поражения легких (КТ1-2), 2 – пациенты с тяжелой степенью поражения легких (КТ 3-4). Клинические показатели во время заболевания, такие как степень поражения легких по данным КТ, были взяты из выписки медицинской карты. Все участники были лично опрошены, заполнили серии анкет. Общая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Для генотипирования из цельной крови выделяли ДНК стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Образцы ДНК

были протипированы по делеционным полиморфизмам генов биотрансформации *GSTT1* и *GSTM1*, которые кодируют соответственно ферменты глутатион S-трансферазы  $\theta 1$  и  $\mu 1$ . Типирование образцов по генам *GSTT1* и *GSTM1* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методике, описанной в [20].

Визуализацию результатов осуществляли электрофоретически в 3%-ном агарозном геле, с добавлением бромистого этидия. Результаты ПЦР просматривали в проходящем УФ-свете на трансиллюминаторе. Наличие делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* определяли по отсутствию соответствующих фрагментов: 219 п.н. – для *GSTM1* и 459 п.н. – для *GSTT1*. Наличие этих фрагментов свидетельствует о присутствии по крайней мере одной нормальной (без делеции) копии генов. В качестве внутреннего контроля использовали  $\beta$ -глобин с фрагментом 268 п.н. Свидетельством проведения успешного ПЦР анализа являлось наличие амплификата размером 268 п.н., гена  $\beta$ -глобулина.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS 11,5 for Windows и Microsoft Excel. Связь между степенью поражения легкого по КТ и генотипами у лиц, перенесших COVID-19, оценивали по отношению шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Сравнение частоты генотипов в группах больных и здоровых лиц осуществляли с помощью критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Согласно полученным нами данным, из всех обследованных пожилых лиц 74,50%

Таблица 1

Общая характеристика обследованных лиц, переболевших коронавирусной инфекцией

Показатель	Значения
Количество обследованных	51
Мужчины / женщины	59/102
Группа пациентов по степени поражения легких (КТ)	
1-2	38 (74,50%)
Возраст, лет	$63,947 \pm 0,673$
3-4	13 (25,49%)
Возраст, лет	$66,000 \pm 1,260$



Таблица 2

Частота генотипов *GSTM1* и *GSTT1* и их связь со степенью поражения легких у пожилых лиц, перенесших COVID-19

Генотип		Группа	n (%)	p	ОШ (95% ДИ)
<i>GSTM1</i>	<i>M<sup>+/+</sup></i>	1	17 (44,74)	0,20	2,69(0,63-11,38)
	<i>M<sup>+/+</sup></i>	2	3 (23,08)		
	<i>M<sup>-/-</sup></i>	1	21(55,26)		0,37(0,08-1,56)
	<i>M<sup>-/-</sup></i>	2	10(76,92)		
<i>GSTT1</i>	<i>T<sup>+/+</sup></i>	1	21 (55,26)	0,20	2,77(0,72-10,61)
	<i>T<sup>+/+</sup></i>	2	4 (30,77)		
	<i>T<sup>-/-</sup></i>	1	17 (44,73)		0,35(0,09-1,37)
	<i>T<sup>-/-</sup></i>	2	9 (69,23)		
<i>GSTM1/GSTT1</i>	<i>M<sup>+/+</sup>/T<sup>+/+</sup></i>	1	9 (23,68)	0,70	1,70(0,31-9,17)
	<i>M<sup>+/+</sup>/T<sup>+/+</sup></i>	2	2 (15,38)		0,58(0,10-3,15)
<i>GSTM1/GSTT1</i>	<i>M<sup>-/-</sup>/T<sup>-/-</sup></i>	1	9 (23,68)	0,02	0,19(0,05-0,74)
	<i>M<sup>-/-</sup>/T<sup>-/-</sup></i>	2	8 (61,54)		5,15(1,34-19,77)
<i>GSTM1/GSTT1</i>	<i>M<sup>+/+</sup>/T<sup>+/+</sup></i>	1	12 (31,58)	0,47	2,53(0,48-13,27)
	<i>M<sup>+/+</sup>/T<sup>+/+</sup></i>	2	2 (15,38)		0,39(0,07-2,06)
<i>GSTM1/GSTT1</i>	<i>M<sup>+/+</sup>/T<sup>+/-</sup></i>	1	8 (21,05)	0,41	3,20(0,36-28,42)
	<i>M<sup>+/+</sup>/T<sup>+/-</sup></i>	2	1 (7,69)		0,31(0,03-2,77)

перенесли коронавирусную инфекцию с легкой степенью поражения легких, а 25,49% - с тяжелой степенью (табл. 1).

Распределение делеционных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* у пациентов с легкой и тяжелой степенями поражения легких показано в табл. 2. Частота генотипов *GSTM1<sup>-/-</sup>* и *GSTT1<sup>-/-</sup>* (нулевые генотипы) была выше среди добровольцев с тяжелой степенью поражения легких по сравнению с добровольцами с более легкой степенью (76,92% против 55,26%; 69,23% против 44,73% соответственно), но различия не достигали статистической значимости.

Лица, переболевшие COVID-19, с комбинацией двух нулевых генотипов (*GSTM1<sup>-/-</sup> / GSTT1<sup>-/-</sup>*) показали достаточно высокий риск развития тяжелой степени поражения легких - в 5,15 раза (61,54% против 23,68%), что является свидетельством достоверной ассоциации комбинации нулевых генотипов с развитием более тяжелых форм поражения легких у пожилых лиц, перенесших COVID-19 ( $P < 0,05$ ).

Патогенез SARS-CoV-2 при заболевании COVID-19 связан со способом проникновения вируса в организм человека. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку путем взаимодействия с белковым рецептором ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2). SARS-CoV-2 блокирует работу белка ACE2, стимулирует его интернализацию. Потеря активности рецептора ACE2 приводит к быстрому падению выработки ангиотензина-1-7 (Ang 1-7), а следо-

вательно, накоплению ангиотензин II (Ang II). Дисбаланс между ангиотензином II (гиперактивность) и ангиотензином 1-7 (дефицит) может играть роль в возникновении острого повышения артериального давления [12].

Кроме того, накопление октапептида Ang II приводит к увеличению экспрессии транскрипционного ядерного фактора-кВ (NF-кВ). Результаты, полученные в работе группой исследователей *in vitro* [3] на модели клеток бронхиального эпителия человека, являются косвенным подтверждением экспрессии NF-кВ. Результаты показали, что при заражении клеток вирусом SARS-CoV-2 наблюдается сверхэкспрессия белков: CCL20, CXCL1, IL-1B, IL-6, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL2, CXCL16 и TNF. Данные белки способны привести к хемотаксису нейтрофилов в поражённые вирусом ткани (ткани легких) и сильной воспалительной реакции. Нейтрофилы в зараженных вирусом тканях интенсивно генерируют АФК, тем самым смещая прооксидантно-антиоксидантное равновесие в сторону интенсификации свободнорадикальных процессов [9]. О смещении прооксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону перекисного окисления липидов свидетельствуют исследования других авторов [10,13].

Khomich O.A. и соавт. показали, что высокий уровень АФК и нарушение окислительно-восстановительного баланса хозяина имеют большое значе-

ние для репликации вирусов и возникновения заболевания [10]. Fuentes E. с соавт. показали, что вирус SARS-CoV-2 активирует тромбоциты [5]. Тромбоциты в свою очередь побуждают нейтрофилы производить нейтрофильные внеклеточные ловушки, которые играют ключевую роль в развитии тромбоцитарных осложнений, приводящих к острой дыхательной недостаточности в тканях легких, приводят к развитию гипоксии, которая еще больше инициирует свободнорадикальные окислительные процессы [8].

Ферменты глутатион-S трансферазы обезвреживают продукты свободнорадикального окисления, тем самым являясь ингибиторами развития окислительного стресса. Наличие делеционных полиморфизмов в генах *GSTM1* и *GSTT1* приводит к более высокому риску инициации свободнорадикальных реакций и развитию окислительного стресса. В свою очередь окислительный стресс играет важную роль в восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и повышают риски развития большого числа осложнений при COVID-19 [16].

Наше исследование показало, что пациенты-носители комбинации нулевых генотипов *GSTM1<sup>-/-</sup>* и *GSTT1<sup>-/-</sup>*, переболевшие COVID-19, имеют более высокий риск развития тяжелых степеней поражения легких. В исследовании Saadat M. было показано, что люди с нулевым генотипом гена *GSTT1* имели более высокий риск заражения COVID-19 по сравнению с лицами, не имеющими делеционного полиморфизма [15].

Результаты нашего исследования показывают, что комбинация нулевых делеционных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* у пожилых лиц в Якутии, переболевших COVID-19, является фактором риска развития тяжелых степеней поражения легких.

## Литература

1. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Меньшикова Е.Б. [и др.]. М.: Фирма «Слово», 2006. 556 с.
2. Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants. / Menshchikova E.B., et al. Moscow: Firm "Slovo", 2006. 556 p.
3. Шулькин А.В., Филимонова А.А. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. М., 2020; 5: 187-194. doi:10.18565/therapy.2020.5.187-194
4. Shchulkin A.V., Filimonova A.A. The role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in the pathogenesis of COVID-19, Moscow 2020; 5:187-194. doi:10.18565/therapy.2020.5.187-194
5. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*.

2020;181(5):1036-1045.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.04.026

4. Fischer F, Raiber L, Boscher C, Winter MH. COVID-19 and the Elderly: Who Cares?. *Front Public Health*. 2020;8:151. Published 2020 Apr 21. doi:10.3389/fpubh.2020.00151

5. Fuentes E, Gibbins JM, Holbrook LM, Palomo I. NADPH oxidase 2 (NOX2): A key target of oxidative stress-mediated platelet activation and thrombosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2018 Oct;28(7):429-434. doi: 10.1016/j.tcm.2018.03.001. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29661712.

6. Hayes JD, Strange RC. Potential contribution of the glutathione S-transferase supergene family to resistance to oxidative stress. *Free Radic Res*. 1995;22(3):193-207. doi:10.3109/10715769509147539

7. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favalaro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;507:167-173. doi:10.1016/j.cca.2020.04.027

8. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906-918. doi:10.1182/blood-2018-11-882993

9. Jain SK, Parsanathan R, Levine SN, Vochini JA, Holick MF, Vanchiere JA. The poten-

tial link between inherited G6PD deficiency, oxidative stress, and vitamin D deficiency and the racial inequities in mortality associated with COVID-19. *Free Radic Biol Med*. 2020;161:84-91. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.002

10. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV. Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses*. 2018;10(8):392. Published 2018 Jul 26. doi:10.3390/v10080392

11. Laforge M, Elbim C, Frère C, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19 [published correction appears in *Nat Rev Immunol*. 2020;20(9):515-516. doi:10.1038/s41577-020-0407-1

12. McCarthy CG, Wilczynski S, Wenceslau CF, Webb RC. A new storm on the horizon in COVID-19: Bradykinin-induced vascular complications. *Vascul Pharmacol*. 2021;137:106826. doi:10.1016/j.vph.2020.106826

13. Ntyonga-Pono MP. COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment? *Pan Afr Med J*. 2020 Apr 29;35(Suppl 2):12. doi: 10.11604/pamj.2020.35.2.22877. PMID: 32528623; PMCID: PMC7266475.

14. Rodríguez-Santiago B, Brunet A, Sobriño B, et al. Association of common copy number variants at the glutathione S-transferase genes and rare novel genomic changes with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2010;15(10):1023-1033. doi:10.1038/mp.2009.53

15. Saadat M. An evidence for correlation between the glutathione S-transferase T1 (GSTT1) polymorphism and outcome of COVID-19. *Clin Chim Acta*. 2020;508:213-216. doi:10.1016/j.cca.2020.05.041

16. Salihefendic N, Zildzic M, Ahmetagic S. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) from Endemic Influenza A/H1N1: Prehospital Management. *Med Arch*. 2015;69(1):62-63. doi:10.5455/medarh.2015.69.62-63

17. Shen ZJ, Lu N, Gao LL, Lv J, Luo HF, Jiang JF, Xu C, Li SY, Mao JJ, Li K, Xu XP, Lin B. Initial chest CT findings in COVID-19: correlation with clinical features. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020 Aug.;21(8):668-672. doi: 10.1631/jzus.B2000133. PMID: 32748582; PMCID: PMC7237343.

18. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutat Res*. 2001;482(1-2):21-26. doi:10.1016/s0027-5107(01)00206-8

19. Zehra A, Zehra S, Ismail M, Azhar A. Glutathione S-Transferase M1 and T1 Gene Deletions and Susceptibility to Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in adults. *Pak J Med Sci*. 2018;34(3):666-670. doi:10.12669/pjms.343.14911

20. Zivkovic M, Bubic M, Kolakovic A, et al. The association of glutathione S-transferase T1 and M1 deletions with myocardial infarction. *Free Radic Res*. 2021;55(3):267-274. doi:10.1080/10715762.2021.1931166

Е.А. Ткачук, Г.В. Куренкова, И.А. Черевикова, Н.Э. Глобенко, А.Р. Васильева, Ю.А. Масленникова, В.А. Ласкина

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-2019

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.19

УДК 159.963.2; 591.481.3

Исследовано функциональное состояние сердечно-сосудистой системы детей в возрасте 8-12 лет, перенесших COVID-19.

Показано, что одним из механизмов функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы в период от 3 до 6 мес. после перенесенного COVID-19 является синдром вегетативной дисфункции. Проявлением вегетативной дисфункции детей являются гипертоническая направленность изменений сердечно-сосудистой системы на фоне отсутствия выраженных клинических проявлений, наличие функционального напряжения регуляторных систем, неудовлетворительное функциональное состояние, сниженные показатели возрастания мощности сердечного ритма в ответ на нагрузку, низкие значения механизмов симпатической регуляции и централизации контура регуляции сердечно-сосудистой системы, большая доля влияния периферического контура регуляции.

**Ключевые слова:** дети, COVID-19, сердечно-сосудистая система, функциональные показатели, синдром вегетативной дисфункции.

The functional state of the cardiovascular system of children aged 8-12 years who underwent COVID-19 was studied.

It has been shown that one of the mechanisms of functional disorders in the cardiovascular system in the period from 3 to 6 months after suffering COVID-19 is considered a syndrome of autonomic dysfunction. The manifestations of autonomic dysfunction in children are hypertensive changes in the cardiovascular system in the absence of pronounced clinical manifestations, the presence of functional tension of regulatory systems, unsatisfactory functional status, decreased rates of increase in heart rate power in response to load, low values of sympathetic regulation mechanisms and centralization of the cardiovascular system regulation circuit, a large proportion of the influence of the peripheral regulation circuit.

Conclusion. One of the pathogenetic mechanisms for reducing the functional parameters of the cardiovascular system in children who have had a coronavirus infection is endothelial dysfunction syndrome.

**Keywords:** children, COVID-19, cardiovascular system, functional parameters, autonomic dysfunction syndrome.

**ТКАЧУК Елена Анатольевна** – д.м.н., с.н.с. ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», проф. ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, в.н.с. ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», ORCID: 0000-0001-7525-2657, zdoorowie38@gmail.ru. Иркутский ГМУ МЗ России:

**КУРЕНКОВА Галина Владимировна** – д.м.н., зав. кафедрой, ORCID: 0000-0001-8604-3965, **ВАСИЛЬЕВА Анастасия Романовна** – студентка, ORCID: 0000-0002-8406-4233, **МАСЛЕННИКОВА Юлия Андреевна** – студентка, ORCID: 0000-0001-5330-0443, **ЛАСКИНА Варвара Алексеевна** – студентка; **ЧЕРЕВИКОВА Ирина Александровна** – м.н.с. НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека, ORCID: 0000-0002-5328-852; **ГЛОБЕНКО Наталья Эдуардовна** – аспирант ВСИ медико-экологических исследований, ORCID: 0000-0002-8579-1977.

Вирус SARS-COV-2 (COVID-19), вызвавший пандемию коронавирусной инфекции, имеет ряд особенностей, которые приводят к развитию мульти-системного воспалительного синдрома [1]. По данным разных авторов, это состояние не обходит стороной и детское население [6]. Согласно зарубежным исследованиям, при коронавирусе у детей с болями в животе, признаками нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, респираторными или неврологическими симптомами неясной этиологии необходимо исключать синдром вегетативной дисфункции [19].

По данным некоторых авторов [18, 19, 20, 21], у переболевших COVID-19 имеется полиорганное поражение, миокардиальная дисфункция, коагулопатии, повышение маркеров воспаления [4]. Часто серьезные нарушения здоровья у детей происходят бессимптомно и не бывают вовремя диагностированы [6]. В связи с этим изучение влияния коронавирусной инфекции на здоровье и функциональные показатели детей является весьма актуальным.

**Цель исследования** - выявить функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших коронавирусную инфекцию.

**Материал и методы исследования.** Были исследованы дети в возрасте 8-12 лет, перенесшие коронавирусную инфекцию в течение последних 3 мес. до обследования, и дети контрольной группы. Дети исследуемой группы перенесли коронавирусную инфекцию в легкой и средней степени тяжести. Заболевание было диагностировано врачом поликлиники в соответствии с диагностическими критериями COVID-19 (основные клинические проявления: заложенность носа, чихание, головная боль, слабость, повышение температуры) и подтверждено лабораторно с помощью теста ПЦР рото- и носоглотки. Дети с тяжелыми формами заболевания, с клиническими проявлениями мультивоспалительного синдрома, с поражением миокарда, носители инфекции в исследуемую группу не вошли. В контрольную группу дети были подобраны методом копи-пар, не имевшие в течение последних 3 мес. до обследования документально подтвержденных контактов с больными COVID-19. Носительство у детей контрольной группы было исключено по результатам экспресс-тестов, которые проводили в школе всем обучающимся группы наблюдения (8-12 лет) за период с начала пандемии

до окончания исследования. Кровь на антитела в группе наблюдения у детей не забиралась. Копи-пары подбирались в соответствии с возрастом и полом. Была исследована возрастная группа 8-12 лет с учетом сгруппированности функциональных показателей методик, которые были использованы, т.е. возрастные нормы этих показателей у детей 8-12 лет попадали в один диапазон возрастной нормы. Все дети, посещали центр образования г. Иркутска № 47. Все дети контрольной и исследуемой групп не имели соматической (и другой) патологии, в том числе вегетативной дисфункции, и входили в 1-ю группу здоровья. Всего исследовано 64 ребенка, из них 32 перенесших коронавирусную инфекцию в ближайшие 3-6 мес., и 32 ребенка контрольной группы, которые не болели сами и в семье не зафиксировано случаев коронавирусной инфекции у родственников с начала пандемии. Дети, заболевшие COVID-19, сразу после появления первых признаков заболевания не допускались к занятиям. Каждая группа состояла из 16 девочек и 16 мальчиков, распределенных по копи-парам.

Для изучения функциональных показателей сердечно-сосудистой системы использовали электрокардиографию (ЭКГ) [11] и функциональную пробу Мартине-Кушелевского [9].

Электрокардиограмму получали с помощью 12-канального электрокардиографа ПОЛИ-СПЕКТР-8/ЕХ (ООО «Нейрософт»), доукомплектованного модулями для анализа variability сердечного ритма (VPC), стресс-ЭКГ, скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), дисперсии Q-T, выявления поздних потенциалов желудочков (ППЖ) [5, 6]. Оценка ЭКГ проводилась с помощью метода анализа VPC по Р.М. Баевскому [11], используя программное обеспечение, включенное в модуль. Система входит в стандарт оснащения отделений функциональной диагностики согласно приказам Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 марта 2018 г. №92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям» и от 26 декабря 2016 г. №997н «Об утверждении Правил проведения функциональных исследований». Регистровали 6 стандартных отведений (по W. Einthoven и E. Goldberger) [5, 7, 12] вначале в состоянии покоя, а затем в ортоположении.

Проба Мартине-Кушелевского проводилась стандартно с дозированной нагрузкой в 20 приседаний за 30 с, с

последующим измерением показателей в процессе восстановления.

Функциональные показатели были изучены в соответствии с возрастными группами [5, 7, 12]. Изучали следующие показатели: методом Короткова определяли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), пульсовое давление (ПД); с помощью анализа ЭКГ методом пульсометрии по Р.М. Баевскому оценивали насосную функцию сердца (с помощью оценки ударного объема (УО) и минутного объема крови (МОК)), индекс функциональных изменений (ИФИ), индекс напряжения (ИН), общую мощность спектра (ТР), адаптационный потенциал (АП), показатель качества реакции (ПКР), вегетативный индекс Кердо (ИК), коэффициент вариации (CV) [5, 12]. Все изученные показатели валидизированы в России [5,7,12].

Ударный объем высчитывали по формуле (расшифровку некоторых аббревиатур в формулах см. выше в тексте):

$$УО=80+0,5 \times ПД - 0,6 \times (ДАД - В),$$

где ПД, мм рт.ст., ДАД, мм рт. ст., В – возраст, лет.

Минутный объем крови - по формуле:

$$МОК = УО \times ЧСС [5, 6],$$

где ЧСС - частота сердечных сокращений, уд/мин.

Индекс функциональных изменений - по формуле:

$$ИФИ = 0,011ЧСС + 0,014САД + +0,008ДАД + 0,014В + 0,009МТ - -0,009Р - 0,27 [7, 12],$$

где САД, мм рт. ст., В - возраст, лет, МТ - масса тела, кг, Р - рост, см, 0,27- независимый коэффициент.

Индекс напряжения регуляторных систем, который отражает степень централизации управления сердечным ритмом, определяли по формуле:

$$ИН=АМО/(2ВР \times Мо) [7, 12].$$

Адаптационный потенциал определяли по формуле:

$$АП = 0,011ЧП + 0,014САД + +0,008ДАД + 0,014В + 0,009МТ - - (0,009Р + 0,27) [7, 12],$$

где ЧП – частота пульса за 1 мин.

Показатель качества реакции - в пробе Мартине-Кушелевского:

$$ПКР = (РД2 - РД1)/(Р2 - Р1) [7,9,12],$$

где Р1 – пульс в покое, РД1 – пульсовое давление в покое, Р2 – пульс после нагрузки, РД2 – пульсовое давление после нагрузки.

Хорошее функциональное состояние сердечно-сосудистой системы принимали при величине ПКР= от 0,5 до 1,0.

Индекс Кердо рассчитывается по формуле:

$$ИК = (1 - ДАД / Пульс) \times 100 [7, 5, 12].$$

Основную направленность тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) распределяли по 5 типам в соответствии со значениями ИК [5, 11]:

1) ИК > -31: преобладание парасимпатического тонуса – выраженная парасимпатикотония.

2) ИК в пределах -16...-30: промежуточное состояние между нормой и парасимпатическим тонусом – парасимпатикотония.

3) ИК в пределах нормы -15...+15: уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний – нормотония.

4) ИК в пределах +16...+30: промежуточное состояние между нормой и симпатическим тонусом – симпатикотония.

5) ИК > +31: преобладание симпатического тонуса – выраженная симпатикотония.

Наряду с этим применяли метод клинического педиатрического осмотра с определением границ сердца и аускультацией.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica Base 10 for Windows. В ходе статистической обработки вычисляли среднюю арифметическую величину (M), среднее квадратичное отклонение (s), ошибку средней арифметической (m). До статистического анализа оценивали характер распределения признаков на нормальность с помощью теста Харке-Бера. Статистическую значимость различий количественных признаков, имеющих нормальное распределение, анализировали с помощью t-критерия Стьюдента в доверительном интервале > 95%. В случае ненормального распределения вариационного ряда статистическую значимость различий анализировали с использованием критерия Манна-Уитни. Анализ статистической значимости различий качественных признаков осуществляли по критерию  $\chi^2$ . Зависимость между двумя переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали за 0,05.

**Результаты исследования.** Было выявлено, что основные показатели артериального давления, такие как САД и ДАД, ПД, а также ЧСС имели тенденцию к увеличению в группе детей, переболевших COVID-19, однако статистически значимых отличий вы-

явить не удалось (рис. 1-2). Это проявлялось при измерении показателей, как в покое, так и после нагрузки.

Выявлена тенденция к увеличению ударного и минутного объема крови у детей, переболевших COVID-19 (таблица).

Исследование степени адаптированности, функциональных резервов организма и прогнозирования негативных изменений здоровья вели путем изучения индекса функциональных изменений (ИФИ), который в исследуемой группе был выше 2,1 усл.ед. и составлял  $2,2 \pm 0,2$  усл.ед., что показывает наличие функционального напряжения регуляторных систем ( $p < 0,05$ ). Такие показатели ИФИ требуют устранения факторов риска и реабилитации детей. В контрольной группе этот показатель составил  $1,9 \pm 0,3$  усл.ед., что соответствует норме ( $p > 0,05$ ) [5].

Исследование мощности спектра сердечного ритма у детей, который характеризует суммарный абсолютный уровень регуляторных систем, показало, что в контрольной группе в покое показатель TP в 1,5 ниже, чем в исследуемой группе ( $p < 0,05$ ) (рис 3). Это свидетельствовало об отсутствии напряжения регуляторных систем у детей, не болевших COVID-2019, и незначительном напряжении в покое у детей исследуемой группы. При ортостатической пробе мощность спектра значительно возрастала в контрольной группе (в 16,5 раза) ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало об эффективной мобилизации регуляторных систем в ответ на нагрузку. В то время как в исследуемой группе TP повышался только в 3,3 раза ( $p < 0,05$ ), т.е. мобилизация регуляторных систем в сравнении с контрольной группой была ниже в 5 раз [5].

#### Показатели ударного (УО) и минутного (МОК) объема крови у детей

Показатель	Исследуемая группа n=32	Контрольная группа n=32	Значение p
УО, ударов в мин	$65,4 \pm 8,4$	$64,8 \pm 6,4$	$p > 0,05$
МОК, мл в мин	$5967,5 \pm 1020,8^*$	$5495,3 \pm 883,9$	$p < 0,05$

\*( $p < 0,05$ ).

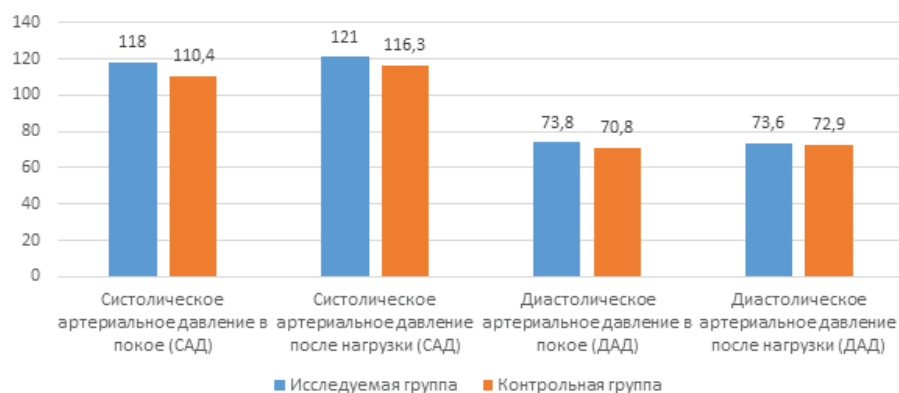


Рис. 1. Систолическое и диастолическое давление у обследуемых детей

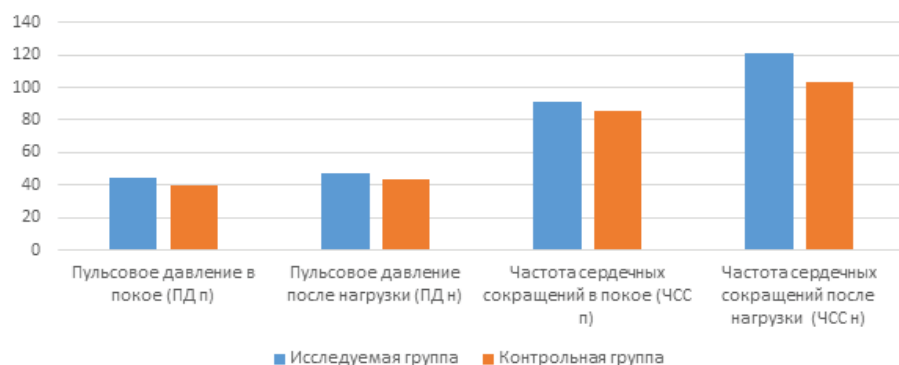


Рис. 2. Пульсовое давление и пульс у детей

Индекс напряжения регуляторных систем, который характеризует активность механизмов симпатической регуляции, состояние центрального контура и вычисляется на основании анализа графика распределения кардиоинтервалов показал, что в исследуемой группе низкая активность центрального контура симпатической регуляции отмечалась у большинства детей. Уровень ИН возрастает с ростом выносливости организма, показатели уровня ИН характеризовали снижение выносливости и уменьшение роли регуляции центрального контура в группе детей, перенесших COVID-19 (рис. 4). В нашем исследовании в обеих группах высокие показатели ИН были сходными, однако низкие показатели преобладали в исследуемой группе, в то время как в исследуемой группе преобладали средние значения ИН ( $p < 0,05$ ) [5].

Показатель качества реакции в пробе Мартине-Кушелевского выявил неудовлетворительное функциональное состояние у детей в исследуемой группе и составил  $0,4 \pm 1,4$  усл. ед., в то время как в контрольной группе этот показатель соответствовал хорошему функциональному состоянию ( $0,5 \pm 1,4$  усл. ед.) [11].

Адаптационный потенциал является показателем жизнедеятельности, формирование его уровня зависит от комплекса изменений физиологических систем организма человека (состояние нервной, гормонов гипофиза и надпочечников, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем), а также под влиянием стрессовых факторов (физическая, умственная нагрузка, изменения атмосферного давления, температуры и т.д.) [11].

В нашем исследовании уровень адаптационного потенциала составил  $3,6 \pm 0,8$  в группе детей, перенесших COVID-19, и  $3,2 \pm 0,7$  в контрольной группе, что соответствует более выраженному напряжению механизмов адаптации ( $p < 0,05$ ).

После расчета индекса Кердо состояние вегетативной нервной системы (ВНС) было распределено по 5 типам тонуса [5]. На рис. 5 видно, что у детей исследуемой группы симпатикотонические реакции были менее выражены, чем у детей контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Коэффициент вариации (CV) по физиологическому смыслу является показателем, нормированным по ЧСС, и отражает менее зависимую от артефактов и эктопических сокраще-

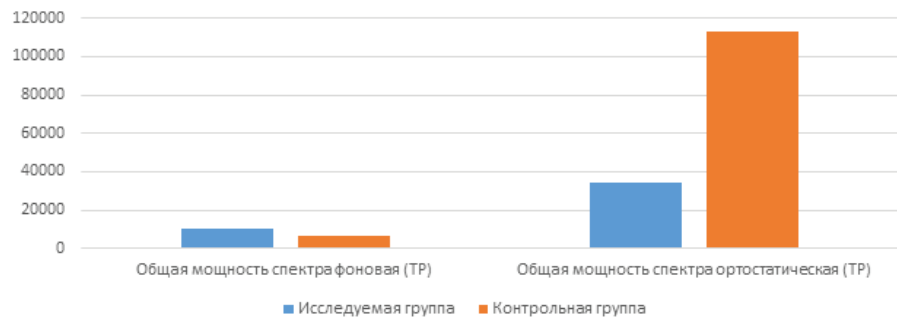


Рис. 3. Мощности спектра у детей ( $p < 0,05$ )

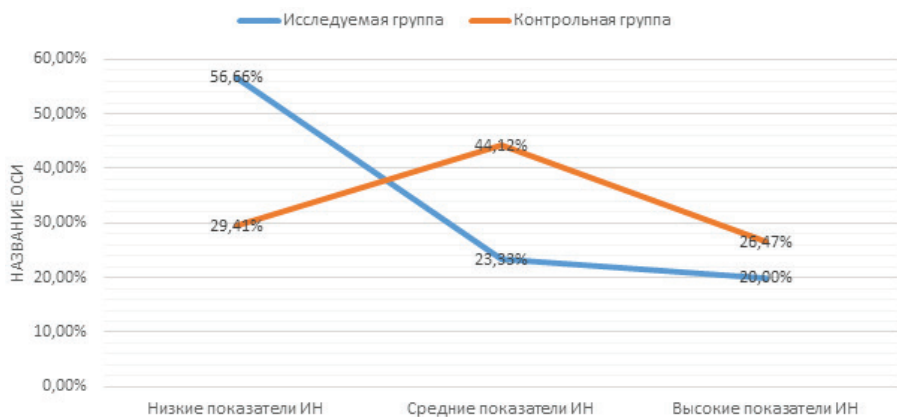


Рис. 4. Уровни индекса напряженности у детей

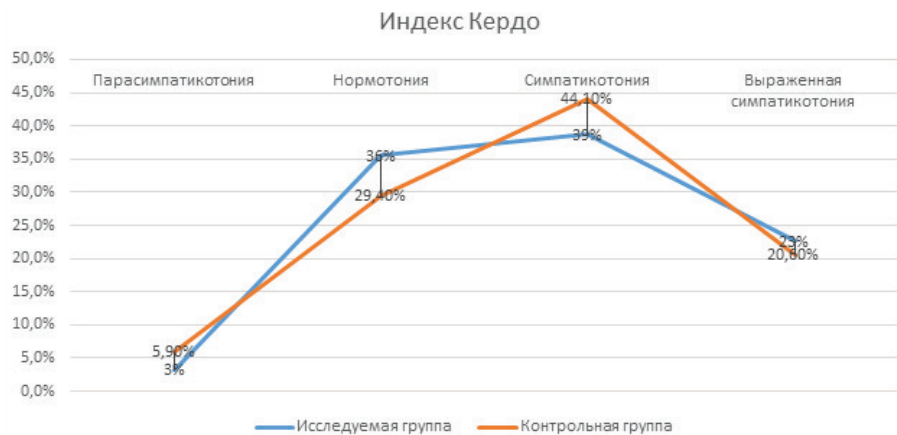


Рис. 5. Вегетативный индекс Кердо у детей

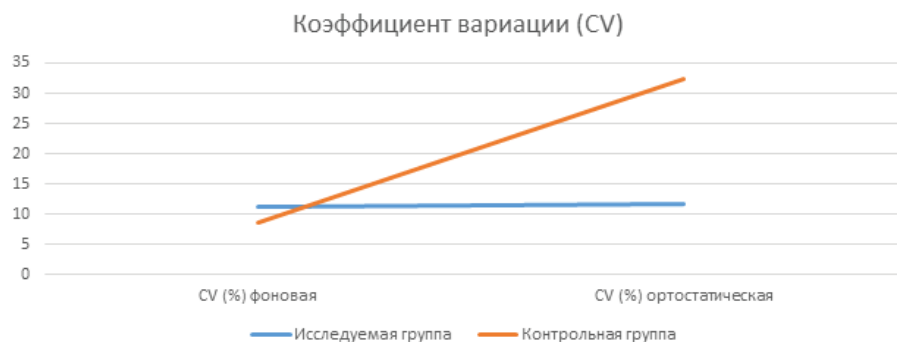


Рис. 6. Коэффициент вариации сердечного ритма (CV) у обследуемых детей

ний вариабельность сердечного ритма (рис. 6) [5].

Показано, что изменения вариации сердечного ритма в покое и при нагрузке практически отсутствуют у детей исследуемой группы. В контрольной группе вариации ритма хорошо выражены в зависимости от полученной нагрузки ( $p < 0,05$ ) [5].

Клинический педиатрический осмотр, аускультация и измерение границ абсолютной и относительной сердечной тупости сердца не показали каких-либо отклонений от нормы.

**Обсуждение результатов.** Исследования показали, что у детей, перенёвших COVID-19, имеет место повышение значений основных гемодинамических показателей (САД, ДАД, ПД, ЧСС, ОУ, МОК), которое свидетельствует о гипертонической направленности изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако это повышение не имеет статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группой. Многими авторами также показана тенденция к гипертензии у переболевших COVID-19 [15,17].

Отсутствие клинических проявлений, изменений границ сердца и аускультативных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы показало, что изменения носят функциональный характер. Об этом свидетельствует и повышение ИФИ, который определяет наличие функционального напряжения регуляторных систем у детей, переболевших COVID-19, что согласуется с данными других авторов [14].

Показатель качества реакции в пробе Мартине-Кушелевского выявил неудовлетворительное функциональное состояние у детей в исследуемой группе в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Изменения уровня адаптационного потенциала в группе детей, перенёвших COVID-19, также свидетельствовали о выраженном напряжении механизмов адаптации.

Функциональные изменения в исследуемой группе связаны с исходной повышенной суммарной мощностью спектра, которая в ответ на нагрузку возрастает в 5 раз меньше, чем у детей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Такие показатели общей мощности спектра могут быть связаны с истощением механизмов (либо структур), отвечающих за адекватный ответ на нагрузку.

При этом индекс напряжения регуляторных систем, связанный с активностью механизмов симпатической

регуляции и состоянием центрального контура регуляции, в исследуемой группе показал более низкие значения по сравнению с контрольной группой, что может быть связано с внесением большей доли регуляторных механизмов периферическим контуром регуляции, а значит, связан с состоянием сосудистого русла [14].

На это же явление указывают и менее выраженные симпатикотонические реакции у детей исследуемой группы, где индекс Кердо показал более уплощенную кривую при распределении детей по группам в соответствии с типом вегетативного тонуса (рис. 5). Отсутствие изменения вариации сердечного ритма в покое и при нагрузке у детей исследуемой группы косвенно подтвердило истощение центральных механизмов регуляции и преобладание неблагоприятных периферических влияний [3].

В связи с этим можно предположить, что основные нарушения функциональных показателей со стороны сердечно-сосудистой системы у детей, перенёвших COVID-19, связаны с изменениями нервной системы (общее токсическое поражение, цереброваскулярные расстройства, гипоксия) [16], сердечной мышцы (аденозинпревращающий фермент-2 опосредованное поражение сердца, гипоксия, кардиоваскулярные расстройства, синдром системного воспалительного ответа) [14] и сосудистого русла (синдром эндотелиальной дисфункции, повышение свертываемости крови) [2, 3, 20, 21].

Если предположить, что основным механизмом функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы в нашем исследовании является токсическое действие или гипоксия, то в этом случае наблюдались бы гипотонические реакции. Если основным механизмом в этом процессе выступал бы синдром системного воспалительного ответа, то можно было бы наблюдать косвенные признаки воспаления сердечной мышцы (изменение границ сердца, сердечные шумы). Однако в нашем исследовании этого не наблюдалось, в связи с тем, что оно проводилось в период от 3 до 6 мес. после перенесенного заболевания.

Наше исследование показало важность исследования функционального состояния, физического и нервно-психического развития детей, перенёвших коронавирусную инфекцию. Особое значение эта проблема приобретает в условиях интенсификации школьного образования [8,16].

**Заключение.** В нашем исследовании была выявлена функциональная дисфункция у детей, перенёвших COVID-19. На это указывает характер изменения функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у детей в период от 3 до 6 мес. после перенесенного COVID-19. Полученные данные помогут предложить эффективные методы лечения функциональных нарушений у детей.

## Литература

1. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и соавт. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. 2020. Т. 11, № 1. С. 7-20.
2. Baklaushiev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A. et al. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment // Clinical practice. 2020. V. 11, No. 1. P. 7-20. doi.org/10.17816/clinpract26339
3. Бовевич С.Б., Бовевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 50–61.
4. Bolevich S.B., Bolevich S.S. Comprehensive mechanism for the development of COVID-19. Sechenovskiy Bulletin. 2020; 11(2): 50–61. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61.
5. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. Пульмонология. 2020; 30 (5): 688–699.
6. Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular disease: from epidemiology to rehabilitation. Pulmonology. 2020; 30(5): 688–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699
7. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. Пульмонология. 2020;30(5):645-657.
8. Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. Pulmonology. 2020;30(5):645-657. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
9. Ефимова Н.В., Мильникова И.В. Региональные показатели физического развития, функционального состояния и адаптивных возможностей кардиореспираторной системы детей и подростков Иркутской области: методич. рекомендации. Ангарск: ВСЭИМИ, 2016. – 44.
10. Efimova N.V., Mylnikova I.V. Regional indicators of physical development, functional state and adaptive capabilities of the cardiorespiratory system of children and adolescents in the Irkutsk region / Guidelines. Angarsk VSEIMI., 2016. – 44.
11. Заплатников А.Л., Свиницкая В.И. COVID-19 и дети. ПМЖ. 2020;1(\*) :1–3.
12. Zaplatnikov A.L., Svintsitskaya V.I. COVID-19 and children. breast cancer. 2020;1(\*) :1–3.
13. Кардиоинтервалография в оценке реактивности и тяжести состояния больных детей: методические рекомендации / М.Б. Кубергер и др. – М., 1985. – 15 с.
14. Cardiointervalography in assessing the reactivity and severity of the condition of sick children: guidelines / M.B. Kuberger and others - M., 1985. - 15 p
15. Кучма В.Р., Ткачук Е.А. Оценка влияния на детей информатизации обучения и воспитания в современных условиях. Российский педиатрический журнал. 2015. Т. 18. № 6. С. 20-24.
16. Kuchma V.R., Tkachuk E.A. Assessment of the impact on children of informatization of education and upbringing in modern conditions. Russian pediatric journal. 2015. V. 18. No. 6. P. 20-24

9. Кучма, В. Р. Гигиена детей и подростков : учебник / Кучма В. Р. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 480 с. - ISBN 978-5-9704-2319-6. - Текст: электронный // URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970423196.html>
- Kuchma, V. R. Hygiene of children and adolescents: textbook / Kuchma V. R. - Moscow: GEOTAR-Media, 2012. - 480 p.
10. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года Вопросы практической педиатрии, 2020, том 15, №2, с. 7–20
- Melekhina E.V., Gorelov A.V., Muzyka A.D. Clinical features of the course of COVID-19 in children of different age groups. Literature review by the beginning of April 2020 Issues of practical pediatrics, 2020. Vol.15. No. 2. P. 7–20
11. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Изд. второе, перераб. и доп.: Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. – 290.
- Mikhailov V.M. Heart rate variability: experience of practical application of the method. Ed. second, revised and additional: Ivanovo: Ivan. State Med. Academy, 2002. – 290.
12. Справочник по функциональной диагностике в педиатрии / под ред. Ю.Е. Вельтищева, Н.С. Кисляк. – М.: Медицина, 1979. – С.242-244.
- Handbook of functional diagnostics in pediatrics / ed. Yu.E. Veltishcheva, N.S. Kislyak. - M.: Medicine, 1979. - P.242-244.
13. Ткачук Е.А., Тармаева И.Ю. Нервно-психическое развитие детей дошкольного возраста в условиях информатизации. Гигиена и санитария. 2014. Т. 93. № 6. С. 23-26.
- Tkachuk E.A., Tarmaeva I.Yu. Neuropsychic development of preschool children in the context of informatization. Hygiene and sanitation. 2014. V. 93. No. 6. P. 23-26.
14. Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., Ткаченко К.Н., Качнов В.А., Кутелев Г.Г., Рудченко И.В., Соболев А.Д. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. Вестник РАМН. 2021;76(3):287–297.
- Fisun A.Ya., Lobzin Yu.V., Cherkashin D.V., Tyrenko V.V., Tkachenko K.N., Kachnov V.A., Kutelev G.G., Rudchenko I.V., Sobolev A.D. Mechanisms of damage to the cardiovascular system in COVID-19. Bulletin of RAMS. 2021;76(3):287–297. doi.org/10.15690/vramn1474
15. Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19. Системные гипертензии. 2020; 17(3): 35–41.
- Chazova I.E., Blinova N.V., Nevzorova V.A. Expert Consensus of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension: Arterial Hypertension and COVID-19. Systemic hypertension. 2020; 17(3):35–41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362
16. Шепелева И.И., Чернышева А.А., Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И., Гурина О.И. COVID-19: Поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения социальная и клиническая психиатрия 2020, т. 30 № 4 76-82.
- Shepeleva I.I., Chernysheva A.A., Kiryanova E.M., Salnikova L.I., Gurina O.I. COVID-19: Damage to the nervous system and psychological and psychiatric complications Social and Clinical Psychiatry 2020. Vol. 30. No. 4 76-82.
17. Chen Y., Guo Y., Pan Y., et al. Structure analysis of the recep\_tor binding of 2019-nCoV. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Feb 17; 525(1): 135–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071
18. Liu W., Zhang Q., Chen J. et al. Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. N Engl J Med. 2020; Mar 12. DOI: 10.1056/NEJMc2003717
19. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr. 2020 Mar 23. DOI: 10.1111/apa.15270.
20. Абдурахимов А. Х., Хегай Л. Н., Юсупова Ш. К. COVID-19 и его осложнения // Re-health journal. 2021. №4 (12)
- Abdurahimov A. Kh., Khegay L. N., Yusupova Sh. K. COVID-19 and its complications // Re-health journal. 2021. No. 4 (12).
21. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации // Пульмонология. 2020; 30 (5): 688–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699
- Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation // Pulmonology. 2020; 30(5): 688–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699

Л.С. Ищенко, Е.Е. Воропаева, Э.А. Казачкова,  
Ю.В. Хайдукова, Е.Л. Казачков, Т.Н. Шамаева,  
Д.Д. Воропаев, А.И. Воропаева, Ю.С. Ищенко

## ЧАСТОТА И ИСХОДЫ ЭКСТРЕМАЛЬНО РАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

DOI 10.25789/УМЖ.2023.81.20

УДК 618.39-036-06:616.98:578.834.1

Изучены частота экстремально ранних преждевременных родов (ЭРПР), их акушерские и перинатальные исходы, морфологические особенности плаценты у беременных женщин г. Челябинск и Челябинской области (ЧО) с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) в периоды 1-2 и 3-4 волн пандемии COVID-19. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии увеличения частоты ЭРПР у беременных женщин с НКИ. Родоразрешение путем кесарева сечения связано преимущественно с нарастанием острого респираторного дистресс-синдрома матери. В период 3-4 волны пандемии COVID-19 отмечен рост коэффициента перинатальной смертности по сравнению с периодом 1-2 волны без статистически значимой разницы. При этом антенатальная гибель плода в период 3-4 волны пандемии НКИ наблюдалась статистически значимо чаще. Особенности плацентарных повреждений плацент у пациенток с НКИ при ЭРПР и антенатальной гибели плода в период 3-4 волны пандемии являются выраженной материнская и плодовая сосудистая мальперфузия и тяжелые острые воспалительные повреждения плацент (2, 3 стадии и 2, 3 степени).

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, экстремально ранние преждевременные роды, акушерские и перинатальные исходы, плацентарные повреждения.

The frequency of extremely early preterm birth (ERPR), their obstetric and perinatal outcomes, morphological features of the placenta in pregnant women in the city of Chelyabinsk and the Chelyabinsk region (CO) with a new coronavirus infection (NCI) in periods 1-2 and 3-4 waves of the COVID pandemic were studied. -19. The results obtained indicate that there is no increase in the frequency of ERPR in pregnant women with NCI. Delivery by caesarean section is associated mainly with the increase in acute respiratory distress syndrome (ARDS) of the mother. In the period

of waves 3-4 of the COVID-19 pandemic, an increase in the perinatal mortality rate was noted compared to the period of waves 1-2 without statistical significance of these indicators. At the same time, antenatal fetal death during the 3rd-4th wave of the NCI pandemic was observed statistically significantly more often ( $p=0.033$ ). The features of placental damage to the placentas in patients with NCI with ERPR and antenatal fetal death during the 3rd-4th wave of the pandemic are severe maternal and fetal vascular malperfusion and severe acute inflammatory lesions of the placenta (2,3 stages and 2,3 degrees).

**Keywords:** new coronavirus infection, extremely early preterm birth, obstetric and perinatal outcomes, placental damage.

**ИЩЕНКО Людмила Станиславовна** – к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, lyudalyn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9405-0134; **ВОРОПАЕВА Екатерина Евгеньевна** – д.м.н., доцент, проф. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, зам. гл. врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, kattya\_voropaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9055-102X; **ХАЙДУКОВА Юлия Владимировна** – аспирант ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. отд. ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, jum1.06@mail.ru. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, **КАЗАЧКОВА Элла Алексеевна** – д.м.н., проф., doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-1672-7058, **КАЗАЧКОВ Евгений Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-4512-3421, **ШАМАЕВА Татьяна Николаевна** – к.п.н., доцент, shamtan@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6327-2685, **ВОРОПАЕВ Дмитрий Денисович** – студент 6 курса, dimavor16@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8873-6922, **ВОРОПАЕВА Анна Ивановна** – студент 6 курса, anna.voropaeva11223@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5368-1458, **ИЩЕНКО Юлия Сергеевна** – студент 4 курса, ischenkous0407@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1642-6607.

**Введение.** На сегодняшний день продолжается активное изучение влияния новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 на течение, исходы беременности и развитие плода. Известно, что НКИ различной степени тяжести может быть ассоциирована с неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами, в частности повышает риск преждевременных родов (ПР) [1-3, 8]. Особенно неблагоприятны экстремально ранние ПР (ЭРПР), составляющие 5% в структуре ПР в общей популяции, но сопровождающиеся наиболее высокими показателями перинатальных потерь и инвалидизации выживших детей [5, 10, 12]. Опубликованы сведения о снижении частоты ЭРПР на фоне профилактических и защитных мер, применяемых в различных сообществах в период строгой изоляции для снижения передачи вируса SARS-CoV-2. Впервые об этом заявили ученые Дании по результатам общенационального исследования (с 2,19

до 0,09 на 1000 рождений,  $p<0,001$ ) [11]. Схожие данные представили Нидерланды, Япония, Италия, США. В ряде других работ (Калифорния, Филадельфия, Израиль, Испания и Великобритания (Лондон), Швеция (общенациональное исследование)) не получено данных о снижении частоты ЭРПР в период пандемии COVID-19 [14]. Растет число исследований, посвященных анализу особенностей морфологических изменений плаценты на фоне НКИ, их роли в неблагоприятных исходах беременности [1, 7, 9, 13, 16, 17]. Следует отметить, что частота ЭРПР у беременных женщин с НКИ COVID-19, акушерские и перинатальные исходы при данной патологии изучены недостаточно, в том числе на территории Челябинской области (ЧО).

**Цель исследования:** определить частоту ЭРПР, их акушерские и перинатальные исходы у беременных женщин с НКИ COVID-19 г. Челябинск и Челябинской области.



**Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный сравнительный анализ сведений медицинской документации (история родов, индивидуальная карта беременной и родильницы, история развития новорожденного, протокол прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала) 237 пациенток с НКИ и ПР, госпитализированных в родильный дом ГБУЗ ОКБ № 2 г. Челябинск, перепрофилированный в госпиталь по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с НКИ COVID-19, а также их новорожденным, на территории г. Челябинск и ЧО. В период 1-2 волны пандемии НКИ (апрель 2020 г. – май 2021 г.) пролечено 98 пациенток с НКИ и ПР, 3-4 волны (июнь 2021 г. – декабрь 2021 г.) – 139 женщин с НКИ и ПР. Проанализированы частота и исходы ЭРПП (22 недель 0 дней – 27 недель 6 дней) в периоды 1-2 и 3-4 волн пандемии COVID-19. 1-ю группу исследования составили 10 пациенток с НКИ и ЭРПП в период 1-2 волны пандемии, 2-ю – 14 женщин с НКИ и ЭРПП в период 3-4 волны пандемии COVID-19. Критериями включения в группы были наличие подтвержденного случая НКИ COVID-19 (U07.1), срок беременности 22 нед. 0 дней (22/0 нед.) – 27 нед. 6 дней (27/6 нед.), наблюдение в женской консультации, наличие и доступность медицинской документации для сбора необходимой информации о течении и исходах беременности. Критерии невключения: вероятный/подозрительный случай НКИ COVID-19 (U07.2/Z03.8). Для сравнения полученных результатов использовали сведения о частоте и исходах ЭРПП у беременных без НКИ за исследуемый период с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. включительно и за 2019 г., представленные в годовых отчетах главного внештатного акушера-гинеколога Министерства здравоохранения Челябинска и ЧО. При описании повреждений плаценты использовали классификацию, предложенную в 2014 г. Amsterdam Placenta Workshop Group, которая включает сосудистые (материнские и фетальные), воспалительные (воспалительно-инфекционные и иммунные) и другие (аномалии расположения, формы плаценты, прикрепления пуповины) нарушения плаценты [15].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics-19. При анализе данных использовали стандартные методы не-

параметрической статистики в зависимости от типа данных (критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера или критерий Хи-квадрат Пирсона). При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимали за 0,05.

**Результаты и обсуждение.** В целом, частота ЭРПП у беременных с НКИ (10,1% - 24/237) за период с апреля 2020 по декабрь 2021 г в г. Челябинск и ЧО не имела статистически значимой разницы ни в сравнении с частотой ЭРПП у беременных без НКИ за этот же период времени (9,6% - 577/6002) ( $p=0,793$ ), ни в сравнении с частотой ЭРПП в предшествующем пандемии 2019 г. (8,2% - 280/3433) ( $p=0,287$ ). Медиана срока манифестации НКИ в 1-й и 2-й группах – 26/5 (25/8; 27/3) нед. и 26/2 (23/9; 27/2) нед. соответственно ( $p=0,278$ ). Частота ЭРПП у беременных с НКИ в период 1-2 волны составила 10 (10,2%), 3-4 волны – 14 (10,1%) случаев без статистически значимых различий ( $p=0,974$ ).

Сведения о частоте ЭРПП на фоне манифестации НКИ COVID-19 в различных регионах Российской Федерации в доступной литературе представлены ограниченно, их сравнительный анализ затруднен. В исследовании А.В. Эверстовой и соавт. (2021) ЭРПП в исходах беременности не зарегистрированы по результатам ретроспективного анализа 82 индивидуальных карт беременных и родильниц с подтвержденной НКИ (Республика Саха (Якутия)) [4]. По данным А.Э. Эседовой и соавт. (2022), в республиках Северо-Кавказского федерального округа среди беременных женщин с НКИ легкой и средней степени тяжести ЭРПП наблюдались с частотой 0–1,4%. Беременные с тяжелыми формами НКИ в этот анализ включены не были [6].

В проведенном нами исследовании группы были однородны по медико-социальным характеристикам. Так, медиана возраста беременных с ЭРПП в 1-й и 2-й группах составила 34,0 (33,0; 38,0) и 32,5 (27,5; 36,3) соответственно ( $p=0,378$ ). По национальности пациентки относились преимущественно к славянскому этносу – 6 (60,0%) и 12 (85,7%) наблюдений соответственно в 1-й и 2-й группах ( $p=0,056$ ). В г. Челябинск проживали 6 (60,0%) и 7 (50,0%), г. Магнитогорск – 2 (20,0%) и 0 (0,0%), в других крупных городах ЧО – 0 (0,0%) и 2 (14,3%), малых городах и селах ЧО – 2 (20,0%) и 5 (35,7%) беременных 1-й и 2-й групп соответственно без статистически значимых различий ( $p=0,462$ ). Большинство имели выс-

шее (5 (50,0%) и 8 (57,1%) женщин) или среднее специальное (4 (40,0%) и 3 (21,4%) женщины) образование ( $p=0,661$ ), состояли в зарегистрированном браке (9 (90,0%) и 13 (92,9%) наблюдений,  $p=0,999$ ) в 1-й и 2-й группах соответственно. По характеру занятости 6 (60,0%) и 8 (57,1%) женщин – работающие, 4 (40,0%) и 6 (42,9%) – домохозяйки в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p=0,999$ ).

Пациентки обеих групп были преимущественно повторнобеременными (10 (100,0%) и 13 (92,9%),  $p=0,999$ ), повторнородящими (8 (80,0%) и 11 (78,6%),  $p=0,999$ ) в 1-й и 2-й группах соответственно. Преждевременные роды в анамнезе наблюдались в 1 (10,0%) и 1 (7,1%) ( $p=0,999$ ), искусственные аборты – в 4 (40,0%) и 5 (35,7%) ( $p=0,999$ ), самопроизвольное прерывание беременности – в 3 (30,0%) и 2 (14,3%) ( $p=0,615$ ), внематочная беременность – в 0 (0,0%) и 1 (7,1%) случаях ( $p=0,999$ ) соответственно в 1-й и 2-й группах. Рубец на матке зарегистрирован у 4 (40,0%) и 4 (28,6%) пациенток соответственно в 1-й и 2-й группах ( $p=0,673$ ). В 4 (28,6%) случаях во 2-й группе настоящая беременность наступила в результате программ вспомогательных репродуктивных технологий, в 1-й группе таких пациенток не было ( $p=0,114$ ).

По частоте и характеру соматической патологии не отмечено статистически значимых различий: 7 (70,0%) и 11 (78,6%) наблюдений в 1-й и 2-й группах ( $p=0,665$ ), в том числе хронический тонзиллит зарегистрирован в 2 (20,0%) и 1 (7,1%) случаях ( $p=0,550$ ), заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая артериальная гипертензия) – в 3 (30,0%) и 2 (14,3%) ( $p=0,615$ ), синдром дисплазии соединительной ткани (пролапс митрального клапана – в 1 (10,0%) и 0 (00,0%) ( $p=0,417$ ), варикозное расширение вен нижних конечностей – в 1 (10,0%) и 1 (7,1%) ( $p=0,999$ ), миопия – в 1 (10,0%) и 0 (00,0%) ( $p=0,417$ )), заболевания щитовидной железы (субклинический гипотиреоз) – в 0 (0,0%) и 2 (14,3%) ( $p=0,493$ ), патология мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, вне обострения) – в 0 (0,0%) и 2 (14,3%) ( $p=0,493$ ), хроническая железодефицитная анемия – в 1 (10,0%) и 3 (21,4%) ( $p=0,615$ ), сахарный диабет – в 0 (0,0%) и 1 (7,1%) ( $p=0,999$ ) случае соответственно в 1-й и 2-й группах.

Статистически значимые различия между группами были выявлены по показателю массы тела. Нормальный вес наблюдался у 5 (50,0%) и 2

(14,3%), избыточный вес – у 0 (0,0%) и 7 (50,0%), ожирение – у 5 (50,0%) и 5 (35,7%) женщин в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p=0,017$ ). По показателю индекса массы тела (ИМТ) статистически значимой разницы не получено, хотя в период 3-4 волны пандемии пациенток с ИМТ $\geq 25$  (избыточный вес и ожирение) было больше – 5 (50,0%) и 12 (85,0%) пациенток в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p=0,085$ ).

Угрожающий выкидыш наблюдался в 1 (10,0%) и 2 (14,3%) ( $p=0,999$ ), предлежание плаценты – в 3 (30,0%) и 0 (00,0%) ( $p=0,059$ ), хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) – в 1 (10,0%) и 2 (14,3%) ( $p=0,999$ ), задержка роста плода – в 1 (10,0%) и 0 (00,0%) ( $p=0,417$ ), патология околоплодных вод (маловодие) – в 2 (20,0%) и 0 (00,0%) ( $p=0,163$ ), цервиковагинальные инфекции – в 4 (40,0%) и 2 (14,3%) ( $p=0,192$ ) случаях соответственно в 1-й и 2-й группах исследования.

Статистически значимых отличий по степени тяжести НКИ среди пациенток с ЭРПР в 1-й и 2-й группах не наблюдалось ( $p=0,942$ ). Легкое течение НКИ регистрировалось в 2 (20,0%) и 2 (14,3%), среднетяжелое – в 3 (30,0%) и 3 (21,4%), тяжелое – в 3 (30,0%) и 6 (42,9%), крайне тяжелое – в 2 (20,0%) и 2 (14,3%) случаях в 1-й и 2-й группах соответственно. Группы были схожи по развитию пневмонии (1-я группа – 8 (80,0%), 2-я группа – 12 (85,7%) случаев,  $p=0,999$ ), а также не отличались по показателю увеличения процента поражения легких по данным компьютерной томографии в динамике (1-я группа – 4 (40,0%), 2-я группа – 7 (50,0%) наблюдений,  $p=0,697$ ).

ЭРПР в сроки 22-24/6 нед. произошли в 1 (10%) и 4 (28,6%), в 25-27/6 недель – в 9 (90%) и 9 (71,4%) наблюдениях соответственно в 1-й и 2-й группах ( $p=0,358$ ). ЭРПР имели спонтанный характер в 3 (30%) и 2 (14,3%) случаях в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p=0,615$ ). По клиническому течению они не отличались между периодами пандемии, начинались с преждевременного излития околоплодных вод в 1 (33,3%) и 1 (50%), со спонтанной родовой деятельностью – в 2 (66,7%) и 1 (50%) наблюдениях соответственно в 1-й и 2-й группах ( $p=0,999$ ). Все спонтанные ЭРПР завершились рождением плода через естественные родовые пути (ЕРП). Индуцированные ЭРПР через ЕРП имели место только во 2-й группе в 2 (14,3%) наблюдениях, показанием к индукции явилась антенатальная гибель плода.

Индуцированные ЭРПР путем кесарева сечения (КС) проведены в 7 (70%) и в 10 (71,4%) случаях соответственно в 1-й и 2-й группах ( $p=0,999$ ). Основным показанием к КС являлся изолированный острый респираторный дистресс-синдром матери: 5 (71,4%) и 9 (90%) наблюдений ( $p=0,360$ ) соответственно.

Вес новорожденных соответственно в 1-й и 2-й группах составил 917,5 г (712,5; 990,0) и 775,0 г (611,3; 1007,5), ( $p=0,229$ ), рост – 34,0 см (32,8; 37) и 33,0 см (29,5; 35,3), ( $p=0,157$ ), т.е. статистически значимых отличий не наблюдалось.

Важными показателями работы акушерско-гинекологической службы являются мертворождаемость и перинатальная смертность. Частота мертворождения составила 3 (30%) и 7 (50%) случаев в 1-й и 2-й группах соответственно без статистически значимых различий ( $p=0,421$ ). В 1-й группе во всех наблюдениях (3 (100%)) имела место интранатальная гибель плода, во 2-й группе – 1 (14,3%) случай интранатальной и 6 (85,7%) случаев антенатальной гибели плода ( $p=0,033$ ), что свидетельствует о статистически значимом преобладании антенатальной гибели плода в период 3-4 волны пандемии НКИ.

У всех пациенток в обеих группах при ЭРПР и НКИ идентифицирован широкий спектр плацентарных повреждений, различный по выраженности и распространенности, многообразию комбинаций, включающий материнскую и плодovou мальперфузию, материнский и фетальный воспалительный ответ. Обращают на себя внимание умеренный или массивный тромбоз межворсинкового пространства с массивным отложением фибрина, фибриноидная агглютинация и инфаркты ворсин, тромбоз сосудов хориальной пластинки плода. При наличии антенатальной гибели плода во всех наблюдениях имело место сочетание выраженной материнской и плодовой сосудистой мальперфузии и тяжелых острых воспалительных повреждений плаценты (2, 3 стадии и 2, 3 степени) как для материнского, так и для фетального воспалительного ответа, что приводило к декомпенсированной плацентарной недостаточности. В то же время при отсутствии антенатальных потерь признаки повреждения материнского и фетального стромально-сосудистых отделов плаценты были выражены в меньшей степени, сочетались в половине случаев с хроническими формами воспаления плаценты (базальный децидуит, интервиллузит).

**Заключение.** Таким образом, на территории Челябинска и ЧО у беременных женщин с НКИ COVID-19 различной степени тяжести не отмечается статистически значимого роста частоты ЭРПР в периоды 1-2 и 3-4 волн пандемии НКИ. Уровень ЭРПР у пациенток с НКИ на протяжении всего анализируемого периода пандемии COVID-19 сохраняет стабильность. Отсутствует статистически значимое его превышение и в сравнении с популяцией беременных женщин, наблюдавшихся в период с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г., не имеющих COVID-19 ( $p=0,793$ ), и в сравнении с предшествующим пандемии 2019 г. ( $p=0,287$ ). Частота спонтанных ЭРПР у беременных с НКИ в 1-й и 2-й группах не имеет статистически значимых различий, составляет 30 и 14,3% случаев ( $p=0,615$ ). Индуцированные ЭРПР через ЕРП у пациенток с НКИ наблюдаются только во 2-й группе при антенатальной гибели плода. Оперативные ЭРПР у беременных с НКИ связаны преимущественно с нарастанием ОРДС матери. В период 3-4 волны пандемии при ЭРПР наблюдается незначительный рост показателя перинатальной смертности по сравнению с периодом 1-2 волны. Кроме того, в период 3-4 волны пандемии при ЭРПР у пациенток с НКИ статистически значимо чаще ( $p=0,033$ ) имеет место антенатальная гибель плода. Морфологические особенности плацент при антенатальной гибели плода в период 3-4 волны пандемии при ЭРПР у пациенток с НКИ различной степени тяжести характеризуются выраженной материнской и плодовой сосудистой мальперфузией и тяжелыми острыми воспалительными повреждениями плаценты (2, 3 стадии и 2, 3 степени) в отличие от морфологических характеристик плацент в отсутствие антенатальных потерь, когда в половине случаев отмечается хроническое воспаление в плаценте, а признаки повреждения материнского и фетального стромально-сосудистых отделов плаценты выражены в меньшей степени.

## Литература

1. Благоприятный исход крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 при беременности с тотальным поражением легких, острым миокардитом и инфарктом миокарда / Е.Е. Воропаева [и др.] // Акушерство и гинекология. 2021. №10. С. 179-186.

Favorable outcome of the extremely severe course of the new coronavirus infection COVID-19 during pregnancy in the presence of overall lung damage, acute myocarditis, and myocardial in-

fraction / E.E. Voropaeva [et al.] // *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021. №10. P. 179-186. (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.10.179-186

2. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока / Т.Е. Белокриницкая [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2021. №2. С. 48-54. DOI: 10.18565/aig.2021.2.48-54

Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East / T.E. Belokrinitskaya [et al.]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021. №2. P. 48-54. (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.2.48-54

3. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и репродуктивное здоровье женщин. Факты и предположения / Л.С. Ищенко [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. 2022. №2. С. 96-101.

New coronavirus infection COVID-19 and women's reproductive health. Facts and assumptions / L.S. Ishchenko [et al.] // *Yakutskii meditsinskii zhurnal*. 2022. №2. P. 96-101. (in Russ.). DOI: 10.25789/YMJ.2022.77.25

4. Перинатальные исходы при коронавирусной пневмонии у беременных за 2020 г. на базе ГБУ РС (Я) «Поликлиника №1» / А.В. Эверстова [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. 2021. №2. С. 67-70.

Perinatal outcomes of coronavirus pneumonia in pregnant women for 2020 on the basis of SBI RS (Y) Polyclinic No. 1 / A.V. Everstova [et al.]. *Yakutskii meditsinskii zhurnal*. 2021. №2. P. 67-

70. (in Russ.). DOI: 10.25789/YMJ.2021.74.17

5. Преждевременные роды: клинические рекомендации (ID:331) [Электронный ресурс]. 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331_1) (дата обращения: 10.09.2022). Premature birth: clinical recommendations (ID:331) [Electronic resource]. 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331_1) (date of access: 10.09.2022) (In Russ.).

6. COVID-19 в акушерстве и неонатологии: опыт регионов / А.Э. Эседова [и др.]. *Акушерство и гинекология*. 2022; (4): 55-63.

COVID-19 in obstetrics and neonatology: regional experience / A.E. Esedova [et al.]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022; (4): 55-63. (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.4.55-63

7. Case report: placental maternal vascular malperfusion affecting late fetal development and multiorgan infection caused by SARS-CoV-2 in patient with PAI-1 4G/5G polymorphism / B. Jak [et al.]. *Front Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 624166. DOI: 10.3389/fmed.2021.624166

8. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis / M. Jafari [et al.]. *Rev Med Virol*. 2021; Jan 2: e2208. DOI: 10.1002/rmv.2208

9. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction / N. Jaiswal [et al.]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021; 259: 7-11. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.049

10. Five-year survival without major disability of extremely preterm infants born at 22–27 weeks'

gestation admitted to a NICU / B. Zlatohlávková [et al.]. *Acta Paediatr*. 2010; 99(11): 1618-1623. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01895.x

11. Hedermann G. Danish premature birth rates during the COVID-19 lockdown. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021; 106(1): 93-95. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319990

12. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies / T. Moore [et al.]. *BMJ*. 2012; 345: e7961. DOI: 10.1136/bmj.e7961.

13. Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of villitis and malperfusion / T. Menter [et al.]. *Pathobiology*. 2021; 88(1): 69-77. DOI: 10.1159/000511324

14. Preterm birth, stillbirth and early neonatal mortality during the Danish COVID-19 lockdown / P.L. Hedley [et al.]. *Eur J of Pediatr*. 2022; 181:1175-1184. DOI:10.1007/s00431-021-04297-4

15. Redline R.W. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(4 Suppl): S21-28. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.056

16. Schwartz D.A. Placental Tissue Destruction and Insufficiency From COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death From Hypoxic-Ischemic Injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2022; 146(6): 660-676. DOI: 10.5858/arpa.2022-0029-SA

17. Unique severe COVID-19 placental signature independent of severity of clinical maternal symptoms / M. Husen [et al.]. *Viruses*. 2021; 13(8): 1670. DOI: 10.3390/v13081670

## АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, Ю.В. Кольдибекова,  
Е.В. Пескова, Н.И. Булатова

## БЕЛКОВЫЕ МАРКЕРЫ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЕСТЕСТВЕННОГО ХОЛОДА

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.21

УДК 613.1: 616.1

Представлены результаты протеомных исследований плазмы крови у детей, проживающих в условиях естественного холода. Идентифицированы белковые маркеры (аполипопротеины А-I, С-II и С-III; β-субъединица гемоглобина, протромбин, витронектин, транстиретин; амилоидные белки А-1 и А-2; P2Y пуринорецептор 12), изменения уровня которых позволяют предположить развитие возможных негативных эффектов в виде нарушения механизмов гемостаза, внутриклеточной этерификации холестерина, недостаточного снабжения тканей кислородом, дисфункции эндотелия.

**Ключевые слова:** неблагоприятные факторы субарктического климата, омик-маркеры, прогнозируемые негативные эффекты, детское население.

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь: **ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна** – д.м.н., проф., научн. руковод., акад. РАН, [znv@fcrisk.ru](mailto:znv@fcrisk.ru), <http://orcid.org/0000-0003-2356-1145>, **ЗЕМЛЯНОВА Марина Александровна** – д.м.н., гл.н.с., зав. отделом, [zem@fcrisk.ru](mailto:zem@fcrisk.ru), <http://orcid.org/0000-0002-8013-9613>, **КОЛЬДИБЕКОВА Юлия Вячеславовна** – к.б.н., с.н.с., зав. лаб., <http://orcid.org/0000-0002-3924-4526>, **ПЕСКОВА Екатерина Владимировна** – м.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-8050-3059>, **БУЛАТОВА Наталья Ивановна** – н.с., <https://orcid.org/0000-0003-3392-9097>.

The results of proteomic studies of blood plasma in children living in conditions of natural cold are presented. Protein markers have been identified (apolipoproteins A-I, C-II and C-III; β-hemoglobin subunit, prothrombin, vitronectin, transthyretin; amyloid proteins A-1 and A-2; P2Y purinoreceptor 12), changes in the level of which suggest the development of possible negative effects in the form of disruption of hemostasis mechanisms, intracellular esterification cholesterol, insufficient oxygen supply to tissues, endothelial dysfunction.

**Keywords:** adverse factors of subarctic climate, omic markers, predicted negative effects, child population.

**Введение.** В Российской Федерации к районам Крайнего Севера и приравненным к ним территориям отнесено порядка 40 % регионов. Северные районы представлены суровыми климатическими условиями, характеризующимися значительными колебаниями

температуры, длительным периодом зимы, коротким летом, высокой скоростью ветра [6, 13]. Доминирующим неспецифическим фактором, характеризующим климат данных территорий, является холод. В ряде исследований показано, что холодовая экспозиция

воздействует на периферические рецепторы кожи, эпителий верхних дыхательных путей, вызывает запуск специфических терморегуляционных реакций симпатической нервной системы, противостоящих переохлаждению [1, 7, 24]. В качестве ответной реакции в организме человека, подвергающегося воздействию естественного холода, происходит истощение звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты, избыточная липопероксидация, изменение импульсации холодových рецепторов, приводящее к системному сосудистому сопротивлению, нарушению проницаемости и регуляции тонуса сосудов [14]. Важно отметить, что значительные изменения претерпевает и гемодинамика как компонент температурного гомеостаза [12]. Происходит сложная перестройка гомеостатических систем организма, нарушение функционального состояния барьерных органов (печени, почек, селезенки, легких и иммунной системы) [8]. Следствием этого может являться повышенная хроническая заболеваемость населения, при которой холод выступает одним из причинных факторов.

В настоящее время при решении задач раннего выявления нарушений состояния здоровья перспективным исследованием является идентификация изменений уровня экспрессированных белков (омик-маркеров) в организме при воздействии неблагоприятных факторов [18, 19, 21], в том

числе климатических, отражающих де-стабилизацию гомеостаза. Результаты протеомного исследования белкового состава плазмы крови человека позволяют оценивать и прогнозировать изменения механизмов гомеостаза на молекулярно-клеточном уровне и риск развития негативных эффектов, ассоциированных с воздействием экстремально холодных климатических факторов территорий Крайнего Севера.

Данные исследования продолжают цикл работ, проводимых Федеральным научным центром медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения, по идентификации омик-маркеров белкового профиля у детей в условиях воздействия разнородных факторов среды [4, 5].

**Целью** настоящего исследования являлось выявление белковых маркеров негативных эффектов у детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов субарктического климата.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования послужили 35 образцов плазмы крови детей, проживающих в условиях естественного холода территории, приравненной к районам Крайнего Севера (группа наблюдения), и детей, проживающих в более мягких условиях континентального климата (контрольная группа). Группы детей сопоставимы по возрасту (3-5 лет), социально-бытовым условиям жизни, отсутствию отя-

гощенного наследственного анамнеза, по минимальному или практически отсутствию химического загрязнения атмосферного воздуха.

Отбор цельной крови из локтевой вены утром (натощак) в вакутейнер для последующего получения плазмы крови детей, включенных в выборку, выполнен процедурной медицинской сестрой на базе выбранных для исследования детских дошкольных образовательных учреждений. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации [27] и одобрено в установленном порядке Комитетом по этике ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения» (протокол заседания № 1 от 06.02.2021). Законными представителями детей, участвующих в обследовании, подписано добровольное информированное согласие на использование биологического материала в научных целях. Проведенные исследования не ущемляли прав, не подвергали опасности благополучие субъектов исследования и не причиняли вреда их здоровью.

Общие сведения о климатических факторах получены из открытых источников, содержащих информацию о климате территорий. В качестве сценария экспозиции климатических факторов принято их комплексное воздействие на население на протяжении 11 мес. в год в течение 70 лет, за исключением ежегодного отпуска за преде-

Таблица 1

## Идентификация белковых фракций в плазме крови обследованных детей

Наименование белка	Интенсивность белкового пятна, int				U-критерий	Z-критерий	Достоверность различий по средним, $p \leq 0,05$
	Группа наблюдения		Группа контроля				
	X(SEM)	SD	X(SEM)	SD			
$\beta$ -субъединица гемоглобина	223,50 (149,69)	473,37	1447,90 (111,83)	353,64	4,000	-3,439	0,001
Аполипопротеин А-I	0,00 (0,00)	0,00	66,50 (27,17)	88,91	30,000	-2,110	0,035
Аполипопротеин С-III	3189,90 (165,72)	524,07	1663,41 (72,10)	228,00	3,000	3,515	0,0004
Аполипопротеин С-II	1504,50 (228,02)	721,07	2326,70 (130,46)	412,54	17,000	-2,457	0,014
Протромбин	387,30 (151,36)	478,64	1724,60 (20,93)	66,20	6,500	-3,250	0,001
Витронектин	340,4 (167,93)	531,04	1844,10 (63,03)	199,33	2,000	-3,591	0,0003
Транстиретин	2687,40 (329,60)	1042,30	1541,52 (87,26)	275,95	21,000	2,154	0,031
Сывороточный амилоидный белок А-1	711,60 (278,68)	881,26	61,80 (26,38)	196,00	21,000	2,154	0,031

лами территории проживания. Климат территории исследования субарктический, со среднегодовой температурой  $-9,4$  °C (максимальные значения до  $-50$  °C и более). Период с отрицательной температурой порядка 280 дней. Климат территории сравнения континентальный, со среднегодовой температурой  $+1,6$  °C.

Идентификацию белков плазмы крови осуществляли с помощью аналитической технологии исследования протеома в режиме хроматомасс-спектрометрии с выделением белковых пятен по их интенсивности и определением аминокислотных последовательностей фрагментов индивидуальных белков по открытой базе данных UniProt с выборкой по таксону Homo Sapiens. Определение гена, детерминирующего экспрессию белка, выполнено с помощью базы данных HGNC database of human gene name (<https://www.genenames.org/>).

Оценку полученных значений интенсивности идентифицированных белковых пятен у детей группы наблюдения выполняли относительно показателей в контрольной группе с применением

стандартных статистических процедур (среднего значения ( $\bar{X}$ ), ошибки среднего (SEM) и стандартного отклонения (SD)) с использованием программы Statistica 10. Значимость различий двух независимых выборок определяли с использованием непараметрического метода по критерию Манна-Уитни ( $U \leq U_{кр}$ ). Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали  $p \leq 0,05$ .

Выявление и оценка вероятной связи между изменением интенсивности белковых пятен и воздействием неблагоприятных факторов субарктического климата выполнена на основании расчета отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (CI). Критериями наличия достоверной связи являлись  $OR \geq 1$  и нижняя граница  $CI \geq 1$  [15].

**Результаты и обсуждение.** Исследование протеомного пула плазмы крови у обследованных детей группы наблюдения позволило суммарно идентифицировать порядка 30 белковых фракций, из которых 8 достоверно отличались по интенсивности белкового пятна от аналогичных показателей

у детей контрольной группы (табл. 1).

В условиях воздействия неблагоприятных факторов субарктического климата у детей группы наблюдения относительно показателей у детей контрольной группы отмечалось достоверное снижение интенсивности белка протромбина (ген *F2*) в 4,5 раза, витронектина (ген *VTN*) в 5,4, бета субъединицы гемоглобина (ген *HBB*) в 6,5 раза ( $p=0,0003-0,001$ ). Снижение продукции идентифицированных белков позволяет предположить возможное нарушение каскада ферментативных реакций плазменной системы свертывания крови [16, 23] и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [25, 26]; снижение развития зрелых форм эритроцитов, приводящее к недостатку кислорода, доставляемого к тканям [2, 10].

У детей группы наблюдения выявлено разнонаправленное изменение уровней аполипопротеинов в плазме крови: снижение аполипопротеина А1 (ген *APOA1*), аполипопротеина С-II (ген *APOC2*) до 1,5 раза и повышение аполипопротеина С-III (ген *APOC3*) до 2,0 раза ( $p=0,0004-0,035$ ). В условиях холодного климата данные изменения

Таблица 2

Оценка связи измененного уровня идентифицированных белков плазмы крови с неблагоприятным воздействием факторов субарктического климата

Омик-маркеры прогнозируемого негативного эффекта	Группа детей	Ответ на воздействие		Отношение шансов (OR)	95 % доверительный интервал (CI)
		есть	нет		
Нарушение регуляции транспорта холестерина					
Снижение аполипопротеина А-I	наблюдения	9	1	1,00	0,25-6,75
	контрольная	1	9		
Повышение аполипопротеина С-III	наблюдения	6	4	13,50	1,20-152,22
	контрольная	1	9		
Снижение аполипопротеинов С-II	наблюдения	3	7	3,86	0,33-45,57
	контрольная	1	9		
Нарушения в системе свертывания крови					
Снижение протромбина	наблюдения	7	3	21,0	1,78-248,11
	контрольная	1	9		
Снижение витронектина	наблюдения	6	4	13,50	1,20-152,22
	контрольная	1	9		
Снижение развития зрелых форм эритроцитов					
Снижение $\beta$ -субъединицы гемоглобина	наблюдения	8	2	36,00	2,72-476,30
	контрольная	1	9		
Отложение в интерстиции упорядоченных нерастворимых фибрилл амилоида					
Повышение транстиретина	наблюдения	6	4	13,50	1,20-152,22
	контрольная	1	9		
Повышение сывороточного амилоидного белка А-1	наблюдения	2	8	2,25	0,17-29,77
	контрольная	1	9		

могут свидетельствовать о возможном нарушении регуляции обратного транспорта холестерина из периферических тканей в кровотоки и, как следствие, повышение уровня ряда показателей липидного спектра (общий холестерин, триглицериды) [6, 20]. Кроме этого, у детей группы наблюдения установлен повышенный в 11,5 раза уровень амилоидного белка A-1 (ген *SAA1*) относительно содержания данного белка в крови детей группы контроля ( $p=0,031$ ). Идентифицированы амилоидный белок A-2 (ген *SAA2*) и P2Y пуринорецептор 12 (ген *P2RY12*), не обнаруженные в протеомном профиле плазмы крови детей контрольной группы. Амилоидные белки A-1 и A-2 склонны к отложению в интерстиции упорядоченных нерастворимых фибрилл амилоида [17]; P2Y пуринорецептор 12 способен активировать вазоконстрикцию сосудов [11]. Прогрессирующее накопление липопротеинов в крови, экспрессия амилоидных белков и P2Y пуринорецептора 12 может инициировать повреждение эндотелиальных клеток и выделение на их поверхности молекул адгезии, дальнейшее проникновение моноцитов и тромбоцитов в субэндотелиальное пространство, что сопровождается дисфункцией эндотелия [9].

Известно, что охлаждение организма вызывает возбуждение и активацию нейроэндокринной системы, в этой связи обращает внимание повышенный в 1,7 раза уровень транстиретина (ген *TTR*) в плазме крови детей группы наблюдения относительно контроля ( $p=0,031$ ). Существует неоднозначное мнение о роли транстиретина в организме. С одной стороны, экспрессия данного белка приводит к отложению в межклеточном пространстве нерастворимого фибриллярного гликопротеина [11, 22]; с другой - рассматривают возможную роль транстиретина в механизме пептидной нейропротекции путем активации ретинол-тироксин опосредованной системы, реализующей синаптическую пластичность и нейрогенез [3].

Оценка связи (по расчету отношения шансов) между выявленными изменениями интенсивности белковых пятен протеомного профиля плазмы крови и воздействием неблагоприятных факторов субарктического климата позволила установить, что у детей группы наблюдения относительно контрольной группы вероятность экспрессии аполипопротеина C-III и транстиретина выше в 13,5 раза; снижение продукции протромбина в 21,0, витром-

нектин в 13,5 и  $\beta$ -субъединицы гемоглобина в 36,0 раза (табл. 2).

Прогнозируемые негативные эффекты у обследуемых детей коррелируются с результатами научных исследований, свидетельствующих о развитии изменений механизмов адаптивных перестроек с учетом суровых климатических факторов Крайнего Севера [2, 6, 10, 12-14].

**Заключение.** Проведенное исследование позволило установить связь между воздействием неблагоприятных факторов субарктического климата и экспрессией белков (аполипопротеина C-III, транстиретина, протромбина, витронектина и  $\beta$ -субъединицы гемоглобина), идентифицированных в плазме крови детей, подверженных этому воздействию. Установленные омик-маркеры позволяют прогнозировать развитие негативных эффектов в виде нарушения механизмов гемостаза, внутриклеточной этерификации холестерина, недостаточного снабжения тканей кислородом, дисфункции эндотелия. Полученные результаты целесообразно использовать для прогнозирования, раннего выявления и профилактики развития возможных заболеваний сердечно-сосудистой системы, крови и кроветворных органов, ассоциированных с длительным воздействием естественного холода.

*Настоящее исследование проведено в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021-2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России», п. 5.5.3 «Молекулярное профилирование, в том числе на основе протеомного и метаболомного анализа, и исследование молекулярно-клеточных механизмов вовлечения трансформированного профиля в патогенез приоритетных неинфекционных заболеваний, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания» (Рег. № НИОКТР 121032300225-5).*

## Литература

1. Бочаров М.И. Терморегуляция организма при холодных воздействиях (Обзор). Сообщение I // Журнал медико-биологических исследований. 2015. № 1. С. 5-15.
2. Bocharov M.I. Thermoregulation in cold environments (Review). Report I. Journal of Biomedical Research. 2015. No. 1. P. 5-15.
3. Вклад стрессоров различной природы в формирование ответной гемостатической ре-

акции организма при действии общей гипотермии / Н.А. Лычева [и др.] // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-1. С. 106-110.

The contribution of stressors of various nature to the formation of a response hemostatic reaction of the body under the action of general hypothermia/ N.A. Lycheva [et al.] // Fundamental research. 2014. No.7(1). P. 106-110.

3. Возможная роль транстиретина в биологическом механизме пептидной нейропротекции / Т.В. Вьюнова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. №3. С. 104-109.

Possible role of transthyretin in the Biological Mechanism of the regulatory Peptide neuroprotection / Vyunova T.V. [et al.] // Molecular Genetics, Microbiology and Virology. 2016. No. 3. P. 104-109. doi: 10.18821/0208-0613-2016-34-3-104-109.

4. Выявление омик-маркеров для прогнозирования риска развития негативных эффектов у детей с повышенным содержанием меди и никеля в крови / Н.В. Зайцева [и др.] // Анализ риска здоровью. 2021. № 4. С. 48-56.

Omic markers identification for predicting risks of negative effects in children with elevated copper and nickel contents in blood / N.V. Zaitseva [et al.] // Health Risk Analysis. 2021. No. 4. P. 48-56. doi: 10.21668/health.risk/2021.1.05.eng

5. Выявление омик-маркеров негативных эффектов со стороны нервной системы у детей в условиях сочетанного воздействия аэрогенного химического фактора и условий образовательной среды / М.А. Землянова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 5 (326). С. 12-17.

Detection of omic markers of the nervous system adverse effects in children with a combined exposure to airborne chemicals and conditions of educational environment / M.A. Zemlianova [et al.] // Public Health and Habitat. 2020; 5(326): 12-17. doi: 10.35627/2219-5238/2020-326-5-12-17

6. Горбунов М.М., Коршунова Н.В., Юречко О.В. Основные физиологические механизмы и адапционные реакции при закаливании организма в условиях холодного климата // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. № 77. С. 107-116.

Gorbulov M.M., Korshunova N.V., Yurechko O.V. Basic physiological mechanisms and adaptation reactions in the cold training of the organism in cold climate areas // Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2020. No. 77. P. 107-116/ doi: 10.36604/1998-5029-2020-77-107-116

7. Гудков А.Б., Попова О.Н., Лукманова Н.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов севера. Обзор литературы // Экология человека. 2012. № 1. С. 12-17.

Gudkov A.B., Popova O.N., Lukmanova N.B. Ecological-physiological characteristic of northern climatic factors literature review // Human Ecology. 2012. No.1. P. 12-17.

8. Запесочная И.Л., Автандилов А.Г. Проблема адаптации сердечнососудистой системы при проживании на Крайнем Севере: учебн. пособие / И.Л. Запесочная, А.Г. Автандилов; ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. 127 с. ISBN 978-5-7249-2324-8.

Zapesochnaja I.L., Avtandilov A.G. The problem of adaptation of the cardiovascular system when living in the Far North: a textbook. GBOU DPO «Russian Medical Academy of Postgraduate Education». Moscow, 2015. 127 p.

9. Литвицкий П.Ф. Расстройства липидного

обмена // Вопросы современной педиатрии. 2012. № 11(6). С. 48–62.

Litvitskii P.F. Disturbances of lipid metabolism // *Current Pediatrics*. 2012; No. 11 (6). P. 48–62.

10. Показатели клеточного состава крови при экспериментальном холодовом воздействии / Д.К. Гармаева [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28441> (дата обращения: 09.03.2022).

Indicators of the cellular composition of blood during experimental cold exposure / D.K. Garmayeva [et al] // *Modern problems of science and education*. 2019; 1. [Elektronnyj resurs]. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28441> (available at: 09.03.2022).

11. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе / Э.И. Сафиулина [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018. № 10(3). С. 12–18.

Peripheral nervous system involvement in systemic amyloidosis / E.I. Safulina [et al] // *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018. No. 10(3). P.12–18. doi:10.14412/2074-2711-2018-3-12-18

12. Поскотинова Л.В. Вегетативная регуляция ритма сердца и эндокринный статус молодежи в условиях Европейского Севера России. Екатеринбург: УрО РАН, 2010. 229 с. ISBN: 978-5-7691-2140-1.

Poskotinova L.V. Vegetative regulation of heart rhythm and endocrine status of young people in the conditions of the European North of Russia. Ekaterinburg: UrO RAN, 2010. 229 p.

13. Прогнозная оценка индивидуальной восприимчивости организма человека к опасному воздействию холода / В.П. Чашин [и др.] // *Экология человека*. 2017. № 5. С. 3–13.

Predictive Assessment of Individual Human Susceptibility to Damaging Cold Exposure / V.P. Chashchin [et al] // *Human Ecology*. 2017. No. 5. P. 3–13.

14. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические проблемы в Арктике // *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2017. № 4(32).– С. 33–40.

Solonin YU.G., Bojko E.R. Medical and physiological problems of the arctic. // *Proceedings of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2017. No. 4(32). P. 33–40.

15. Флэтчер Р., Флэтчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с. ISBN 5-89084-011-8.

Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. *Clinical epidemiology*. Moscow; 1998. 352 p.

16. A novel association between hemoglobin subunit beta gene and reproductive performance in Awassi ewes / T. Al-Nafie Ameer [et al] // *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*. 2022; 21(1); 1-7. doi: 10.1016/j.jsas.2021.06.018.

17. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification / J.D. Sipe [et al] // *International Society of Amyloidosis*. 2016; 1-5. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986

18. Analysis of Human Blood Plasma Proteome from Ten Healthy Volunteers from Indian Population / P. Gautam [et al] // *PLoS ONE*. 2013; 8(8): 1-10. doi: 10.1371/journal.pone.0072584

19. Anderson N.L., Anderson N.G. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects // *Mol Cell Proteomics*. 2002; 1(11): 845–867. doi: 10.1074/mcp.r200007-mcp200

20. Cold Exposure Promotes Atherosclerotic Plaque Growth and Instability via UCP1-Dependent Lipolysis / M. Dong [et al] // *Cell Metabolism*. 2013; 18: 118–129. doi: 10.1016/j.cmet.2013.06.003

21. Ivanova D., Dirks A., Fejtova A. Bassoon and piccolo regulate ubiquitination and link presynaptic molecular dynamics with activity-regulated gene expression // *J Physiol*. 2016; 1;594(19): 5441–5448. doi: 10.1113/JP271826.

22. Li X., Buxbaum J.N. Transthyretin and the brain re-visited: Is neuronal synthesis of transthyretin protective in Alzheimer's disease? // *Mol Neurodegeneration*. 2011; 6(79): 1–17. doi: 10.1186/1750-1326-6-79

23. Modulation of alpha-thrombin function by distinct interactions with platelet glycoprotein Ibalph / R Celikel [et al] // *Science*. 2003; 301(5630):218–221. doi: 10.1126/science.1084183

24. The impact of cold on the respiratory tract and its consequences to respiratory health / M. D'Amato [et al] // *Transl. Allergy*. 2018; 8 (20): 1–8. doi: 10.1186/s13601-018-0208-9

25. Vitronectin – master controller or micro-manager? / D.I. Levesley [et al] // *IUBMB Life*. 2013; 807–818. doi: 10.1002/iub.1203

26. Vitronectin improves cell survival after radiation injury in human umbilical vein endothelial cells / H. Masaharu [et al] // *FEBS Open Bio*. 2012; 2: 334–338. doi: 10.1016/j.fob.2012.10.002

27. WMA. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013. – URL:<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>(дата обращения 08.02.2023).

## Л.К. Добродеева, С.Н. Балашова, А.В. Самодова

# МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И УРОВЕНЬ АГРЕГАЦИИ КЛЕТОК КРОВИ В ОБЛАСТИ ВОСПАЛЕНИЯ У ЛЮДЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.22

УДК 612.112:616-002

Проанализированы иммунологические результаты больных с бронхитом и колитом, а также у практически здоровых лиц в возрасте от 21 до 55 лет с целью изучения межклеточных взаимодействий и относительной доли агрегации нейтрофилов в области воспаления у людей, проживающих на Севере. На фоне нейтропении в области воспаления менее выражен уровень миграции моноцитов и лимфоцитов. В условиях приближенных к физиологическим в экссудате «кожного окна» существенных различий в уровне миграции лейкоцитов не выявлено. При нейтропении в периферической венозной крови выше содержание агрегатов нейтрофилов в области воспаления. Агрегация нейтрофилов приводит к значительно более активной экзокреции, дегрануляции и лизису клеток агрегата, что может быть одним из механизмов формирования нейтропении у людей, проживающих на Севере.

**Ключевые слова:** агрегация, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, нейтропения, бронхит, колит.

ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, Институт физиологии природных адаптации, г. Архангельск: **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор, ORCID: 0000-0001-5080-6502, **БАЛАШОВА Светлана Николаевна** – к.б.н., с.н.с., ifrasvetlana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4828-6485, **САМОДОВА Анна Васильевна** – к.б.н., в.н.с., ORCID: 0000-0001-9835-8083.

The immunological results of people with bronchitis and colitis, as well as practically healthy people aged 21 to 55 years at the time of examination were analyzed in order to study intercellular interactions and the relative proportion of neutrophil aggregation in the area of inflammation in people living in the North. Against the background of neutropenia in the area of inflammation, the level of migration of monocytes and lymphocytes is less pronounced. In conditions close to physiological, in the exudate of the "skin window", no significant differences in the level of leukocyte migration were revealed. With neutropenia in peripheral venous blood, the content of neutrophil aggregates in the area of inflammation is higher. Aggregation of neutrophils leads to significantly more active exocretion, degranulation and lysis of aggregate cells, which may be one of the mechanisms for the formation of neutropenia in people living in the North.

**Keywords:** aggregation, neutrophils, monocytes, lymphocytes, neutropenia, bronchitis, colitis.

**Введение.** В ответ на любое изменение межклеточной среды, несущее потенциальную угрозу клетке или кровопотери, развивается реакция изменения микроциркуляторной единицы с изменением кровенаполнения, скорости кровотока. При этом клетки высвобождают сложный комплекс биологически активных веществ, обуславливающих реакции со стороны ряда гуморальных эффекторных систем. Набор лизосомных ферментов наиболее высок у полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов. Нейтрофильные гранулы включают лизоцим, лактоферрин и щелочную фосфатазу, активных только в нейтральной среде. Снижение значения pH до 4 оптимально для активности ферментов азурофильных гранул – миелопероксидазы и кислых гидролаз. В азурофильных гранулах имеется большое количество эластазы, которая может быть фактором деструкции; две металлопротеиназы (коллагеназа и желатиназа) способны вызывать деградацию внеклеточного матрикса [28, 29].

Повышение содержания протеолитических ферментов активных веществ в межклеточной среде и крови в участке неблагополучия обуславливает реакцию со стороны протеазной системы плазмы с активизацией фактора Хагемана, превращением прекалликреина в калликреин и последующим образованием плазменного брадикинина и тканевого кинина (лизил-брадикинина или каллидина). Увеличение содержания кинина вызывает расширение просвета сосуда в участке микроциркуляции с увеличением проницаемости путем сокращения гладких мышц и эндотелиальных клеток.

В образовании отека при воспалении участвуют серотонин, гистамин, кинины и простагландины. Дальнейшее продолжение реакции включает система комплемента; расширение сосудов и повышение сосудистой стенки воспроизводит продукт активации C1, C4, C2 системы комплемента (C-кинин). C-кинин отличается от кининов тем, что он инактивируется, а не инициируется трипсином. Система комплемента составляет и основной фактор хемотаксиса C5, который формируется ферментами нейтрофилов и усиливается реакцией тромбоцитов.

Тканевая гипоксия со снижением парциального давления  $O_2$ , изменением микроциркуляции и сосудистой проницаемости обуславливает повышенный уровень адгезии нейтрофилов в венах [20, 25, 26]. Адгезивность

клеток крови лейкоцитов усиливается целой серией биологически активных веществ, продуцируемых самими активированными нейтрофилами [18].

В изучении межклеточных взаимодействий в периферической венозной крови у практически здоровых жителей высоких широт ранее было установлено, что активность агрегации клеток периферической венозной крови у жителей Арктики выше в 1,5-1,7 раза, чем таковой уровень у лиц, проживающих в более благоприятных климатических условиях. Наиболее часто агрегируют эритроциты и тромбоциты (соответственно 20,92 и 18,95%), лейкоциты периферической крови формируют агрегаты фактически в 2 раза реже (нейтрофильные гранулоциты в 10,45%, лимфоциты в 7,19%) [22]. Уровень активности агрегации нейтрофилов ассоциирован со снижением содержания этих клеток в циркулирующей крови и повышением концентрации молекул адгезии sCD56. Факты выделения в область псевдоподий специфических гранул лейкоцита, ассоциированные с повышением секреции молекул адгезии, селектинов, их лигандов и хемотаксических рецепторов в районе адгезии, известны [6, 19, 21, 30, 31]. У жителей высоких широт содержание внеклеточного пула сигнальных молекул, рецепторов и их лигандов значительно выше, чем у лиц, проживающих в более благоприятных климатических условиях. Зависимость данного явления от северных климатических условий демонстрируется наиболее высокими уровнями содержания внеклеточного пула у жителей арктических районов [2, 12]. Даже у практически здоровых людей, проживающих на Севере, концентрации свободных молекул адгезии и лиганда L-селектина (соответственно sCD54, sCD62 и sCD62L) значительно выше.

Более высокий уровень активности адгезии и последующей миграции активированных нейтрофильных гранулоцитов у жителей Севера необходим из-за низкого уровня проницаемости сосудов и клиренса продуктов метаболизма [4, 7]. Нейтрофилы участвуют в клиренсе продуктов жизнедеятельности клеток и их апоптоза. Фагоцитоз апоптозных телец гранулоцитами происходит очень быстро и не вызывает реакций воспаления [3]. Высокий уровень хемоаттрактантов способствует постоянному миграционному потоку гранулоцитов, что нередко проявляется снижением содержания циркулирующих в крови и активно фагоцитирующих нейтрофилов [23]. При наличии

достаточного градиента концентрации хемоаттрактанта расположение рецепторов на поверхности мембраны клетки становится асимметричным, концентрируется на одном из полюсов в виде шапочки (кеппинг) и определяет направление её движения [24].

Лейкоциты в норме обладают довольно значительной вязкостью, по сравнению, например, с уровнем этого свойства у эритроцитов и тромбоцитов. Как показали исследования, устье капилляров не так уж редко даже в норме закупоривают лейкоциты, но спустя короткое время кровотока восстанавливается. При воспалении подобные эффекты регистрируются гораздо чаще [16]. Во время воспаления скопления лейкоцитов регистрируются у стенок сосудов (венул), что ассоциировано с неблагоприятным течением воспалительного процесса. Феномен прилипания гранулоцитов к васкулярному эндотелию в области очага воспаления с образованием агрегатов клеток является самым ранним проявлением реакции нейтрофилов на изменение гомеостаза или повреждение ткани. Феномен слипания (агрегации) гранулоцитов доказан *in vivo* при пульмональном сосудистом лейкостазе, интерстициальном отеке и легочной недостаточности, а также при феномене Артюса и осложнениях гемодиализа [20, 25, 26]. Необратимая агрегация нейтрофилов вовлечена в процессы формирования лейкостаза и лейкопении из-за снижения содержания клеток в циркулирующем пуле и переходе их в маргинальный. Высокий уровень агрегации (клампирование) с участием C5a ассоциирован уже с лизисом нейтрофилов и может приводить к гранулоцитопении [16].

В связи с вышеизложенным **целью** исследования явилось изучение межклеточных взаимодействий и относительной доли агрегации нейтрофилов в области воспаления у людей, проживающих на Севере.

**Материалы и методы исследования.** Проанализированы иммунологические результаты преаналитического и аналитического этапов обследования 242 чел. с бронхитом и 198 чел. с колитом, проживающих в г. Архангельск, обратившихся в центр профессиональной диагностики «Биолам», с установленным ранее диагнозом, а также 47 практически здоровых на момент обследования людей в возрасте от 21 до 55 лет. Все исследования проведены с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями документа "Хельсинкская декларация Всемирной



Таблица 1

Сравнительный анализ содержания клеток и их фагоцитарной активности в периферической венозной крови и биоматериале из области воспаления в зависимости от наличия или отсутствия нейтропении у обследованных (M±m)

Изучаемые параметры	Бронхит		Колит	
	Нейтропения, n=124	Нормальное содержание нейтрофилов, n=118	Нейтропения, n=135	Нормальное содержание нейтрофилов, n=63
1	2	3	4	5
Венозная кровь				
Нейтрофилы, %	45,93±0,38	56,18±0,54	46,29±0,43	59,25±0,37
% активных фагоцитов	44,32±0,57** <sup>2-3</sup>	55,37±0,52	42,55±0,68** <sup>4-5</sup>	59,31±0,56
Фагоцитарное число	8,61±0,27* <sup>2-3</sup>	6,23±0,32	12,23±0,31** <sup>4-5</sup>	7,46±0,44
Моноциты, %	10,29±0,21	6,87±0,25	12,69±0,45	8,34±0,46
% активных фагоцитов	19,29±0,13	18,87±0,25	23,23±0,34	21,32±0,46
Фагоцитарное число	8,52±0,22* <sup>2-3</sup>	5,34±0,33	9,85±0,31* <sup>4-5</sup>	6,71±0,41
Лимфоциты, %	29,42±0,58	27,51±0,53	37,39±0,48	29,22±0,53
Мокрота				
Нейтрофилы, %	31,36±1,22** <sup>2-3</sup>	36,24±0,78	32,42±1,23** <sup>4-5</sup>	39,23±1,35
% активных фагоцитов	51,24±1,53** <sup>2-3</sup>	58,36±1,24	49,83±1,12** <sup>4-5</sup>	56,45±1,32
Фагоцитарное число	9,53±0,56* <sup>2-3</sup>	7,32±0,43	11,64±0,62** <sup>4-5</sup>	8,32±0,79
Моноциты, %	9,52±0,47** <sup>2-3</sup>	19,36±0,52	15,23±0,51** <sup>4-5</sup>	21,43±0,65
% активных фагоцитов	22,24±1,05** <sup>2-3</sup>	29,53±0,73	25,37±0,66* <sup>4-5</sup>	28,42±0,69
Фагоцитарное число	6,23±0,26* <sup>2-3</sup>	5,08±0,32	7,93±0,34* <sup>4-5</sup>	6,32±0,42
Лимфоциты, %	29,45±0,61	25,31±0,67	34,42±1,21* <sup>4-5</sup>	38,23±1,65
Агрегация нейтрофилов, %	25,86±0,92*** <sup>2-3</sup>	13,64±0,63	31,34±1,53** <sup>4-5</sup>	23,48±1,45

\* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001.

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 ИФГА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол №5 от 11.02.2022).

Проведено исследование периферической венозной крови, мокроты, кала. В периферической венозной крови определяли гемограмму на гематологическом анализаторе XS-1000i (Sysmex, Япония). Дефицит содержания нейтрофильных гранулоцитов (нейтропения) устанавливали при содержании  $<2,0 \times 10^9$  клеток/л в периферической венозной крови. Препараты для микроскопирования кала готовили после предварительного приготовления эмульсии с физиологическим раствором (1/1), исследовали и осадок, и надосадочную жидкость [9]. Цитологическое исследование мокроты изучали после центрифугирования 1 мл мокроты и нанесения на предметное стекло 0,5 мл осадка [11]. Цитограмму и фагоцитоз изучали в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе и Граму; под-

счет производили из расчета на 100 клеток. Агрегацию лейкоцитов изучали методом световой микроскопии [5, 8]. Исследование миграции нейтрофилов в физиологических условиях проведено методом «кожного окна» [33].

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoft, США). Уровень статистической значимости различий (p) в работе принимался равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** На начальных этапах развития воспаления происходит мобилизация нейтрофилов и мононуклеаров, что может проявиться снижением содержания в крови общего содержания лейкоцитов за счет преимущественно нейтрофилов и моноцитов.

Представляло интерес изучить в сравнительном плане содержание лейкоцитов и их фагоцитарную активность в области воспаления (табл. 1).

В воспалительном экссудате четко проявляется способность клеток к слипанию с образованием агрегатов из 3-5 клеток. При подсчете количества агрегатов нейтрофилов на 200 ней-

трофилов установлено, что при нейтропении способность гранулоцитов к слипанию заметно выше. В мазках мокроты больных бронхитом различия в активности формирования агрегатов из нейтрофилов в среднем почти в 2 раза больше (рис. 1, 2). На фоне нейтропении в области неблагоприятного менее выражен уровень миграции моноцитов и лимфоцитов. Известно, что скорость хемотаксиса полиморфноядерных гранулоцитов в область неблагоприятного сначала значительно выше, а затем быстро падает; процесс проникновения моноцитов в очаг повреждения медленный, но более длительный. Миграцию лимфоцитов фактически не дифференцировать морфологическими методами исследования от рециркуляции, к которой способны эти клетки [35].

В условиях приближенных к физиологическим в экссудате «кожного окна» существенных различий в уровне миграции лейкоцитов не выявлено (табл. 2). Следовательно, выявленное нами существенное снижение миграционной активности нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления при нейтропении ассоциировано именно со

Таблица 2

Сравнительный состав клеток крови в экссудате «кожного окна» практически здоровых людей через 12 ч после скарификации в зависимости от уровня содержания в крови нейтрофилов ( $M \pm m$ )

Исследуемые параметры, %	Нейтропения, n=22	Нормальное содержание нейтрофилов, n=25
Нейтрофилы	67,34±2,18	62,77±2,38
Моноциты	14,52±0,38*	17,43±0,33
Лимфоциты	16,23±0,64*	18,65±0,52
Эозинофилы	1,41±0,28	1,15±0,22
Агрегация нейтрофилов	22,13±0,27***	14,53±0,19
Розетки моноцитов	19,53±0,31***	11,23±0,26

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

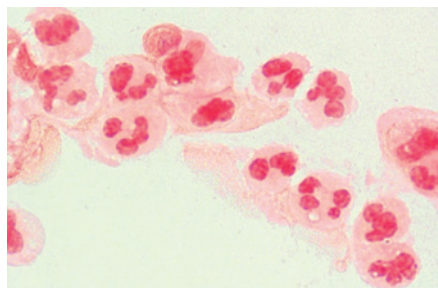


Рис. 1. Мазок мокроты при бронхите на фоне нейтропении. Окраска по Граму.  $\times 1000$ . Агрегация нейтрофилов

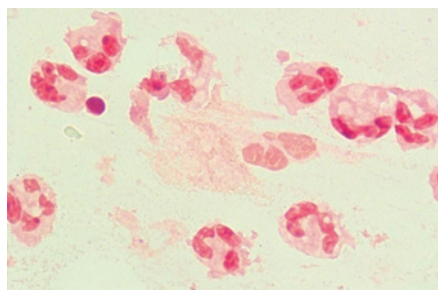


Рис. 2. Мазок мокроты при бронхите на фоне нормального содержания нейтрофилов. Окраска по Граму.  $\times 1000$ . Нейтрофилы

снижением содержания их циркулирующего пула. Повышение содержания агрегированных нейтрофилов и моноцитов при нейтропении свидетельствует об увеличении уровня необратимой агрегации или неспособности в этих условиях диссоциации агрегатов. Поскольку диссоциация агрегата происходит до секреции кислых гидролаз и катепсина [32, 34], можно полагать, что при нейтропении нарушен процесс обратимости агрегации. В этот процесс вовлечены глюкокортикоиды, которые препятствуют дегрануляции ферментов, работающих в кислой среде, и выходу катепсина и эластазы.

Адгезия клеток на поверхности эндотелия или другой поверхности внеклеточного матрикса и их агрегация могут являться смежными процессами. Адгезия лейкоцитов к эндотелию, регулирующая величину маргинального пула, с одной стороны, инициируется агрегацией клеток на поверхности эндотелия, с другой - определяется продукцией эндотелиоцитами различных молекул адгезии, селектинов и их лигандов [6, 21, 31]. Адгезия обеспечивает прикрепление нейтрофилов к эндотелию и иной поверхности внеклеточного матрикса, то агрегация ассимилирована с выбросом нейтрофилами биологически активных субстанций с последующей активизацией ферментативных систем, в том числе системы комплемента.

В основе образования розеток лежит взаимодействие клеток под влиянием продуктов активизации СЗ, которые инициируют не только прилипание, конгломинацию, но и формирование розеток. Активирующими факторами могут быть трипсиноподобные ферменты, липополисахариды, полисахариды, С-реактивный белок, Fc-агрегированные Ig. Кластеробразующими клетками могут быть нейтрофилы, моноциты и лимфоциты [1, 10]. При контакте клеток с кластеробразующими клетками происходит выделение протео- и гидролитических ферментов и активных форм кислорода [14, 15, 36]. Ферменты и биологически активные вещества в случаях лизиса розеток выделяют также тромбоциты (гидролазы, катепсины, коллагеназы) [13]. Межклеточные взаимодействия нейтрофилов, моноцитов, эритроцитов и тромбоцитов являются одной из форм участия этих клеток в превентивных реакциях и воспалении. Цитолиз и фагоцитоз, которые следуют за образованием розеток, являются

механизмом защиты органов и тканей от повреждающего влияния факторов и действий, активирующих систему комплемента [17, 27].

**Закключение.** Итак, при нейтропении в периферической венозной крови выше содержание агрегатов нейтрофилов в области воспаления. Агрегация нейтрофилов приводит к значительно более активной экзосекреции, дегрануляции и лизису клеток агрегата, что может быть одним из механизмов формирования нейтропении у людей, проживающих на Севере.

*Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований, номер гос. регистрации темы 122011800217-9.*

## Литература

1. Бельченко Д.И., Кривошеина Е.Л. Соотношение интенсивности экзоцитарного лизиса эритроцитов в ауторозетках периферической крови и характера течения острого лимфобластного лейкоза // Гематология и трансфузиология. 1999. № 3. С. 13-15.
2. Belchenko D.I. The ratio of the intensity of exocytic lysis of erythrocytes in peripheral blood autosests and the nature of the course of acute lymphoblastic leukemia / D.I. Bel'chenko, E.L. Krivosheina // Hematology and transfusiologia. 1999. No. 3. P.13-15.
3. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязь уровней содержания мозгового натрийуретического пептида в крови и активности иммунных реакций у людей // Физиология человека. 2016. Т. 42, № 6. С. 106-115. DOI: 10.7868/S0131164616050052.
4. Dobrodeeva L.K. Relationship between levels of brain natriuretic peptide in blood and immune response in subjects / L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova, O.E. Karyakina // Human physiology. 2016. Vol. 42, No. 6. P. 106-115. DOI: 10.7868/S0131164616050052.
5. Изменение показателей окислительного стресса и апоптоза нейтрофилов при диффузной и лимитированной формах системной склеродермии / М.В. Ильин [и др.] // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10, № 3. С. 79-81.
6. Il'in M.V. Changes in indicators of oxidative stress and neutrophil apoptosis in diffuse and limited forms of systemic scleroderma / M.V. Ilin, P.A. Maltseva, V.A. Romanov, O.A. Khurstalev // Cytokines and inflammation. 2011. Vol. 10, No. 3. P. 79-81.
7. Ким Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии. Новосибирск: Наука, 2015. 216 с.
8. Kim L.B. Oxygen transport during human adaptation to Arctic conditions and cardiorespiratory pathology / L.B. Kim. Novosibirsk: Nauka, 2015. 216 p.
9. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования / И.А. Зупанец, С.В. Мисюрева, В.В. Прописнова [и др.]. Харьков: Золотые страницы, 2005. 200 с.
10. Clinical laboratory diagnostics: research methods / I.A. Zupanets, S.V. Misjyureva, V.V. Propisnova et al. Kharkiv: Golden Pages, 2005. 200 p.
11. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.

- Paltsev M.A. Intercellular interactions / M.A. Pal'tsev, A.A. Ivanov. M.: Meditsina, 1995. – 224 p.
7. Пашинская К.О., Самодова А.В., Добродеева Л.К. Влияние содержания апоА-1 в периферической крови на состояние иммунного гомеостаза у лиц, проживающих в экстремальных условиях Арктики // Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т. 66, № 9. С. 539-545. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-9-539-545.
- Pashinskaya K.O. The effect of the content of ApoA-I in peripheral blood on the state of immune homeostasis in people living in extreme climatic conditions of the Arctic. / K.O. Pashinskaya, A.V. Samodova, L.K. Dobrodeeva // *Clinical laboratory diagnostics*. – 2021. – Vol. 66, No. 9. – P. 539-545. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-9-539-545.
8. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. СПб., 1999. 153 с.
- Petrishcheva N.N. Hemostasis. Physiological mechanisms, principles of diagnosis of the main forms of hemorrhagic diseases / N.N. Petrishcheva, L.P. Parayan. Saint-Petersburg, 1999. 153 p.
9. Письменная С.В. Исследование содержания кишечника: учебно-методическое пособие. Архангельск: ГАОУ СПО АО «АМК», 2013. 61 с.
- Pismennaya S.V. Study of the contents of the intestine: a teaching aid / S.V. Pismennaya. Arkhangelsk, 2013. 61 p.
10. Подберезин М.М. Современные методы диагностики аутоиммунных гемолитических анемий // Гематология и трансфузиология. 1998. № 1. С. 15-18.
- Podberезin M.M. Modern methods of diagnosis of autoimmune hemolytic anemia / M.M. Podberезin // *Hematology and transfusiology*. 1998. № 1. P. 15-18.
11. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Лабораторная и инструментальная диагностика: учеб. пособие. М., 2013. 800 с.
- Roitberg G.E. Internal diseases. Laboratory and instrumental diagnostics: studies. manual / G.E. Roitberg, A.V. Strutynsky. M., 2013. 800 p.
12. Самодова А.В., Цыпышева О.Б. Соотношение внеклеточного пула рецепторов и уровня иммунных реакций у людей, проживающих в условиях Заполярья // Экология человека. 2015. № 12. С. 21–27.
- Samodova A.V. Correlation of Receptors' Extracellular Pool and Immune Response Level in Individuals Living in Arctic Conditions / A.V. Samodova, O.B. Tsypysheva // *Human ecology*. 2015. No. 12. P. 21-27.
13. Смирнова Е.А., Бельченко Д.И., Кривошеина Е.Л. Использование определения частоты экзоцитарного лизиса эритроцитов в костномозговых эритроклазических кластерах для прогнозирования характера и выбора терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей // Педиатрия. 1997. Т. 76, № 4. С. 63-65.
- Smirnova E.A. Exocytic erythrocytes lysis in bone marrow erythroclazic clusters – determination of its incidence for pediatric thrombocytopenic purpura prognosis and for choice of therapy. / E.A. Smirnova, D.I. Belchenko, E.L. Krivosheina // *Pediatrics*. 1997. Vol. 76, № 4. P. 63-65.
14. Старикова Э.А., Киселева Е.П., Фрейдлин И.С. Гетерогенность мононуклеарных фагоцитов: субпопуляции или проявления пластичности // Успехи современной биологии. 2005. Т. 125, № 5. С. 466-477.
- Starikova E.A. Heterogeneity of mononuclear phagocytes: subpopulations or manifestations of plasticity / E.A. Starikova, E.P. Kiseleva, I.S. Freidlin // *Successes of modern biology*. 2005. Vol. 125, № 5. P. 466-477.
15. Циркулирующие иммунные комплексы в диагностике аллергической реакции иммунокомплексного типа / Т.Н. Лебедева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 11. С. 11-13.
- Circulating immune complexes in the diagnosis of an allergic reaction of an immunocomplex type / T.N. Lebedeva, A.V. Sobolev, S.V. Minina et al. // *Clinical laboratory diagnostics*. 2004. № 11. P. 11-13.
16. Чернух А.М. Воспаление. М.: Медицина, 1979. 448 с.
- Chernukh A.M. Inflammation / A.M. Chernukh. M.: Meditsina, 1979. 448 p.
17. Bessis M.C. Erythroblastic island, functional unity of bone marrow / M.C. Bessis // *Rev Hematol*. 1958. V. 13. P. 8-11.
18. Clark R.A. Chemotactic factors trigger their own oxidative inactivation by human neutrophils / R.A. Clark // *J Immunol*. 1982. V. 129. P. 2725-2731.
19. Clark R.A. Two cytostatic components of the human neutrophil respiratory burst oxidase translocate to the plasma membrane during cell activation / R.A. Clark, B.D. Volpp, K.G. Leiddal, W.M. Nauseef // *J Clin Invest*. 1990. V. 85(3). P. 714-721. DOI: 10.1172/JCI114496.
20. Complement (C5a)-induced granulocyte aggregation in vitro. A possible mechanism of complement-mediated leukostasis and leukopenia / P.R. Graddock, D.E. Hammerschmidt, J.G. White [et al.] // *J Clin Invest*. 1977. V. 60(1). P. 260-264. DOI: 10.1172/JCI108763.
21. Consensus repeat domains of E-selectin enhance ligand binding / S.H. Li, D.K. Burns, J.M. Rumberfer [et al.] // *J Biol Chem*. 1994. V. 269(6). P. 4431-4437. DOI: 10.1016/s0021-9258(17)41798-4.
22. Dobrodeeva L.K. 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*. 2021. V. 2021. Article ID 7086108. DOI: 10.1155/2021/7086108.
23. Expressing cloning of a receptor for C5a anaphylotoxin on differentiated HL-60 cells / F. Boulay, L. Mery, M. Tardif [et al.] // *Biochemistry*. 1991. V. 30. P. 2993-2999. DOI: 10.1021/bi00226a002.
24. Ford W.L. The Traffic of Lymphocytes / W.L. Ford, J.L. Gowans // *Semin Hematol*. 1969. V. 6(1). P. 67-83.
25. Hammerschmidt D.E. Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation. A possible mechanism for their efficacy in chock states / D.E. Hammerschmidt, J.G. White J.G., P.R. Craddock, H.S. Jacob // *J Clin Invest*. 1979. V. 63(4). P. 798-803. DOI: 10.1172/JCI109365.
26. Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes / P.R. Graddock, J. Fehr, A.P. Dalmaso [et al.] // *J Clin Invest*. 1977. V. 59(5). P. 879-888. DOI: 10.1172/JCI108710.
27. Jandl J.H. The destruction of red cells by antibodies in man. II. Pyrogenic, leukocytic and dermal responses to immune hemolysis / J.H. Jandl, A.S. Tomlinson // *J Clin Invest*. 1958. V. 37(8). P. 1202-1228. DOI: 10.1172/JCI103710.
28. Korkmaz B. Neutrophil elastase, proteinase 3 and cathepsin G: physicochemical properties, activity and physiopathological functions / B. Korkmaz, T. Moreau, F. Gauthier // *Biochimie*. 2008. V. 90(2). P. 227-242. DOI: 10.1016/j.biochi.2007.10.009.
29. Lactoferrin is an allosteric enhancer of the proteolytic activity of cathepsin G / S. Eipper, R. Steiner, A. Lesner [et al.] // *PLoS One*. 2016. V. 11(3). Article ID e0151509. DOI: 10.1371/journal.pone.0151509.
30. Macrophage migration inhibitory factor sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: Regulatory role in the innate response / R.A. Mitchell, L. Hong, J. Chesney [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002. V. 99(1). P. 345-350. DOI: 10.1073/pnas.012511599.
31. Neutrophils from burn patients are unable to increase the expression of CD11b/ CD18 in response to inflammatory stimuli / D.A. Rodeberg, R.C. Bass, J.W. Alexander [et al.] // *J Leucot Biol*. 1997. V. 61(5). P. 572-582. DOI: 10.1002/jlb.61.5.575.
32. Pham C.T.N. Neutrophil serine proteases: specific regulators of inflammation / C.T.N. Pham // *Nat Rev Immunol*. 2006. V. 6(7). P. 541-550. DOI: 10.1038/nri1841.
33. Rebeck J.W. A method of studying leukocytic functions in vivo / J.W. Rebeck, J.H. Crowley // *Ann N Y Acad Sci*. 1955. V. 59(5). P. 757-805. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1955.tb45983.x.
34. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases / S. Massberg, L. Grahl, M-L. von Bruehl [et al.] // *Nat Med*. 2010. V. 16(18). P. 887-896. DOI: 10.1038/nm.2184.
35. Springer T.A. Traffic signals for lymphocytes recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm / T.A. Springer // *Cell*. 1994. V. 76(2). P. 301-314. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90337-9.
36. Theofilopoulos A.N. Immune complexes in human diseases: a review / A.N. Theofilopoulos, F.J. Dixon // *Am J Phathol*. 1980. V. 100(2). P. 529-594.

Е.Н. Сивцева, С.С. Шадрина, Т.К. Давыдова,  
С.И. Сивцев, В.Н. Мельников, И.А. Киренский

## СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ СОВРЕМЕННЫХ ЭВЕНКОВ, КОРЕННОГО ЭТНОСА РОССИЙСКОЙ АРКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.23

УДК 616.517:577.12(048)

Методом масс-спектрометрии определено содержание в сыворотке крови 4 макроэлементов: натрия (Na), магния (Mg), фосфора (P) и кальция (Ca), у эвенков, проживающих в пос. Жилинда Оленекского района Якутии. Исследование выявило в сыворотке эвенков пониженный уровень кальция и повышенное содержание фосфора по сравнению с литературными данными, что может повлиять на развитие заболеваний в этой этнической группе.

**Ключевые слова:** основные элементы, сыворотка, коренные народы Севера, эвенки, Арктика, натрий, магний, фосфор, кальций.

Mass spectrometry was used to determine the content of 4 macroelements in the blood serum: sodium (Na), magnesium (Mg), phosphorus (P) and calcium (Ca), in Evenks living in the village Zhilinda Oleneksky district of Yakutia. The study revealed a reduced level of calcium and an increased content of phosphorus in the serum of Evenks compared to the literature data, which may affect the development of diseases in this ethnic group.

**Keywords:** major elements, serum, indigenous peoples of the North, Evenks, Arctic, sodium, magnesium, phosphorus, calcium.

**Введение.** В условиях хрупкой природы Российской Арктики проживают 45 коренных малочисленных народов Севера. Сравнительный анализ Всероссийских переписей 2002 и 2010 гг. показал, что у 15 этносов отмечалось незначительное увеличение численности, у всех остальных этносов наблюдалось резкое сокращение: керекы - 4, энцы - 227, уйльта (ороки) - 295, чульмцы - 365, тофалары - 762, а также зафиксировано «полное ассимилирование» алыторцев и ижорцев [2, 3, 8]. Согласно Всероссийской переписи 2010 г., в Якутии проживает 958,5 тыс. чел., из которых коренное население составляет: якутов – 466,5 (48,7%), эвенков – 21,0 (2,2%), эвенов – 15,1 (1,6%), долган – 1,9 тыс. чел. (0,2%) [7].

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **СИВЦЕВА Елена Николаевна** – к.м.н., с.н.с., siveya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6907-9800>, **ШАДРИНА Светлана Семеновна** – с.н.с., svetlana.maksimo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3099-431X>, **КИРЕНСКИЙ Иннокентий Артемович** – ординатор, Kirenskiy.i.a@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3924-9789>; **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с. ЯНЦ КМП, г. Якутск, tanya.davydova.56@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9525-1512>; **МЕЛЬНИКОВ Владимир Николаевич** – д.б.н., в.н.с. НИИ нейронаук и медицины, г. Новосибирск, mevlanic@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5786-1870>; **СИВЦЕВ Семен Исаевич** – аспирант Института проблем нефти и газа СО РАН, г. Якутск, sivtsevsemen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9359-3420>;

В условиях современного социально-экономического развития коренные малочисленные народы Севера России не придерживаются традиционного образа жизни, что влечет за собой ухудшение здоровья. Показатели заболеваемости и смертности населения северных регионов выросли [5]. В настоящее время в Федеральной службе государственной статистики РФ нет данных о состоянии здоровья коренного населения Севера, так как эти сведения фиксируются в рамках административного образования.

По итогам Всероссийской переписи 2010 г., численность эвенков составила 37800 чел., из них 21000 чел. проживает на территории Якутии [7]. В настоящее время эвенки ведут оседлый образ жизни, проживают изолированно в тундре в национальных поселках. Незначительное количество мужчин занимается оленеводством, охотой и рыбалкой. Отмечается резкое уменьшение поголовья домашних оленей. Четверть населения не каждый день потребляет оленину и рыбные продукты, которые традиционно представляли собой базовую часть пищевого рациона коренных малочисленных народов Севера. Рацион питания эвенков состоял из хлебобулочных, макаронных изделий и сахара [10].

Основные элементы, входящие в состав биологических жидкостей и тканей человека: кальций, магний, натрий, калий, фосфор, сера, фтор и хлор, играют важную роль в обмене веществ и патогенезе заболеваний [6]. Изучены их содержание в разном воз-

расте человека, определены референсные значения. В практику здравоохранения России внедрены методы биохимического анализа для определения содержания макроэлементов в сыворотке крови пациентов. К сожалению, эти рутинные анализы проводятся в лабораториях больших городов по медицинским показаниям. Коренным малочисленным народам Севера, живущим в отдаленных поселках, такие виды медицинских исследований не доступны.

В этой связи **целью** настоящего исследования было определение регионального базового уровня макроэлементов в сыворотке крови эвенков и поиск зависимости содержания элементов от возраста у взрослого населения.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовали 103 эвенка, проживающих в пос. Жилинда Оленекского района Якутии. Из них мужчин было 39 (37,9%), женщин – 64 (62,1%) (табл. 1). Возраст исследуе-

Таблица 1

Пол и возраст обследованных, абс. число

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
25-29	1	2	3
30-39	7	10	17
40-49	8	12	20
50-59	15	19	34
60-69	8	18	26
70-79	-	3	3
Итого	39	64	103

мых от 25 до 79 лет. Средний возраст со стандартными отклонениями у мужчин составил 54 (41-59) года, женщин – 55 (44-61) лет, без статистически значимых различий.

При определении этнической принадлежности использовали метод опроса и учитывали национальность предков в трех поколениях. Поселок Жилинда расположен за полярным кругом в лесотундре на берегу р. Малая Куонапка, притока р. Анабар. До ближайшего пос. Оленек дорога есть только зимником 300 км, регулярные авиарейсы отсутствуют. Население составляют коренные малочисленные народы Севера - эвенки (взрослых 400, детей 200), занимающиеся оленеводством и промысловой охотой. Жителями поселка эвенкийский язык утерян, общение ведется на якутском языке. Перед включением в исследование у жителей было получено письменное информированное согласие. Обследование проводилось в соответствии с принципами и этическими нормами, установленными Хельсинкской декларацией (ЭК ЯНЦ КМП, г. Якутск, протокол №46, 2017).

Сыворотку отделяли и хранили в аликвотах, замороженных при температуре  $-40^{\circ}\text{C}$ . Количественное определение содержания основных элементов в сыворотке производили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС) на приборе Elan 9000 (Perkin Elmer, США). Были изучены содержание следующих 4 элементов: натрия (Na), магния (Mg), фосфора (P), кальция (Ca). Разложение проб производили в стеклоглеродных тиглях открытым способом. Для определения концентрации элементов брали аликвоту 0,5 мл. Для разложения образца в него добавили по 1 мл конц.  $\text{HNO}_3$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$ , после выпаривания к сухому остатку прилили 10 мл 10%  $\text{HNO}_3$  и прогрели до полного растворения осадка. После этого раствор охладили до комнатной температуры, перенесли в мерную пробирку и довели 2%  $\text{HNO}_3$  до объема 50 мл. Калибровочные прямые строили по трем точкам: 0; 20 и 40  $\text{мкг/дм}^3$ , для чего использовали мультиэлементные стандартные растворы фирмы Perkin Elmer. Для снижения влияния матричного эффекта на определение концентраций элементов использовали метод внутреннего стандарта, в качестве которого использовали изотоп индия  $^{115}\text{In}$ , его дополнительно добавляли во все пробы в концентрации 40  $\text{мкг/дм}^3$ . По возможности, для определения концентрации элементов были выбра-

ны изотопы наиболее распространены и с минимальными изобарными и полиатомными интерференциями. Содержание исследуемых химических элементов в сыворотке крови выражалось в миллиграммах на литр ( $\text{мг/л}$ ).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 19.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков проведена с использованием критерия Шапиро-Уилки. Проведен описательный анализ числовых характеристик признаков ( $\text{Me}$  (Q25-Q75) – медиана (межквартильный размах 25 и 75)). При сравнении различий в группах использовали непараметрические критерии оценки (U-тест по методу Манна – Уитни). Для анализа связи между количественными признаками применялся корреляционный анализ с вычислением корреляционного коэффициента Спирмана ( $r_s$ ). Критическое значение уровня значимости ( $p$ ) принималось равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Содержание в сыворотке крови эвенков основных «структурных» элементов человека, натрия (Na), магния (Mg), фосфора (P), кальция (Ca), представлено в табл. 2 и 3. Макроэлементы в сыворотке крови эвенков имели нормальное распределение в выборке,

кроме кальция. В табл. 3 отражены средние значения основных элементов в сыворотке у эвенков, приведены значения литературных данных, изученных методом МС-ИСП. Сывороточные макроэлементы натрия (Na) и магний (Mg) у эвенков оказались в пределах значений литературных данных. Содержание фосфора (P) в сыворотке было на уровне верхней границы литературных значений, а кальция (Ca) – пониженным.

Проведен анализ содержания элементов отдельно у мужчин и женщин (табл. 4). При сравнении по полу медианы макроэлементов статистически значимых различий не выявлено.

Проведен корреляционный анализ содержания сывороточного кальция (Ca) в зависимости от возраста у обоих полов. При этом у женщин-эвенки выявлена тенденция к снижению уровня кальция с возрастом ( $r_s=-0,2$ ;  $p=0,15$ ) (рисунок). У мужчин-эвенков зависимость содержания кальция от возраста не обнаружена ( $r_s=0,0003$ ;  $p=0,998$ ). Зависимость содержания сывороточного фосфора (P), натрия (Na), магния (Mg) от возраста у эвенков обоего пола статистически значимо не различалась.

Из всех электролитов натрия (Na) в человеческом организме больше всего. Натрий присутствует во всех

Таблица 2

Содержание основных элементов в сыворотке крови эвенков (n=103), мг/л

Основной элемент	Медиана	1-й кварт. 25%	3-й кварт. 75%	Среднее	SD <sup>1</sup>	Min	Max	Sh-W test <sup>2</sup>
Натрий (Na)	3002,3	2801,5	3113,7	2972,0	201,3	2540	3450	0,220
Магний (Mg)	17,8	12,5	22,1	17,7	5,6	7,5	33,7	0,182
Фосфор (P)	130,3	105,1	159,1	131,3	33,1	58,0	200	0,077
Кальций (Ca)	72,8	51,0	138,6	111,4	93,7	14,6	414,7	<b>0,000</b>

<sup>1</sup>SD – стандартное отклонение.

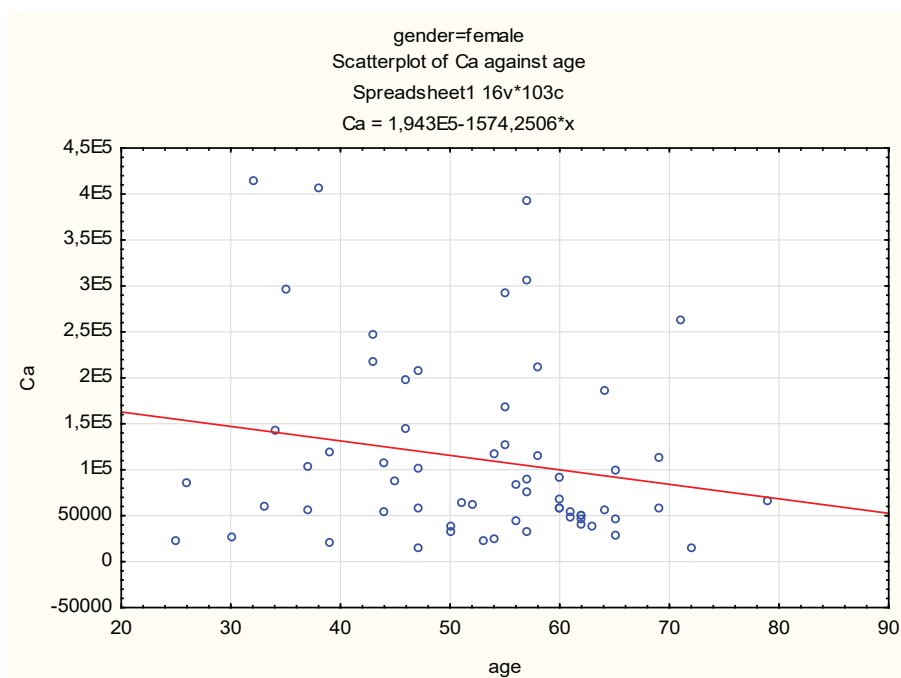
<sup>2</sup>Sh-W test – критерий Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk тест).

Таблица 3

Содержание основных элементов в сыворотке крови эвенков и значения литературных данных, мг/л

Основной элемент	Эвенки, n=103	Значения литературных данных
	Me (Q25-Q75)	
Натрий (Na)	3002,3 (2801,5-3113,7)	2277-4320
Магний (Mg)	17,8 (12,5-22,1)	14,8-34,0
Фосфор (P)	130,3 (105,1-159,1)	77-133
Кальций (Ca)	<b>72,8</b> (51,0-138,6)	77-125

Me (Q25-Q75) – медиана (межквартильный размах 25 и 75).



Зависимость содержания кальция в сыворотке у женщин от возраста

жидкостях и тканях организма, но в наибольшей концентрации – в крови и во внеклеточной жидкости. Он играет главную роль в распределении жидкости между внеклеточным и внутриклеточным пространствами. Различия в концентрациях электролитов в клетке и внеклеточной жидкости поддерживаются с помощью механизма активного транспорта ионов, который осуществляется при участии натриево-калиевого насоса. Натрий (Na) необходим для образования костной ткани, передачи импульсов в нервной системе, мышечных сокращений. Удаление натрия из организма осуществляется главным образом с мочой. В почках ион после клубочковой фильтрации реабсорбируется в канальцах. На активность реабсорбции ионов Na существенное влияние оказывает концентрация альдостерона в организме, секреция которого корой надпочечников находится

под контролем ренин-ангиотензиновой системы [6]. Для людей источник натрия – столовая соль. Большинство получает суточную норму этого элемента из соли. В медицинских лабораториях России определение концентрации натрия в сыворотке крови проводится ионоселективным методом, за норму принят референтный интервал в 136-145 ммоль/л (3126,6-3333,6 мг/л) [16]. В нашем исследовании содержание сывороточного макроэлемента натрия (Na) у эвенков (3002,3 мг/л) было ниже при сравнении с результатами, полученными методом МС-ИСП у жителей г. Новосибирск, Сибирь - 4321 мг/л [11], у здоровых взрослых в Германии - 4190 мг/л [27]. В Испании у пожилых с возрастной катарактой сывороточный Na составил 2277-3666 мг/л [12]. Содержание Na в сыворотке крови у эвенков не различалось в зависимости от пола (табл. 4) и возраста.

Магний (Mg) – минерал, участвующий в выработке энергии, мышечном сокращении, проведении нервного импульса, построении каркаса костей. Он поступает в организм из пищи, всасываясь в тонком и толстом кишечнике. Магний в основном сосредоточен в костях, клетках и тканях [6]. Наибольшая его часть (60%) содержится в костях, формируя в содружестве с кальцием (Ca) их структуру. В то же время Mg является естественным физиологическим антагонистом ионов кальция. В крови находится около 1 % от общего количества магния [4, 6]. В российском здравоохранении определение магния в сыворотке крови проводится ионоселективным методом, референтный интервал у взрослых составляет 0,66-1,07 ммоль/л (16,05-26,01 мг/л) [16]. По литературным данным, сывороточный магний (Mg) методом МС-ИСП установлен у жителей Германии - 14,75 мг/л [27], жителей Шанхая в Китае - 17,9 мг/л [28], девушек-студенток г. Ярославль - 19,2 мг/л [9], жителей г. Санкт-Петербург - 19,4 мг/л [1], пожилых с глазными болезнями в Испании - 23 мг/л [12], населения г. Новосибирска - 28,0 мг/л [11], у пожилых в Швейцарии - 34,0 [17]. У жителей Жилинды сывороточный Mg (17,8 мг/л) находился в пределах литературных значений без различий в зависимости от пола (табл. 4) и возраста.

Фосфор (P) выполняет фундаментальную роль в основных клеточных процессах, таких как биоэнергетика, внутриклеточная сигнализация и минерализация костей и зубов, входит в состав нуклеиновых кислот, клеточных мембран. Около 70-80% фосфора в организме связано с кальцием, формируя каркас костей и зубов, 10% находится в мышцах и около 1% в нервной ткани. Оставшаяся часть содержится во всех клетках организма в качестве запаса энергии. В норме около 1% всего фосфора находится в крови [6, 22]. Фосфор, находясь в составе

Таблица 4

Содержание основных элементов в сыворотке крови эвенков в зависимости от пола, мг/л

Основной элемент	Мужчины, n=39			Женщины, n=64			p
	Me (Q25-Q75)	min	max	Me (Q25-Q75)	min	max	
Натрий (Na)	3025,4 (2892,5-3128,7)	2540	3330	2966,1 (2767,8-3100,4)	2580	3450	0,133
Магний (Mg)	17,3 (12,0-22,7)	8,3	29,5	18,0 (13,0-22,0)	7,5	33,7	0,624
Фосфор (P)	135,3 (112,5-164,2)	78,0	198	123,3 (101,3-158,9)	58,0	200	0,143
Кальций (Ca)	74,7 (54,0-137,2)	19,6	382,5	69,1 (47,6-134,9)	14,6	414,7	0,589

Me (Q25-Q75) – медиана (межквартильный размах 25 и 75).

p – статистическая значимость различий по U-критерию Манна-Уитни.

многих продуктов питания, достаточно быстро всасывается в тонком кишечнике. В лабораториях российских медицинских учреждений определяют неорганический фосфор в сыворотке методом колориметрии с молибдатом аммония, при этом референсные значения составляют 0,74-1,45 ммоль/л (22,92-44,91 мг/л) [16]. Проведено сравнение с данными долган, коренных малочисленных народов Севера, проживающих в пос. Юрюнг-Хая Анабарского района Якутии. Обследование долган было проведено нами в апреле 2017 г. по аналогичному протоколу. В наших исследованиях методом масс-спектрометрии содержание сывороточного основного элемента фосфора (P) у эвенков (130,3 мг/л) (табл. 3) и долган (148 мг/л) [24] оказалось повышенным, чем у жителей умеренных широт (86 мг/л [1]; 115 мг/л [27], 116 мг/л [17], 111-133 мг/л [11]). Уровень фосфатов зависит от количества паратиреоидного гормона, кальция и витамина D. Причинами избытка фосфора в крови (гиперфосфатемии) могут быть чрезмерное поступление минерала с пищей и гипокальциемия [21, 22]. По литературным данным, высокий уровень неорганического фосфора в сыворотке повышает кальцификацию сосудов [15, 18, 25]. У долган в Якутии содержание сывороточного фосфора (P) статистически значимо выше за счет значимо высоких показателей у женщин-долган (151 мг/л) по сравнению с женщинами-эвенками (123 мг/л), при этом у мужчин существенных различий не выявлено (135 мг/л у эвенков и 143 мг/л у долган) (табл. 4 и [24]). При изучении в двух возрастных группах, в группе пожилых женщин-долганок при сравнении с молодыми, выявлено статистически значимое высокое содержание фосфора (P) (154,60 мг/л против 133,91 мг/л,  $p=0,037$ ), при этом корреляционная зависимость не выявлена. В данном исследовании содержание фосфора в сыворотке не имело статистически значимых корреляций с возрастом у обоих полов эвенков.

Кальций (Ca) – один из самых важных для человека минералов. Он необходим для сокращения скелетных мышц и сердца, передачи нервного импульса, нормальной свертываемости крови (способствует переходу протромбина в тромбин), а также для построения каркаса костей и зубов. Около 99% этого минерала сосредоточено в костях и лишь менее 1% циркулирует в крови. Общий кальций в крови – это концентрация свободной (ионизиро-

ванной) и связанной его форм. Часть кальция ежедневно уходит из организма, фильтруясь из крови почками и выделяясь с мочой. Для поддержания равенства между выделением и использованием этого минерала его должно поступать около 1 г в сут [6, 21]. В практическом здравоохранении России уровень кальция определяют в сыворотке крови методом колориметрической фотометрии, пределами нормы обозначены 2,25-2,75 ммоль/л (90,18-110,22 мг/л) [16]. По литературным данным, сывороточный кальций (Ca) методом МС-ИСП установлен у жителей Германии – 77 мг/л [27], девушек-студенток г. Ярославль – 97,4 мг/л [9], жителей Северо-Западного региона России – 83,5 мг/л [1], населения г. Новосибирска – 122,0 мг/л [11], пожилых в Швейцарии – 125 [17], жителей Шанхая в Китае – 80,8 мг/л [28]. У эвенков Жилинды сывороточный кальций (Ca) (72,8 мг/л) (табл. 2, 4) установлен ниже показателей доступных литературных данных. Этот факт со стороны питания можно связать с уменьшением потребления рыбы за последние десятилетия, отсутствием в рационе молочных продуктов у жителей Жилинды [10]. Доказано, что молочная и рыбная диета снижает риск переломов [19, 20]. Недостаточное потребление кальция может стать фактором, серьезно увеличивающим риск остеопороза [14, 23, 26]. Комбинированные эффекты недостаточного ежедневного потребления кальция и дефицита витамина D вызвали низкую минеральную плотность кости и увеличение распространенности остеопении и остеопороза у корейских женщин в постменопаузе в возрасте от 45 до 70 лет [13]. У эвенкиек отмечается тенденция к снижению сывороточного кальция с возрастом ( $r_s=-0,2$ ;  $p=0,15$ ) без статистической значимости, что, вероятно, связано с наступившей менопаузой (рисунок).

**Выводы.** Проведено исследование по оценке содержания основных элементов (Na, Mg, P, Ca) в сыворотке крови у эвенков – коренного малочисленного народа Севера Российской Федерации. Концентрации макроэлементов были измерены с использованием метода ИСП-МС, который позволяет изучать одновременно много элементов и с высокой чувствительностью. Содержание сывороточного основного элемента кальция (Ca) у эвенков (72,8 мг/л) установлено ниже литературных данных. При этом у женщин-эвенкиек выявлена тенденция к снижению уровня кальция с возрастом. Содержание сывороточного основного элемента

фосфора (P) у эвенков (130,3 мг/л), как у рядом проживающих долган, оказалось повышенным, чем у жителей умеренных широт, что, возможно, связано с гипокальциемией. Статистически значимой зависимости содержания сывороточного фосфора (P) от возраста у обоих полов эвенков не выявлено.

Наше исследование выявило пониженное содержание в сыворотке элемента кальция (Ca) и повышение фосфора (P), что может повлиять на развитие заболеваний у аборигенных жителей Арктики в условиях пониженной инсоляции и недостаточного питания.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20095, <https://rscf.ru/project/22-25-20095/>.*

## Литература

1. Биоэлементный статус у больных с кальцинированным аортальным стенозом / Н.И. Гуляев [и др.] // Бюллетень регенеративной медицины. 2015. №5(69). С. 51-57.  
Bioelemental status in patients with calcified aortic stenosis. Gulyaev NI, Suglobova ED, Vlasenko MA et al. Bull. of regener. med. 2015;5(69):51-57.
2. Богоявленский Д.Д. Вымирают ли коренные народы? URL: <http://demoscope.ru/weekly/2004/0165/tema01.php> (дата обращения - 15.11.2022).
3. Богоявленский Д.Д. Данные всероссийской переписи. URL: <http://old.raipon.info/peoples/data-census-2010/data-census-2010.php> (дата обращения - 12.10.2022 г.).
4. Богоявленский Д.Д. All-Russian census data 2010. [Electronic resource]. URL: <http://old.raipon.info/peoples/data-census-2010/data-census-2010.php> (date of the application: 12.10.2022.).
5. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. М.: Медпрактика, 2008. 43 с.
6. Gorodetskiy VV, Talibov OB. Magnesium preparations in medical practice. Moscow: Medpraktika; 2008. 43 p.
7. Манчук В.Т., Надточий Л.А. Состояние здоровья коренных и малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока, особенности формирования патологии. Красноярск, 2012. 338 с.
8. Manchuk VT, Nadtochiy LA. The state of health of the indigenous and small peoples of the North, Siberia and the Far East, the features of the formation of pathology. Krasnoyarsk: 2012. 338 p.
9. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын [и др.]. М.: Медицина, 1991. 496 с.
10. Human microelementoses / AP Avtsyn [et al.]. M.: Meditsina, 1991. 496 p.
11. Национальный состав и владение языками, гражданство населения Республики Саха (Якутия). Итоги Всероссийской переписи населения 2010 года / Стат. сб. Саха (Я). Якутск, 2013. 76 с.
12. National composition and language skills, citizenship of the population of the Republic of Sakha (Yakutia). Results of the All-Russian pop-

ulation census of 2010. Statistical compendium Sakha (Yakutia). Yakutsk: 2013. 76 p.

8. Соколова Ф.Х. Этнодемографические процессы в Российской Арктике // Арктика и Север. 2015. №21.С. 151-164.

Sokolova FH. Ethnic and demographic processes in the Russian Arctic // Arctic and North. 2015. No. 21. P.151-164.

9. Сравнительный анализ концентрации химических элементов в цельной крови и в сыворотке крови у девушек, подвергающихся профессиональной физической нагрузке различного уровня / Н.А. Агаджанян, И.П. Зайцева, А.В. Скальный // Бюллетень регенеративной медицины. 2014. №5(63). С. 63-67.

Comparative analysis of the concentration of chemical elements in whole blood and in blood serum in girls undergoing professional physical activity of various levels / Agadzhanyan NA, Zaitseva IP, Skalny A.V. Bull. of regener. medic. 2014. No. 5(63). P.63-67.

10. Фактическое питание коренных малочисленных народов Севера (на примере эвенков Оленекского района Республики Саха (Якутия) / В.Г. Кривошапкин [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2015. №3(51). С.58-61.

Actual nutrition of indigenous small in number people of the North (the case of the Evenks, Olenek area of the Republic Sakha (Yakutia). / Krivoshapkin VG, Sivtseva AI, Sivtseva EN, et al. Yakut medical Journal. 2015. No. 3(51). P.58-61.

11. Федоров В.И. К проблеме определения микроэлементов в сыворотке крови человека // Журнал Аналитика и контроль. 2005. №9 (4). С. 358-366.

Fedorov VI. On the problem of determining trace elements in human serum. J Analyt and control. 2005. No. 9(4). P.358-366.

12. Aranaz M., Costas-Rodriguez M., Lobo L. et al. Pilot study of homeostatic alterations of mineral elements in serum of patients with age-re-

lated macular degeneration via elemental and isotopic analysis using ICP-mass spectrometry. J. Of pharmaceutical and biomedical analysis. Jan 2020, Volume 177, Article Number: UNSP 112857. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.112857

13. Chon SJ, Koh YK, Heo JY et al. Effects of vitamin D deficiency and daily calcium intake on bone mineral density and osteoporosis in Korean postmenopausal woman. Obstetrics and Gynecology Science. 2017; 60(1):53-62. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.1.53

14. Denova-Gutiérrez E, Clark P, Tucker KL et al. Dietary patterns are associated with bone mineral density in an urban Mexican adult population. Osteoporosis International. 2016; 27(10):3033-3040. DOI: 10.1007/s00198-016-3633-4

15. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. Kidney International. 2009; 75(9):890-897. DOI: 10.1038/ki.2008.644

16. HELIX [Internet]. Saint Petersburg; 2016-2022. Available from: <https://www.helix.ru/>

17. Konz T, Migliavacca E, Dayon L et al. ICP-MS/MS-Based Ionomics: A Validated Methodology to Investigate the Biological Variability of the Human Ionome. J Prot res. 2017;16(5):2080-2090

18. Mancini FR, Affret A, Dow C et al. High dietary phosphorus intake is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the large prospective E3N cohort study. Clinical Nutrition. 2018; 37(5):1625-1630. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.07.025

19. Muley A, Muley P, Shah M. ALA, fatty fish or marine n-3 fatty acids for preventing DM?: a systematic review and meta-analysis. Curr Diabetes Rev. 2014;10(3):158-165. DOI: 10.2174/1573399810666140515113137

20. Natour NA, Morin SN, Egeland GM et al. Forearm bone density is not elevated in Inuit women with impaired fasting glucose or type 2 diabetes mellitus. Int J Cir-

cump Health. 2019; 78(1):1601056. DOI: 10.1080/22423982.2019.1601056

21. Razzaque MS. Phosphate toxicity: new insights into an old problem. Clin Sci (Lond). 2011;120(3):91-97. DOI: 10.1042/CS20100377

22. Renkema KY, Alexander RT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. Ann Med. 2008. 40:82-91. DOI:10.1080/07853890701689645

23. Sidor P, Głabaska D, Włodarek D et al. Analysis of the dietary factors contributing to the future osteoporosis risk in young Polish women. Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny. 2016; 67(3):279-285

24. Sivtseva AI, Sivtseva EN, Shadrina SS et al. Microelement composition of serum in Dolgans, indigenous inhabitants of the Russian Arctic, in the conditions of industrial development of territories. Int J Circump Health. 2020; 79(1):1764304. DOI: 10.1080/22423982.2020.1764304

25. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. Circulation. 2005; 112(17):2627-2633. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198

26. Vannucci L, Masi L, Gronchi G et al. Calcium intake, bone mineral density, and fragility fractures: evidence from an Italian outpatient population. Archives of Osteoporosis. 2017; 12(1):40. DOI: 10.1007/s11657-017-0333-4

27. Wach S, Weigelt K, Michalke B et al. Diagnostic potential of major and trace elements in the serum of bladder cancer patients. J of trace elem in med and biol. 2018;46:150-155. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.12.010

28. Zhang H, Yan Ch, Yang Zh et al. Alterations of serum trace elements in patients with type 2 diabetes. J of trace elem in med and biol. 2017;40:91-96. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.12.017

Л.Б. Ким, А.Н. Путятин

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У МУЖЧИН НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ РОССИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2023.81.24

УДК: 612.12-008.331/153.915-055.1(1-922)

Проведен поиск взаимосвязей между гемодинамическими показателями и липидным профилем у мужчин среднего возраста с нормальным высоким давлением, абдоминальным ожирением и нормолипидемией, проживающих в Арктике. Отмечено повышение ряда липидных индексов.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязи показателя систолического давления на плечевой артерии с содержанием Апо А-1, Апо В, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и сердечно-сосудистым риском (КСР); диастолического давления на плечевой артерии с ХС, КСР и отношением окружности талии к окружности бедер; показателя частоты сердечных сокращений с окружностью талии и бедер, индексом массы тела.

Значительно большее количество корреляций и большей силы было обнаружено между показателями центральной гемодинамики и липидного профиля.

Выявлены взаимосвязи между липидными индексами и уровнем давления: а) положительная корреляция коэффициента атерогенности с периферическим систолическим и диастолическим давлением, аортальным систолическим, диастолическим и пульсовым давлением, б) ХС-нЛПВП с аортальным систолическим и диастолическим давлением, в) отрицательная корреляция индекса накопления липидов с периферическим пульсовым давлением.

Эти корреляции свидетельствуют о том, что в условиях Арктики наличие нормолипидемии и ожирения может явиться предпосылкой для формирования нормального высокого давления.

**Ключевые слова:** липиды крови, липидные индексы, периферическое и центральное давление, мужчины, Арктика.

ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск: **КИМ Лена Борисовна** – д.м.н., гл.н.с., руковод. группы, lbkim@frcftm.ru; ORCID: 0000-0002-4051-8854; Research ID: A-8821-2016; Scopus ID: 7202158963, **ПУТЯТИНА Анна Николаевна** – к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0001-9599-3049; Research ID: S-5813-2017; Scopus ID: 48661356700.



The aim of the study was to find correlations between hemodynamic parameters and lipid profile in middle-aged men with normal high blood pressure, abdominal pre-obesity and normolipidemia living in the Arctic. There was an increase in a number of lipid parameters (atherogenicity coefficient (AC), the ratio of total cholesterol (TC) to high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), atherogenic plasma index (AIP), triglyceride/HDL-C ratio and lipid accumulation index (LAP)).

Correlation analysis revealed the linear relationship of systolic pressure in the brachial artery with the content of Apo A-1, Apo B, TC, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and cardiovascular risk (CVR); diastolic pressure with TC, CVR and the waist-hip circumference ratio; heart rate index with waist and hip circumferences and body mass index.

More number and greater strength of significant correlations were found between indicators of central hemodynamics and lipid profile.

The interrelations between lipid parameters and pressure level were revealed: a) positive correlation of AC with peripheral systolic and diastolic pressure, systolic pressure in the aorta, diastolic and pulse pressure, b) TC-non-HDL with systolic and diastolic pressure in the aorta, c) negative correlation of LAP with peripheral pulse pressure.

These correlations indicate that in Arctic conditions, the presence of normolipidemia and pre-obesity may be a prerequisite for the formation of normal high pressure.

**Keywords:** blood lipids, lipid indices, peripheral and central pressure, men, Arctic.

**Введение.** В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) важную роль отводят нарушениям липидного обмена, которые определяют по содержанию традиционных показателей липидов в крови, таких как содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). При этом в качестве основного предиктора неблагоприятного прогноза атеросклероза и патогенетически связанных с ним ССЗ рассматривают ХС-ЛПНП [14, 17], тогда как повышенное содержание в крови ХС-ЛПВП связывают с низкой степенью кардиоваскулярного риска (КВР) [20]. Однако оказалось, что существенное увеличение ХС-ЛПВП не всегда является протективным фактором [7]. Высказано предположение, что функциональная активность ХС-ЛПВП в большей степени определяется именно концентрацией ХС в отдельных субфракциях ХС-ЛПВП, чем уровень ХС, содержащегося в ХС-ЛПВП.

Для более точного выяснения роли липидного обмена в развитии атеросклероза и связанных с ним заболеваний всё чаще стали использовать наряду с традиционными показателями липидного обмена их производные, так называемые липидные индексы или комбинированные липидные параметры (в англоязычной литературе). Большинство известных индексов отражает соотношение основных классов липидов в плазме крови, взаимосвязи внутри липидного обмена, соотношение про- и антиатерогенного потенциала крови [4]. Считают, что липидные индексы представляют наибольшую силу в прогнозировании ССЗ, при этом ХС-ЛПНП может проявлять слабую связь со скоростью пульсовой волны или вообще не иметь её [10, 13, 18, 22].

При атеросклерозе кумуляция липидов в интима артерий модулирует жёсткость сосудов. Имеются единичные данные о связи липидов с жёсткостью сосудов у жителей Севера. В частности, показано, что у молодых мужчин, жителей Финляндии, эластичность аорты не была связана со стандартными липидными показателями [16]. При этом отношение ХС-ЛПВП/ХС не выявило связи с эластичностью аорты, но показало снижение растяжимости сонной артерии у лиц с низким отношением ХС-ЛПВП/ХС. В другом исследовании у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), жителей Надыма, такие факторы риска, как гиперхолестеринемия, индекс массы тела (ИМТ) и курение, не оказывали влияния на вязкоэластические свойства стенки общей сонной артерии [3].

Несмотря на то, что артериальная жёсткость является распространённым показателем АГ [19, 21], пока нет убедительных данных о связи липидных показателей и индексов с АГ.

Результаты проведенных исследований липидного профиля у жителей арктических регионов и факты раннего и частого развития ССЗ [1, 2, 8] диктуют необходимость изучения липидных индексов и оценки их взаимосвязи с уровнем артериального давления у северян.

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь традиционных липидных показателей и липидных индексов с артериальной гипертонией у мужчин на европейском Севере России.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводили в Мурманской области (67° с.ш.) в осенне-зимний период. Обследовали мужчин, работающих на горно-обогатительном комбинате (n=31). Средний возраст составил 42,68±2,44 года, северный стаж – 19,69±2,40 года, общий трудовой стаж – 22,38±2,63 года.

Критерии включения: отсутствие жалоб на момент исследования, сред-

ний возраст, письменное согласие на участие в исследовании и сдачу крови для биохимических анализов.

Критерии исключения: обострение хронических болезней, наличие семейной гиперхолестеринемии, онкологических, инфекционных заболеваний, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, аневризмы аорты, болезней клапанов сердца и аорты, инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе.

Забор крови проводили в BD Vacutainer из локтевой вены в утренние часы после ночного голодания. После центрифугирования крови (3000 об/мин, 10 мин) плазму переносили в пробирки Eppendorf, замораживали и хранили при температуре -70°С.

**Биохимические исследования.** После однократного размораживания плазмы определяли содержание ХС и ТГ с помощью наборов фирмы «Thermo Fisher Scientific» (США). Для определения ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, апопротеина А1 (Апо А1) и В (Апо В) использовали наборы фирмы «DiaSys» (Германия). Содержание липидов измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе AU 480 «Beckman Coulter» (США).

Рассчитывали по формулам коэффициент атерогенности (КАТ) = (ХС – ХС-ЛПВП)/ХС-ЛПВП и другие липидные индексы: отношение Апо В/Апо А-1; атерогенный индекс плазмы (АИП) = (logТГ/ХС-ЛПВП); атерогенный индекс (АИ) = ((ХС – ХС-ЛПВП) x Апо В)/(ХС-ЛПВП x Апо А1); ХС-нелПВП (non-HDL) = ХС – ХС-ЛПВП; индекс Castelli 1 = ХС / ХС-ЛПВП; индекс Castelli 2 = ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП [4]; ТГ/ЛПВП; индекс накопления липидов (LAP) = (окружность талии – 65) x ТГ [5].

Оценку суммарного риска развития фатальных событий от ССЗ, КВР в течение ближайших 10 лет проводили по шкале SCORE (ВНОК, 2011).

После отдыха в течение 15 мин в положении сидя дважды с интервалом

в 2 мин измеряли систолическое, диастолическое и пульсовое давление на плечевой артерии (пСД, пДД, пПД) с помощью автоматического манжетно-осциллографического прибора (МТ-4, «MediTech», США), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Показатели центральной (аортальной) гемодинамики (аСД, аДД, аПД) определяли методом аппланационной тонометрии с помощью аппарата SphygmoCor («Atcor Medical», Австралия) согласно описанию [11].

Измеряли рост (м) и массу тела (кг), окружность талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см) общеизвестными способами, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ).

При выполнении исследования соблюдались Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека (Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями и дополнениями 2013 г.) и Правила клинической практики в РФ (Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 266). Протокол исследования одобрен биоэтическим комитетом ФИЦ ФТМ.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica-10 («Stat Soft Inc.», США). В зависимости от нормальности распределения признаков в выборке, вычисленной методом Колмогорова-Смирнова, были использованы непараметрические методы анализа с определением медианы (Me), нижнего, верхнего квартиля ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ) и средней арифметической (M), ошибки средней (m). Корреляционный анализ проводили по Спирмену (r, p).

**Результаты и обсуждение.** У мужчин отмечено превышение ИМТ (27,47 (24,45; 29,94) кг/м<sup>2</sup>), что свидетельствует о наличии избыточной массы тела. Результаты измерения ОТ (95,00 (89,00; 102,00) см), ОБ (103,00 (99,00; 108,00) см) и их соотношение (0,91 (0,87; 0,97)) указывают на андройдный тип распределения жировой ткани, что позволяет говорить о наличии абдоминальной формы предожирения. При этом содержание отдельных липидов (ТГ – 1,14 (0,82; 2,23) мм/л; ХС – 4,96 (3,98; 5,44) мм/л; ХС-ЛПВП – 1,04 (0,75; 1,35) мм/л; ХС-ЛПНП – 2,63 (2,10; 2,98) мм/л) и аполипопротеинов (Апо А1 – 140,08 (124,52; 160,36) мг/дл; Апо В – 45,16 (36,04; 52,06) мг/дл) соответствовало референсным величинам, свидетельствуя о нормолипидемии. Тем не менее результаты антропометрии предполагают наличие повышенного риска ССЗ, а КВР по шкале SCORE (3,36±0,84) прогнозируют

умеренный риск. Согласно Рекомендациям ВНОК (2008), показатели пСД (134,5 (122,25; 140,00) и пДД (88,00 (81,25; 90,00) мм рт. ст. у северян соответствуют высокому нормальному давлению. Величина пПД составила 47,50 (40,00; 50,00) мм рт. ст., ЧСС – 77,00 (69,00; 83,00) уд/мин.

Были оценены 9 липидных индексов, производные традиционных липидных показателей, отражающие соотношение атерогенного и антиатерогенного липидного профиля у северян. 5 из них оказались повышенными: КАТ (3,70 (2,45; 5,25)) выше 3,0, индекс Castelli 1 (4,68 (3,43; 6,26)) выше 4,0; АИР (0,17 (-0,19; 0,36)) выше 0,1; отношение ТГ/ХС-ЛПВП (1,49 (0,66; 2,29)) выше 0,9 и LAR (36,34 (24,59; 61,02)) больше 21,2 относительно данных других авторов [4, 5, 12], полученных у здоровых лиц. Другие индексы: соотношение Апо В/Апо А-1 (0,32 (0,26; 0,40)), АТН (1,16 (0,59; 2,10)), non-HDL (3,77 (3,03; 4,44)) и индекс Castelli 2 (2,57 (1,78; 3,29)) не отличались от данных других авторов [4, 9, 15].

Есть данные, что у здоровых мужчин, жителей г. Архангельска, в возрасте от 20 до 59 лет LAR составил 17,8 (9,1; 30,5), в возрастной группе 40–49 лет показатель увеличился до 21,2 (12,3; 33,2) [5], тем не менее это существенно ниже, чем в группе обследованных нами северян. Более низкие значения индекса LAR у архангелогородцев можно объяснить меньшими

антропометрическими показателями: ОТ 81,0 (75,0; 87,0) см, ИМТ 24,4 (22,1; 26,3) кг/м<sup>2</sup>. У японских мужчин (n=1720, возраст от 25 и 55 лет, ОТ 81,8 см, ИМТ 23 кг/м<sup>2</sup>) LAR не превысил 21,2, индекс ТГ/ХС-ЛПВП – 0,9 [12].

Таким образом, у северян с нормолипидемией выявленные высокие липидные индексы могут быть связаны с повышенным риском развития атеросклероза и ССЗ. Поскольку КАТ отражает отношение ХС атерогенных липопротеинов к ХС антиатерогенных, тогда как индекс ХС/ХС-ЛПВП – отношение общего ХС к ХС антиатерогенных липопротеинов, то КАТ может точнее прогнозировать риск развития ССЗ. Тем более уже показано, что прогрессирование АГ и изменения геометрических показателей левого желудочка были более тесно связаны с КАТ, чем с отдельными липидами [6].

Показатели периферической гемодинамики коррелировали с показателями липидного профиля и антропометрии. Отмечена положительная корреляция средней силы: пСД с Апо А-1, Апо В, ХС, ХС-ЛПНП и КВР; пДД – с ХС, КВР и отношением ОТ/ОБ; ЧСС – с ОТ, ОБ и ИМТ, что отражает связь уровня давления с липидным обменом, тогда как ЧСС – с данными антропометрии (таблица). Эти связи нацеливают на возможность регуляции гемодинамики у северян путем контроля липидного обмена и абдоминальной формы предожирения.

#### Взаимосвязь показателей периферической и центральной гемодинамики с липидным профилем, антропометрическими показателями и кардиоваскулярным риском мужчин, жителей европейского Севера России (r; p)

Показатель	ХС	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП	Апо А-1	Апо В	ОТ	ОБ	ОТ/ОБ	ИМТ	КВР
пСД	-	0,43; 0,030	0,40; 0,043	0,43; 0,030	0,42; 0,031	-	-	-	-	0,57; 0,003
пДД	0,46; 0,019	-	-	-	-	-	-	0,45; 0,017	-	0,52; 0,008
ЧСС	-	-	-	-	-	0,48; 0,007	0,48; 0,007	-	0,43; 0,015	-
аСД	0,67; 0,0001	-	0,53; 0,003	0,53; 0,003	0,58; 0,001	-	-	-	-	0,74; 0,0001
аДД	0,59; 0,001	-	0,51; 0,006	0,41; 0,031	0,51; 0,006	0,46; 0,010	-	0,60; 0,001	-	0,65; 0,0003
аПД	0,44; 0,016	0,45; 0,015	0,37; 0,050	0,44; 0,018	0,39; 0,039	-	-	-	-	0,58; 0,001

*Примечание:* пСД, пДД, пПД – систолическое, диастолическое, пульсовое давление на плечевой артерии; аСД, аДД, аПД – систолическое, диастолическое, пульсовое аортальное давление; ХС – общий холестерин; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ИМТ – индекс массы тела; КВР – кардиоваскулярный риск.

Значительно большее количество корреляций и большей силы было обнаружено между показателями центральной гемодинамики (аСД 118,00 (106,00; 129,00), аДД (88,00 (81,00; 92,00), аПД (30,00 (24,00; 34,00) мм рт. ст.) и липидного профиля. Положительные связи отмечены: аСД с Апо А-1, Апо В, ХС, ХС-ЛПНП, КВР; аДД – с Апо А-1, Апо В, ХС, ХС-ЛПНП, КВР, ОТ; ОТ/ОБ; аПД – с Апо А-1, Апо В, ХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, КВР.

Закономерными оказались значимые положительные связи возраста северян с пСД ( $r=0,54$ ;  $p=0,003$ ), пДД ( $r=0,48$ ;  $p=0,010$ ), аСД ( $r=0,71$ ;  $p=0,0001$ ), аДД ( $r=0,57$ ;  $p=0,001$ ), аПД ( $r=0,60$ ;  $p=0,0003$ ) и полярного стажа с пСД ( $r=0,51$ ;  $p=0,006$ ), пДД ( $r=0,45$ ;  $p=0,017$ ), аСД ( $r=0,69$ ;  $p=0,0002$ ), аДД ( $r=0,56$ ;  $p=0,001$ ), аПД ( $r=0,59$ ;  $p=0,001$ ).

Внимания заслуживают корреляции между липидными индексами и уровнем давления у мужчин. В частности, а) положительная корреляция КАТ с показателями пСД (0,44; 0,025), пДД (0,44; 0,023), аСД (0,62; 0,0003), аДД (0,56; 0,002), аПД (0,42; 0,022); б) ХС-нелПВП с аСД ( $r=0,49$ ;  $p=0,007$ ), аДД ( $r=0,48$ ;  $p=0,010$ ) и в) отрицательная корреляция LAP с пПД ( $r=-0,51$ ;  $p=0,015$ ). Эти корреляции свидетельствуют о том, что в условиях Арктики наличие нормолипидемии и предожирения может являться предпосылкой для формирования нормального высокого давления, которое, в свою очередь, реализуется взаимодействием липидных индексов с периферической и центральной гемодинамикой.

**Заключение.** Результаты настоящего исследования показали, что у мужчин, жителей европейского Севера России, имеющих нормальное высокое давление, абдоминальное предожирение при нормолипидемии, были обнаружены умеренный КВР по шкале SCORE, повышенные липидные индексы – КАТ, индекс Castelli 1, АПР, отношение ТГ/ХС-ЛПВП и, особенно, LAP относительно аналогичных показателей других исследователей. Традиционные липидные показатели более тесно связаны с параметрами центральной гемодинамики, чем периферической, что следует учитывать при разработке диагностических и профилактических мероприятий. Определение липидных индексов может повысить выявляемость скрытых нарушений липидного обмена даже при нормальном уровне традиционных показателей липидного профиля в крови, т.е., липидные индексы могут быть

более чувствительными предикторами риска АГ. Полученные нами результаты диктуют необходимость проведения дополнительных исследований с привлечением большего количества обследуемых лиц среди жителей арктического региона для выяснения референсных величин липидных индексов.

*Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке Президиума РАН по Программе фундаментальных исследований «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации».*

*При выполнении работы использовали оборудование ЦКП «Современные оптические системы» ФИЦ ФТМ.*

## Литература

1. Аверьянова И.В., Луговая Е.А. Возрастные изменения функциональных резервов организма мужчин-европеоидов уроженцев Севера // Успехи геронтолог. 2021. Т. 34, № 6. С. 814–22.
2. Averyanova I.V., Lugovaya Ye.A. Age-related readjustments of caucasian men's functional reserves in the North. Adv. Gerontol. 2021. Т. 34, No. 6. P. 814–22. DOI: 10.34922/AE.2021.34.6.001
3. Бичкаева Ф.А., Типисова Е.В., Волкова Н.И. Соотношение содержания инсулина, половых гормонов, стероидсвязывающего  $\beta$ -глобулина, параметров липидного обмена и глюкозы у мужского населения Арктики // Проблемы репродукции. 2016. № 2. С. 99–110.
4. Bichkaeva F.A., Tipisova E.V., Volkova N.I. The ratio of insulin, sex hormones, sex hormone-binding  $\beta$ -globulin, parameters of lipid metabolism and glucose in the male population of the Arctic // Russian Journal of Human Reproduction. 2016. Vol. 22, No. 2. P. 99–110. DOI: 10.17116/repro201622299-110
5. Ердакова Т.К., Саламатина Л.В., Буганов А.А. Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией на Крайнем Севере // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2009. Т. 17, № 2. С. 89–93.
6. Erdakova T.K., Salamatina L.V., Buganov A.A. Structural-functional changes of vascular wall in hypertensive patients of the far North // I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2009. Vol. 17, No. 2. P. 89–93.
7. Канева А.М., Бойко Е.Р. Индексы липидного обмена: информативность и клиническое значение при оценке атерогенности липидного профиля крови // Медицинский академический журнал. 2017. Т. 17, № 1. С. 41–50.
8. Kaneva A.M., Boiko E.R. Lipid metabolism index: information capacity and clinical significance in the course of valuation of atherogenicity of lipid profile // Medical Academic Journal. 2017. Vol. 17, No. 1. P. 41–50.
9. Канева А.М., Потолицына Н.Н., Бойко Е.Р. Диапазон варьирования значений индекса накопления липидов (lipid accumulation product, LAP) у здоровых жителей европейского Севера России // Ожирение и метаболизм. 2020. Т. 17, № 2. С. 179–86.
10. Kaneva A.M., Potolitsyna N.N., Bojko E.R. Range of values for lipid accumulation product (LAP) in healthy residents of the European North of Russia // Obesity and metabolism. 2020. Vol. 17, No. 2. P. 179–86. DOI: 10.14341/omet11278
11. Маковеева Е.А. Индекс атерогенности как интегральный показатель поражения органа мишени (сердца) при гипертонической болезни // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. 2013. Т. 1, № 1.
12. Makoveeva E.A. The index of atherogenicity as an integral indicator of organ target (heart) for arterial hypertension // Universum: Medicine and Pharmacology: electron. scientific. journal. 2013. Vol. 1, No. 1. URL: http://7universum.com/ru/med/archive/item/322
13. Метельская В.А. Функциональная многогранность липопротеинов высокой плотности: поиск золотой середины // Атеросклероз. 2021. Т. 17, № 2. С. 61–71.
14. Metelskaya V.A. Functional diversity of high-density lipoproteins: finding the golden mean // Atherosclerosis. 2021. Vol. 17, No. 2. P. 61–71. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-2-61-71
15. Результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и оценки липидного спектра при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии у коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа / Л.И. Гапон [и др.] // Клиническая медицина. 2013. № 1. С. 46–49.
16. Results of duplex scanning of brachiocephalic arteries and estimation of the lipid spectrum in coronary heart disease and arterial hypertension in indigenous and alien population of Yamalo-Nenetsky autonomous okrug / L.I. Gapon [et al.] // Clinical Medicine. 2013. No. 1. P. 46–49.
17. Association between different lipid parameters and aortic stiffness: clinical and therapeutic implication perspectives / A. Vallée [et al.] // J. Hypertens. 2019. Vol. 37. P. 2240–46. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002161
18. Association between lipid profiles and arterial stiffness in Chinese patients with hypertension: insights from the CSPPT / B. Zhan [et al.] // Angiology. 2019. Vol. 70, № 6. P. 515–22. DOI: 10.1177/0003319718823341
19. Association of circulating extracellular matrix components with central hemodynamics and arterial distensibility of peripheral arteries / V.N. Melnikov [et al.] // J. Vasc. Res. 2021. Vol. 58, № 6. 370–78. DOI: 10.1159/000516841
20. Central blood pressure and pulse wave velocity in young and middle-aged Japanese adults with isolated systolic hypertension / A. Nakagomi [et al.] // Hypertens Res. 2020. Vol. 43. P. 207–12. DOI: 10.1038/s41440-019-0364-x
21. Comparison of various lipid parameters in association of target organ damage: a cohort study / C. Chi [et al.] // Lipids Health. Dis. 2018. Vol. 17, № 1. P. 199. DOI: 10.1186/s12944-018-0800-y
22. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / A.L. Catapano [et al.] // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37, № 39. P. 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
23. Kaneva A.M., Potolitsyna N.N., Bojko E.R. Variability of values for the atherogenic index (ATH Index) in healthy men. Iran J. Public Health. 2021. Vol. 50, № 6. P. 1282–84. DOI: 10.18502/ijph.v50i6.6431
24. Large-artery elastic properties in young men: relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins / J.O. Toikka [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999. Vol. 19, № 2. P. 436–41. DOI: 10.1161/01.atv.19.2.436
25. LDL biochemical modifications: a link between atherosclerosis and aging / M. Alique [et al.] // Food Nutr. Res. 2015. Vol. 59. P. 29240. DOI: 10.3402/fnr.v59.29240
26. Lipoprotein ratios are better than con-

ventional lipid parameters in predicting arterial stiffness in young men / J. Wen [et al.] // J. Clin. Hypertens (Greenwich). 2017. Vol. 19, № 8. P. 771–76. DOI: 10.1111/jch.13038

19. Mancia G. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future // Am. J. Cardiol. 2007. Vol. 100, № 3A. P.

3J–9J. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.05.008

20. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis / I.E. Hoefler [et al.] // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36, № 39. P. 2635–42. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv236

21. Relationship between arterial stiffness and variability in systolic blood pressure during a sin-

gle clinic visit in patients with hypertension / H. Masugata [et al.] // J. Int. Med. Res. 2013. Vol. 41, № 2. P. 325–33. DOI: 10.1177/0300060513476590

22. Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in apparently healthy individuals / J.H. Wen [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Vol. 8, № 3. P. 4342–48.

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Р.Н. Мустафин, А.В. Казанцева, Э.К. Хуснутдинова

### ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ИЗМЕНЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

DOI 10.25789/УМЖ.2023.81.25

УДК 616.517:577.12(048)

Сделано предположение, что когнитивные нарушения у людей, перенесших COVID-19, обусловлены изменением эпигенетической регуляции нейронов головного мозга вследствие активации ретроэлементов под влиянием вируса SARS-CoV-2. С целью подтверждения роли транспозонов в изменении функционирования головного мозга у больных COVID-19 исследована научная литература и результаты мета-анализов за последние 3 года. Выявлено, что SARS-CoV-2 оказывает влияние на головной мозг не только за счет прямого воздействия, индукции воспаления и коагулопатии, но и путем активации ретроэлементов, транскрипты которых процессируются в микроРНК. Это отражается на изменениях эпигенетической регуляции генов в нейронах головного мозга, что, в свою очередь, отражается на когнитивных функциях. Ретроэлементы способствуют инсерциям в геном человека кДНК вируса SARS-CoV-2, которые являются причинами развития долговременных изменений когнитивных функций у перенесших COVID-19 пациентов.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, микроРНК, ретроэлементы, COVID-19.

We hypothesize that cognitive impairment in humans after COVID-19 is due to a change in the epigenetic regulation of brain neurons due to the activation of retroelements under the influence of SARS-CoV-2 virus. In order to confirm the role of transposons in changing the functioning of the brain in patients with COVID-19, the scientific literature and the results of meta-analyses over the past 3 years were studied. As a result, we found that SARS-CoV-2 affects the brain not only through its direct effect, induction of inflammation and coagulopathy, but also through the activation of retroelements, the transcripts of which are processed into microRNAs. This is reflected in changes in the epigenetic regulation of genes in brain neurons, which is reflected in cognitive functions. The mechanisms of integration of the cDNA of SARS-CoV-2 virus into the human genome with the help of retroelement enzymes are described, which is reflected in the development of long-term changes in cognitive functions after COVID-19.

**Keywords:** cognitive functions, microRNA, retroelements, COVID-19.

**Введение.** Пандемия COVID-19 остается актуальной проблемой всего человечества не только из-за высокой смертности, но также в связи с последствиями, которые развиваются у перенесших инфекцию больных. Поскольку когнитивные функции (КФ) человека неотъемлемо определяют его полноценное функционирование, выполнение профессиональных навыков и самообслуживание, актуальным является вопрос о влиянии COVID-19 на КФ [24, 35]. Еще в 2020 г. анализ 214 госпитализированных больных с COVID-19 в г. Ухань в Китае показал развитие неврологических расстройств у 41,1%

пациентов [34]. Актуальность представляют изменения КФ у пациентов после выздоровления [47]. COVID-19 ускоряет нейродегенеративные процессы у пожилых [2].

Наиболее выраженные нарушения КФ определяются у тяжелых больных, для которых требуется интенсивная терапия (ИТ) при госпитализации [21]. Так, при изучении 92 пациентов COVID-19, в лечении которых требовалось применение ИТ, через 3 мес. после выздоровления выявлены патологические изменения КФ в 44% случаев [47]. Немаловажную роль играет продолжительность инфекции. При исследовании 3762 больных из 56 стран с подтвержденным диагнозом COVID-19 с длительностью заболевания более 28 дней когнитивная дисфункция и проблемы с памятью были определены во всех возрастных группах у 88% пациентов [11]. В другом исследовании 81337 больных после перенесенного COVID-19 было обнаружено, что когнитивный дефицит развивается даже у лиц с бессимптомным течением заболевания по сравнению с контрольной группой [19].

Показатели частоты развития нарушений КФ у людей после COVID-19 несколько отличаются в исследованиях разных стран. Однако всех их объединяет достоверно повышенная частота изменений КФ у инфицированных больных по сравнению с контрольными группами. Лонгитюдные исследования КФ у 452 больных в Голландии через 1 год после проведения ИТ для лечения COVID-19 свидетельствуют о развитии психических симптомов у 26,2% и когнитивных нарушений у 16,2% индивидов [21]. В Испании анализ КФ у больных через 1 год после госпитализации по поводу COVID-19 выявил наличие нейрокогнитивной дисфункции у 46,8% и психических заболеваний у 45% [38]. В Италии когнитивный дефицит определен у 13,5% пациентов через 4 мес. после проведенной ИТ по поводу COVID-19 и лишь у 1,2% больных, перенесших болезнь в легкой и средней степени тяжести без госпитализации [36]. При исследовании 92 больных COVID-19 в Мексике через 6 мес. у 54,4% выявлены нарушения КФ [16]. В США анализ изменений КФ у 156 больных через 351

**МУСТАФИН Рустам Наилевич** – к.м.н., доцент Башкирского ГМУ, ruji79@mail.ru; **КАЗАНЦЕВА Анастасия Валерьевна** – к.б.н., с.н.с. Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Уфимского ФИЦ РАН, с.н.с. Уфимского университета науки и технологий (УУНТ), ORCID: 0000-0002-3744-8058; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камиловна** – д.б.н., проф., чл.-корр. РАО, директор Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, зав. кафедрой УУНТ, ORCID ID: 0000-0003-2987-3334.

день после перенесенной COVID-19 показал у 63% как минимум легкие когнитивные нарушения (с использованием инструмента Neuro-Qol) [52]. Эти отдаленные последствия COVID-19 обусловлены прямым и опосредованным воздействием вируса на нейроны головного мозга.

**Прямое влияние SARS-CoV-2 на когнитивные функции.** Свидетельством прямого воздействия SARS-CoV-2 на ЦНС стали экспериментальные исследования, в которых было показано, что нейрональные стволовые клетки (НСК) чувствительны к проникновению вируса. Обширная экспрессия инфекционных частиц SARS-CoV-2 и их белков была обнаружена в нейросферах и органоидах головного мозга, в том числе, в коре больших полушарий и НСК [56]. Было доказано, что вирус проникает в ЦНС через обонятельную слизистую оболочку, а далее по тонким обонятельным чувствительным нервным волокнам - в головной мозг. Вирус SARS-CoV-2 обладает тропизмом к нейронам и распределяется по определенным нейроанатомическим областям, включая дыхательный и сердечно-сосудистый центры в продолговатом мозге, где активно размножается, оказывая также не прямое воздействие за счет поражения сосудов. Морфологическое исследование умерших от COVID-19 индивидов показало наличие очагов острых ишемических инсультов вследствие тромбозов, в зоне которых определены повышенные уровни иммунореактивности к SARS-CoV-2 S белку [37]. SARS-CoV-2 индуцирует воспалительные процессы в областях ЦНС, ответственных за память, обучение и эмоциональные ответы за счет поражения нейротрансмиссии и нейрогенеза [27].

Иммунный ответ на размножающийся в нейронах вирус ведет к воспалительным реакциям в головном мозге, что отражается в развитии специфических клинических проявлений. При ретроспективном многоцентровом анализе 232 больных COVID-19 в Испании в среднем на 8-й день от начала инфекции определено начало неврологических симптомов. У 21,9% обследованных развивалась энцефалопатия или энцефалит, у 7,8 - поражения головного мозга на МРТ и у 61,9% - на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [1]. Мета-анализ с исследованием 3868 пациентов показал развитие делирия у 27% больных COVID-19 [45]. Возможным последствием прямого воздействия SARS-CoV-2 на когнитивные

функции является развитие anosмии у 44% инфицированных больных и гипогевзии (снижения вкусовых ощущений) у 43% [9]. Исследование 514 459 пациентов с положительным тестом на SARS-CoV-2 с использованием 6 национальных платформ цифрового наблюдения показало наличие anosмии-агевзии у 43% больных COVID-19 в США, у 29% - в Великобритании и 14% - в Израиле, что было достоверно выше по сравнению с индивидами с отрицательными тестами ПЦР [51]. Подтверждением непосредственного воздействия SARS-CoV-2 на нейроны ЦНС с нарушением гематоэнцефалического барьера могут служить факты обнаружения антигенов вируса в спинномозговой жидкости (СМЖ) больных COVID-19 [3]. В экспериментах на мышах, зараженных SARS-CoV-2, была выявлена селективная микроглиальная реактивация белого вещества головного мозга. Сходные изменения идентифицировались в тканях головного мозга умерших от COVID-19 людей. В течение 7 недель после заражения у мышей повышались уровни в СМЖ провоспалительных цитокинов/хемокинов. Это сопровождалось подавлением нейрогенеза в гиппокампе, снижением количества олигодендроцитов и потерей миелина в подкорковом белом веществе [14].

**Непрямое нарушение когнитивных функций вследствие COVID-19.** Нарушение КФ во время инфекции и в отдаленные периоды после выздоровления может быть обусловлено гипоксией вследствие поражения легочной ткани. Об этом говорят данные о более частом развитии когнитивного дефицита у больных, перенесших тяжелые формы COVID-19 [21, 47] и с длительным течением болезни [11], поскольку при этом наблюдается наиболее интенсивное кислородное голодание головного мозга [16]. Ситуация усугубляется сопутствующим поражением ЦНС вследствие воспаления и эндотелиальной дисфункции. При исследовании 749 больных COVID-19 проведенная МРТ у пациентов с неврологическими симптомами продемонстрировала нарушения интенсивности сигнала коры головного мозга в 37% случаев [23]. Было доказано, что отдаленные (через 6 мес.) нарушения КФ напрямую зависели от уровня гипоксемии во время COVID-19 [16].

Причиной неврологических заболеваний может быть атеросклероз и вызывающая его дисфункция эндотелиальных клеток (ЭК). Одним из показателей последней служит опос-

редованная потоком дилатация (FMD – flow-mediated dilation). Нарушение FMD наблюдается при ухудшении КФ, особенно в области внимания, исполнительных функций и памяти. Для выздоравливающих больных с COVID-19 характерна эндотелиальная дисфункция с прямой корреляцией между тяжестью поражения легких и сосудов, что может играть важную роль в изменении КФ пациентов [39]. Ретроспективный анализ мировых данных о последствиях COVID-19 показал развитие ишемического инсульта у 1,3% из 8163 инфицированных по сравнению с 1% среди 19513 пациентов без COVID-19. Это свидетельствует о незначительном, но достоверном повышении риска инсульта вследствие воздействия SARS-CoV-2 [46]. При исследовании 21483 взрослых больных COVID-19 в 107 больницах у 0,2% из них были определены спонтанные внутричерепные кровоизлияния [30].

Эндотелиальная дисфункция обусловлена непосредственным воздействием SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки (ЭК), которые обильно экспрессируют ангиотензин-конвертирующий фермент 2 (ACE2). Белок ACE2 является рецептором для вируса, способствуя его проникновению в клетки, приводя к активации иммунного ответа, вызывающего каскад коагуляции и последующую васкулопатию [8]. Поражение ЭК и коагулопатия связаны с воспалительными процессами в головном мозге, в связи с чем выявляют антитела против SARS-CoV-2 в СМЖ больных COVID-19 [3] в 77% исследованных случаев [15]. В головном мозге пациентов определяются активированные макрофаги, которые инициируют воспаление через сигнальные пути TLR4-Myd88. В результате в СМЖ пациентов определяются высокие уровни IL-6, IL-18, СС-хемокинового лиганда 2 (CCL2), а также растворимой молекулы клеточной адгезии (sICAM-1) [37]. Наиболее выраженное повышение провоспалительных цитокинов IL-6, IL-10, ферритина и D-димера в СМЖ определяется у больных COVID-19 с инсультами, что сравнимо с аналогичными показателями у постинсультных пациентов без COVID-19 [15].

Влияние COVID-19 на КФ за счет дисфункции ЭК с отдаленными результатами можно сравнить с развитием прогрессирующей деменции у стареющего населения, важную роль в которой играют микроРНК miR-128, -132, -134, -222, -323-3p, -382, -409-3p, -451a, -486-5p, -502-3p, -874 [57]. Динамические изменения уровней ми-

кроРНК регулируют экспрессию генов, вовлеченных в КФ (обучение и память) [41, 55]. В патогенезе сосудистой деменции участвуют микроРНК, влияющие на вовлеченные в функционирование головного мозга гены. Так, мишенью для miR-124 (ингибирует формирование Aβ) является ген *BACE1*; miR-126 (улучшает работу сосудов) – ген *MMP-9*; miR-132 (защищает от хронической церебральной гипоперфузии) – гены *Nav1.1*, *Nav1.2*; miR-134-5p (способствует повреждению нейронов коры) – ген *Snap25*; miR-195 – гены *APP*, *BACE1*; miR-153 (способствует нарушению синаптической пластичности) – гены *Snap25*, *Vamp2*, *Stx1a*, *Syt1*; miR-181c (усиливает клеточную адаптацию при длительной ишемии), miR-210-5p (уменьшает количество синапсов) – ген *Snap25*; miR-26b (подавляет воспалительную реакцию микроглии) – ген *IL6*; miR-501-3p (усугубляет повреждение гематоэнцефалического барьера) – ген *ZO-1*; miR-9 (индуцирует нарушение КФ) – гены *Nav1.1*, *Nav1.2*, *BACE1*; miR-93 (усиливает воспалительные реакции) – ген *TLR*; miR-96 (ингибирует аутофагию) – ген *mTOR* [57]. Наиболее изученными, ассоциированными с КФ, являются микроРНК, входящие в кластер микроРНК miR-132/212. Они активно экспрессируются в нейронах и локализуются в синаптодендритных фракциях. Их уровни в гиппокампе значительно повышаются в результате когнитивных тренировок. MiR-134 подавляет образование шипов дендритов за счет сайленсинга *Limk1*, *Creb* и *Bdnf*. MiR-34a также оказывает негативный эффект на рост и разветвление дендритов, ослабляя синаптическую пластичность нейронов. Уровни miR-34a и miR-128b в базолатеральной миндалине повышаются при страхе, в то время как подавление miR-34a с помощью губок микроРНК снижает память страха [55]. МикроРНК miR-140-5p, -197-3p и -501-3p могут быть использованы в качестве биомаркеров когнитивного старения [18]. Можно предположить роль микроРНК в развитии когнитивных расстройств у больных, перенесших COVID-19, вследствие активации ретроэлементов (РЭ) под влиянием SARS-CoV-2, поскольку РЭ являются важными источниками микроРНК человека [31, 54].

**Роль ретроэлементов в развитии когнитивных последствий COVID-19.** Прямое воздействие SARS-CoV-2 на нарушение КФ обусловлено не только непосредственным инфекционным процессом в нейронах и им-

мунно-воспалительными реакциями, но и влиянием на экспрессию специфических генов, участвующих в КФ (рисунок). Предполагается, что это связано с активацией транспозонов (TE – transposable elements), которые по механизму перемещений в геноме подразделяются на ДНК-транспозоны и РЭ. Более 40% генома человека состоит из РЭ, в том числе 8% составляют эндогенные ретровирусы (ERV – endogenous retroviruses), которые содержат LTR (long terminal repeats) [42]. Около 33% генома человека составляют не содержащие LTR РЭ: автономные LINE1 (L1) и неавтономные SINE [29]. В эволюции приматов происходило несколько путей ретротранспозиций LINE, а также возникновение новых РЭ, относящихся к SINE и SVA (SINE/VNTR/Alu), которые оказали значительное влияние на развитие головного мозга [32]. Этим можно объяснить выраженную активность L1 в зонах нейрогенеза гиппокампа человека. Соматические транспозиции L1 оказывают там запрограммированное воздействие на экспрессию специфических нейрональных генов, формируя уникальные транскриптомные профили отдельных нейронов для развития когнитивных способностей [40]. Таким образом, соматические ретротранспозиции L1 являются источниками генетического мозаицизма и потенциального фенотипического разнообразия нейронов при развитии головного мозга. У взрослого человека экспрессия L1 может быть обусловлена различными средовыми воздействиями, влияя на особенности дифференцировки стволовых нейрональных клеток. В эксперименте на мышах была продемонстрирована

роль экспрессии L1 в формировании долговременной памяти, что говорит о важном значении РЭ в развитии КФ [5]. COVID-19 вызывает выраженное нарушение нейрогенеза в гиппокампе [27], что может быть связано с патологической активацией РЭ под действием вируса [5].

Наиболее распространенными SINE в геноме человека являются Alu (около 11% всей ДНК), нуждающиеся для транспозиций в ферментах L1. Предполагается, что Alu способствовали возникновению КФ человека, поскольку они играют решающую роль в формировании связей между нейронами и эпигенетической регуляции биохимических процессов в головном мозге. Однако вовлеченность РЭ в управлении экспрессией генов в ЦНС является тонким и эволюционно запрограммированным, действующим на уровне вида процессом. Поэтому специфические отклонения от него вследствие патологической активации РЭ и неспецифической транспозиции могут привести к серьезным последствиям. Так, незапрограммированные перемещения Alu описаны как причины большого количества нейродегенеративных заболеваний [29]. В экспериментах на мышах активация ERV в ЦНС приводила к связанному с гиппокампом нарушению памяти и когнитивному дефициту [48].

В ходе эволюции РЭ оказались источниками возникновения различных белок-кодирующих генов (молекулярная доместикация). Сравнительный геномный и функциональный анализ показал происхождение многих генов человека от ERV. Эти гены вовлечены в формирование плаценты и иммун-



Механизмы влияния COVID-19 на изменение когнитивных функций

ные реакции, а также в регуляцию КФ. К ним относятся *Zcchc16*, *Arc*, *Mart4*, *Sirh11* [42]. РЭ влияют на развитие КФ несколькими путями. Во-первых, запрограммированная соматическая активация РЭ в нейрональных стволовых клетках определяет особенности дифференцировки и дальнейшего функционирования зрелых нейронов. Во-вторых, происходящие в эволюции от РЭ гены вовлечены в регуляторные пути, управляемые различными РЭ. Поэтому патологическая активация РЭ вследствие воздействия SARS-CoV-2, может привести к изменениям КФ. Так, у мышей ген *Sirh11/Zcchc16* (11/Zinc finger CCHC domain-containing 16), являющийся гомологом РЭ Sushi-ichi-related, вовлечен в регуляцию КФ, включая внимание, импульсивность и рабочую память. Белковый продукт гена гомологичен Gag белку ERV [22].

Белок Arc (кодируемый геном *IEG* – immediate-early gene), мРНК которого специфически локализуется в области синапсов, участвуя в регуляции синаптической пластичности и формировании памяти, в эволюции также произошел путем «одомашнивания» генов РЭ [10]. В эксперименте *in vitro* на нейронах гиппокампа усиленная экспрессия Arc увеличивала количество шипов дендритов, а ингибирование Arc *in vivo* на мышах уменьшало плотность шипов нейронов гиппокампа [43]. Данный белок необходим для пространственного обучения, распознавания объектов, контекстуального задания на избегание торможения, для вкусового отвращения, формирования страха, реконсолидации памяти, для реакции на зрительный опыт и депривацию, сетевой возбудимости. Аномалии данного белка вовлечены в развитие болезни Альцгеймера, Ангельмана и синдрома ломкой X хромосомы [28]. Кроме того, было обнаружено снижение транскрипции Arc в зоне нейрогенеза в гиппокампе при старении (на моделях крыс) [44]. Описана роль мутаций в гене, кодирующем Arc, в развитии аутизма и шизофрении. При этом не исключено индуцирующее влияние экзогенных вирусных инфекций, поскольку Arc сохраняет свойства экзогенных вирусов, которые используются для передачи информации между нейронами и иннервируемыми ими органами. В частности, в эксперименте на дрозофилах было показано, что Arc формирует сходные с вирусным капсидом структуры, упаковывающие мРНК гена в нейронах головного мозга. Образующиеся структуры погружаются во внеклеточные везикулы,

которые передаются от мотонейронов к мышцам. 3'-нетранслируемый регион гена содержит РЭ-подобные последовательности, необходимые для загрузки капсидных структур в везикулы [4]. Сходными свойствами обладает характерный для млекопитающих ген *PEG10*, гомологичный гену *gag* ERV. Его белковый продукт также связывается со своей мРНК для ее секреции во внеклеточные везикулы [49].

Вирусы модулируют активность РЭ, что отражается на экспрессии находящихся вниз по течению от них генов хозяев. Анализ данных ChIP-Seq показал, что при COVID-19 дифференциально экспрессируются РЭ, расположенные в области сайтов связывания с транскрипционными факторами, регулируемыми экспрессию генов, вовлеченных в иммунный ответ. На линиях клеток, инфицированных SARS-CoV-2, было определено повышение уровней 52 HERV и 40 LINE1 [35]. Поскольку HERV могут активироваться в ответ на инфекционные агенты, приводя к развитию различных иммунопатологических эффектов, был проведен анализ изменений HERV у 17 пациентов COVID-19. У больных, инфицированных SARS-CoV-2, HERV-W экспрессировались на высоком уровне по сравнению со здоровым контролем. Уровни HERV-W коррелировали с маркерами дифференцировки Т-лимфоцитов и уровнями цитокинов в крови (IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ , CCL-2, CXCL6). Процент HERV-W ENV-позитивных лимфоцитов коррелировал с маркерами воспаления и тяжестью пневмонии у больных COVID-19, а также с плохими исходами госпитализированных пациентов [6]. В исследовании *in vitro* введение белка шипа SARS-CoV-2 в культуру лейкоцитов также приводило к усилению экспрессии оболочечного белка HERV-W [17]. Сравнительный анализ транскриптома бронхоальвеолярного лаважа и моноцитов периферической крови больных COVID-19 и здоровых людей показал значительное повышение уровней транскриптов HERV в бронхоальвеолярной жидкости у инфицированных SARS-CoV-2, в большей степени у пожилых [26]. У больных COVID-19 детей выявлена позитивная корреляция между уровнями экспрессии HERV и генами *IFN-I*, *IFN-II*, *TRIM28*, *SETDB1*, продукты которых вовлечены в иммунные реакции на вирус [53].

Помимо влияния SARS-CoV-2 на изменение экспрессии РЭ предполагается важная роль самих ТЕ в модулировании инфекции COVID-19, по-

скольку HERV участвуют в регуляции работы иммунной системы и могут участвовать в механизмах заражения и проникновения вируса в клетки. Кроме того, HERV синтезируют белки, которые дополняют вирусный набор ORFs при проникновении, заражении, репликации, упаковке и интеграции SARS-CoV-2 в геном человека. Продукты экспрессии HERV могут также модулировать инициацию трансляции на рибосоме, изменяя паттерн ORFs вируса SARS-CoV-2 в различных клетках, что отражается на тяжести течения инфекции [12]. РЭ могут служить посредниками развития дисфункции ЭК при COVID-19, поскольку активированные L1 при их перемещениях в новые локусы генома ведут к снижению пролиферации и миграции ЭК путем селективного влияния на ангиогенные факторы Tie-2 (рецептор протеинкиназы) и VEGF [7].

Феномен длительного обнаружения РНК SARS-CoV-2 у пациентов после выздоровления от COVID-19, позволил сделать предположение об интеграции кДНК вируса в геном хозяина, что было подтверждено на культурах клеток человека. Были обнаружены дубликации целевого сайта, фланкирующие вирусную последовательность, а также консенсусные последовательности узнавания эндонуклеазой L1 в сайтах интеграции. Это свидетельствует о механизме обратной транскрипции и ретропозиции SARS-CoV-2 с помощью L1. Дополнительным подтверждением стали данные об обнаружении в тканях больных COVID-19 вирусных последовательностей, транскрибированных из интегрированных ДНК-копий SARS-CoV-2, создающих химерные транскрипты вируса и хозяина [58]. Таким образом, роль РЭ в развитии нарушений КФ при COVID-19 связана с тем, что SARS-CoV-2 может активировать РЭ, которые усугубляют клиническую картину болезни за счет изменения экспрессии специфических генов, участвующих в КФ. Кроме того, индивидуальные особенности HERV влияют на течение COVID-19 за счет модулирования иммунного ответа и транскрипции вируса, а белковые продукты РЭ могут участвовать в интеграции SARS-CoV-2 в геном человека, что отражается на отдаленных результатах инфекции, в том числе на ухудшении КФ головного мозга.

**Заключение.** SARS-CoV-2 вызывает нарушение КФ как путем непосредственного воздействия вируса на нейроны головного мозга, так и за счет эндотелиальной дисфункции.

Исследование механизмов влияния COVID-19 на изменение КФ может стать основой для эффективного лечения нарушенных функций. Одним из путей может стать интерактивная когнитивно-моторная тренировка [2]. Предполагается также использование РЭ и произошедших от них в эволюции генов, таких как *PEG10*, способных образовывать вирусоподобные частицы, экспортируемые во внеклеточные везикулы, для таргетной терапии развившихся под влиянием SARS-CoV-2 нарушений КФ [49]. Данный подход особенно актуален в связи с ролью РЭ в качестве эффекторов вызванных вирусной инфекцией изменений функционирования головного мозга, а также значением РЭ в качестве источников микроРНК [31, 54]. Последние, подобно продуктам экспрессии генов *PEG10* [49] и *IEG* [4], экспортируются во внеклеточные везикулы из нейронов. В клинических исследованиях пожилых людей старше 65 лет было показано, что снижение стресса может улучшать КФ за счет усиления экспрессии miR-29 (с их погружением в везикулы) и подавления выработки ДНК-метилтрансфераз DNMT3A/3B в нейронах [20]. Исследование роли специфических микроРНК в нормализации нарушенных КФ может стать основой для таргетной терапии и для прогнозирования значимости определенных подходов в лечении пациентов. В частности, описана благоприятная роль физических упражнений для улучшения КФ за счет модулирования экспрессии miR-146a, miR-21, miR-223 у человека [13]. Для коррекции КФ предполагается использовать miR-218, которая регулирует контекстуальную и пространственную память за счет активирующего воздействия на ген *S3* компонента комплемента, необходимого для пресинаптических функций в развитии КФ в гиппокампе [33]. РЭ и микроРНК могут быть использованы для разработки новых способов борьбы с COVID-19. При помощи информационного анализа были выявлены 21 микроРНК человека, гомологичные геному SARS-CoV-2 и способные ингибировать передачу и репликацию вирусных РНК. Из них наиболее эффективными оказались miR-1296, -3202, -4476, -548-1d, -651 [50].

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№АААА-А16-116020350032-1) при частичной поддержке мегагранта Правительства Республики Башкортостан и гранта Российского научного фонда (проект № 17-78-30028).

## Литература

1. Abenza Abildúa MJ, Atienza S, Carvalho Monteiro G, et al. 2021. Encephalopathy and encephalitis during acute SARS-CoV-2 infection. Spanish Society of Neurology's COVID-19 Registry. *Neurol (English Ed)*. 2021;36(2):127-34.
2. Amini A, Vaezmousavi M, Shirvani H. The effectiveness of cognitive-motor training on re-constructing cognitive health components in older male adults, recovered from the COVID-19. *Neurol. Sci.* 2022;43(2):1395-1403. DOI: 10.1007/s10072-021-05502-w.
3. Andriuta D, Roger PA, Thibault W, et al. COVID-19 encephalopathy: detection of antibodies against SARS-CoV-2 in CSF. *J. Neurol.* 2020;267:2810-1. DOI:10.1007/s00415-020-09975-1.
4. Ashley J, Cordy B, Lucia D, et al. Retrovirus-like Gag Protein Arc1 Binds RNA and Traffics across Synaptic Boutons. *Cell*. 2018;172(1-2):262-274.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2017.12.022.
5. Bachiller S, Martin YDP, Carrion AM. L1 retrotransposition alter the hippocampal genomic landscape enabling memory formation. *Brain Behav. Immun.* 2017;64:65-70.
6. Balestrieri E, Minutolo A, Petrone V, et al. Evidence of the pathogenic HERV-W envelope expression in T lymphocytes in association with the respiratory outcome of COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2021;66:103341. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103341.
7. Banaz-Yasar F., Steffen G., Hauschild J., et al. LINE-1 retrotransposition events affect endothelial proliferation and migration. *Histochem. Cell Biol.* 2010;134(6):581-9. DOI: 10.1007/s00418-010-0758-y.
8. Barbosa LC, Goncalves TL, de Araujo LP, et al. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship. *Vascul. Pharmacol.* 2021;137:106829. DOI: 10.1016/j.vph.2021.106829.
9. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection. *Neuroscientist*. 2021;27(6):582-603. DOI: 10.1177/1073858420956905.
10. Campioni MR, Finkbeiner S. Going retro: ancient viral origins of cognition. *Neuron*. 2015;86(2):346-8. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.04.008.
11. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EBioMedicine*. 2021;38:101019. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.101019.
12. El-Shehawi AM, Alotaibi SS, Elseehy MM. Genomic Study of COVID-19 Corona Virus Excludes Its Origin from Recombination or Characterized Biological Sources and Suggests a Role for HERVs in Its Wide Range Symptoms. *Cytol. Genet.* 2020;54(6):588-604. DOI: 10.3103/S0095452720060031.
13. Fernandes J, Arida RM, Gomez-Pinilla F. Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;80:443-56. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.012.
14. Fernandez-Castaneda A, Lu P, Geraghty AC, et al. Mild respiratory SARS-CoV-2 infection can cause multi-lineage cellular dysregulation and myelin loss in the brain. *bioRxiv*. 2022; 2022.01.07.475453. DOI: 10.1101/2022.01.07.475453.
15. Garcia MA, Barreras PV, Lewis A, et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19 neurological complications: Neuroaxonal damage, anti-SARS-CoV2 antibodies but no evidence of cytokine storm. *J. Neurol. Sci.* 2021;427:117517.
16. Garcia-Grimshaw M, Chirino-Perez A, Flores-Silva FD, et al. Critical role of acute hypoxemia on the cognitive impairment after severe COVID-19 pneumonia: a multivariate causality model analysis. *Neurol. Sci.* 2022;13:1-13. DOI: 10.1007/s10072-021-05798-8.
17. Garcia-Montojo M, Nath A. HERV-W envelope expression in blood leukocytes as a marker of disease severity of COVID-19. *EBioMedicine*. 2021;67:103363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103363.
18. Gullet JM, Chen Z, O'Shea A, et al. MicroRNA predicts cognitive performance in healthy older adults. *Neurobiol. Aging*. 2020;95:186-194. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.023.
19. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EBioMedicine*. 2021;39:101044. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.101044.
20. Hashizume S, Nakano M, Kubota K, et al. Mindfulness intervention improves cognitive function in older adults by enhancing the level of miRNA-29c in neuron-derived extracellular vesicles. *Sci. Rep.* 2021;11(1):21848. DOI: 10.1038/s41598-021-01318-y.
21. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, et al. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA*. 2022;327(6):559-65. DOI:10.1001/jama.2022.0040.
22. Ire M, Yoshikawa M, Ono R, et al. Cognitive Function Related to the Sirh11/Zcchc16 Gene Acquired from an LTR Retrotransposition in Eutherian. *PLoS Genet*. 2015;11(9):e1005521. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005521.
23. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology*. 2020;297(1):E232-E235. DOI: 10.1148/radiol.2020201697.
24. Kazantseva AV, Enikeeva RF, Romanova AR, et al. Stress-associated cognitive functioning is controlled by variations in synaptic plasticity genes. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56(1):88-95. DOI: 10.31857/S0016675820010063.
25. Kazantseva AV, Enikeeva RF, Davydova YuD, et al. The role of the KIBRA and APOE genes in developing spatial abilities in humans. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(8):839-46. DOI: 10.18699/VJ21.097.
26. Kitsou K, Kotanidou A, Paraskevis D, et al. Upregulation of Human Endogenous Retroviruses in Bronchoalveolar Lavage Fluid of COVID-19 Patients. *Microbiol. Spectr.* 2021;9(2):e0126021. DOI: 10.1128/Spectrum.01260-21.
27. Klein R, Soung A, Sissoko C, et al. COVID-19 induces neuroinflammation and loss of hippocampal neurogenesis. *Res Sq*. 2021;rs.3.rs-1031824. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1031824/v1.
28. Korb E, Finkbeiner S. Arc in synaptic plasticity: from gene to behavior. *Trends Neurosci.* 2011;34(11):591-8. DOI: 10.1016/j.tins.2011.08.007.
29. Larsen PA, Hunnicutt KE, Larsen RJ, et al. Warning SINEs: Alu elements, evolution of the human brain, and the spectrum of neurological disease. *Chromosome Res.* 2018;26(1-2):93-111. DOI: 10.1007/s10577-018-9573-4.
30. Leasure AC, Khan YM, Iyer R, et al. Intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19: An Analysis From the COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Stroke*. 2021.52(7):e321-e323. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034215.
31. Lee HE, Huh JW, Kim HS. Bioinformatics



- Analysis of Evolution and Human Disease Related Transposable Element-Derived microRNAs. *Life (Basel)*. 2020;10:95.
32. Linker SB, Marchetto MC, Narvaiza I, et al. Examining non-LTR retrotransposons in the context of the evolving primate brain. *BMC Biol*. 2017;15(1):68.
33. Lu SY, Fu CL, Liang L, et al. MiR-218-2 regulates cognitive functions in the hippocampus through complement component 3-dependent modulation of synaptic vesicle release. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(14):e2021770118. DOI: 10.1073/pnas.2021770118.
34. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
35. Marston JL, Greenig M, Singh M, et al. SARS-CoV-2 infection mediates differential expression of human endogenous retroviruses and long interspersed nuclear elements. *JCI Insight*. 2021;6(24):e147170. DOI: 10.1172/jci.insight.147170.
36. Mattioli F, Piva S, Stampatori C, et al. Neurologic and cognitive sequelae after SARS-CoV2 infection: Different impairment for ICU patients. *J. Neurol. Sci.* 2022;432:120061. DOI: 10.1016/j.jns.2021.120061.
37. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat. Neurosci.* 2021;24(2):168-75. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5.
38. Mendez R, Balanza-Martinez V, Luperdi SC, et al. Long-term neuropsychiatric outcomes in COVID-19 survivors: A 1-year longitudinal study. *J. Intern. Med.* 2022;291(2):247-51. DOI: 10.1111/joim.13389.
39. Moretta P, Maniscalco M, Papa A, et al. Cognitive impairment and endothelial dysfunction in convalescent COVID-19 patients undergoing rehabilitation. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(2):e13726. DOI: 10.1111/eci.13726.
40. Muotri AR. L1 Retrotransposition in Neural Progenitor Cells. *Methods Mol Biol*. 2016;1400:157-63. DOI: 10.1007/978-1-4939-3372-3\_11.
41. Mustafin RN, Kazantseva AV, Malykh SB, Khusnutdinova EK Genetic mechanisms of cognitive development. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56(8):891-902. DOI: 10.1134/S102279542007011X.
42. Naville M, Warren IA, Haftek-Terreau Z, et al. Not so bad after all: retroviruses and long terminal repeat retrotransposons as a source of new genes in vertebrates. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(4):312-23. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.02.001.
43. Peebles CL, Yoo J, Thwin MT, et al. Arc regulates spine morphology and maintains network stability in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(42):18173-8. DOI: 10.1073/pnas.1006546107.
44. Penner MR, Roth TL, Chawla MK, et al. Age-related changes in Arc transcription and DNA methylation within the hippocampus. *Neurobiol Aging*. 2011;32(12):2198-210. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.009.
45. Pranata R, Huang I, Lim MA, et al. Delirium and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;95:104388. DOI: 10.1016/j.archger.2021.104388.
46. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, et al. Acute ischemic stroke and COVID-19: an analysis of 27676 patients. *Stroke*. 2021;52(3):905-912. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031786.
47. Rousseau A, Minguet P., Colson C, et al. Post-intensive care syndrome after a critical COVID-19: cohort study from a Belgian follow-up clinic. *Ann. Intensive Care*. 2021;11(1):118. DOI: 10.1186/s13613-021-00910-9.
48. Sankowski R, Strohl JJ, Huerta TS, et al. Endogenous retroviruses are associated with hippocampus-based memory impairment. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 2019;116(51):25982-90. DOI: 10.1073/pnas.1822164116.
49. Segel M, Lash B, Song J, et al. Mammalian retrovirus-like protein PEG10 packages its own mRNA and can be pseudotyped for mRNA delivery. *Science*. 2021;373(6557):882-9. DOI: 10.1126/science.abg6155.
50. Sing J, Raina A, Sangwan N, et al. Identification of homologous human miRNAs as antivirals towards COVID-19 genome. *Adv Cell Gene Ther*. 2021;4(4):e114. DOI: 10.1002/acg2.114.
51. Sudre C, Keshet A, Graham MS, et al. Anosmia, ageusia, and other COVID-19-like symptoms in association with a positive SARS-CoV-2 test, across six national digital surveillance platforms: an observational study. *Lancet Digit. Heal*. 2021;3(9):e577-86. DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00115-1.
52. Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, et al. Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 2022;101(1):48-52. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001910.
53. Tovo PA, Garazzino S, Dapra V, et al. COVID-19 in children: expression of type I/II/III interferons, TRIM28, SETDB1, and endogenous retroviruses in mild and severe cases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7481. DOI: 10.3390/ijms22147481.
54. Wei G, Qin S, Li W, et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform*. 2016;13:1155-60.
55. Woldemichael BT, Mansuy IM. Micro-RNAs in cognition and cognitive disorders: Potential for novel biomarkers and therapeutics. *Biochem. Pharmacol*. 2016;104:1-7. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.11.02.
56. Zhang BZ, Chu H, Han S, et al. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. *Cell Res*. 2020;30(10):928-31. DOI: 10.1038/s41422-020-039-x.
57. Zhang J, Sun P, Zhou C, et al. Regulatory microRNAs and vascular cognitive impairment and dementia. *CNS Neurosci. Ther*. 2020;26(12):1207-18. DOI: 10.1111/cns.13472.
58. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2021;118:e2105968118. DOI: 10.1073/pnas.2105968118.

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.26

УДК 616-01/09; 575.875

Т.М. Сивцева, Т.М. Климова, Р.Н. Захарова, Е.П. Аммосова,  
В.Л. Осаковский

## РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *FADS* В АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ СЕВЕРА И РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Обзор посвящен обобщению исследований, связанных с изучением роли генов *FADS* в обмене полиненасыщенных жирных кислот как одного из механизмов адаптации организма человека к влиянию факторов окружающей среды, в частности, холодного климата. Проведен сравнительный анализ распространенности наиболее значимых для циркумполярных этносов полиморфных вариантов rs7115739, rs174570 генов *FADS* 2-3 у различных этнических групп, в том числе инуитов и якутов. Систематизированы результаты исследований влияния полиморфных маркеров генов *FADS* на показатели липидного обмена, риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа в разных мировых популяциях.

**Ключевые слова:** гены *FADS*, десатуразы, полиненасыщенные жирные кислоты, rs7115739, rs174570, метаболизм, адаптация, Север.

The review summarizes the studies of the role of the *FADS* genes in the metabolism of polyunsaturated fatty acids, as one of the mechanisms of human adaptation to the environmental conditions, in particular, a cold climate. A comparative analysis of the distribution of the most significant for circumpolar ethnic groups polymorphic variants rs7115739, rs174570 of the *FADS* 2-3 genes in various ethnic groups, including the Inuits and Yakuts, was carried out. The results of studies of the *FADS* polymorphic markers effect on lipid metabolism, the risk of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus in different world populations are systematized.

**Keywords:** *FADS* genes, desaturases, polyunsaturated fatty acids, rs7115739, rs174570, metabolism, adaptation, North.

**Введение.** В настоящее время активно изучается вклад генов кластера *FADS*, связанных с синтезом длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦ-ПНЖК), в развитие метаболических нарушений, повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД2). ДЦ-ПНЖК участвуют во многих физиологических процессах: входят в состав клеточных мембран, служат субстратом для синтеза воспалительных эйкозаноидов (лейкотриенов и простагландинов), действуют как сигнальные молекулы и регулируют экспрессию генов [42]. Одними из основных ДЦ-ПНЖК являются эйкозапентаеновая (ЭПК), докозагексаеновая (ДГК) и арахидоновая (АК) кислоты, последние две необходимы для полноценного функционирования центральной

нервной системы [43]. Данные жирные кислоты не синтезируются в организме *de novo*, поэтому должны поступать с пищей, либо в виде их 18-углеродных субстратов для эндогенного биосинтеза (это омега-6 линолевая (ЛК) и омега-3 альфа-линоленовая кислоты (АЛК)), источником которых служат растительные жиры [42]. Содержание ДЦ-ПНЖК и их предшественников в традиционном рационе питания различных мировых популяций сильно варьирует в зависимости от географии и вида хозяйственной деятельности. ЭПК и ДГК, содержащиеся в морепродуктах и рыбе, являются важным компонентом рациона питания населения прибрежных районов, особенно циркумполярных областей.

Ключевую роль в метаболизме ДЦ-ПНЖК играют ферменты десатуразы, катализирующие превращение одинарной связи между атомами углерода (С-С) жирной кислоты-субстрата в двойные связи (С=C), и кодируемые генами семейства *FADS* [38]. Гены *FADS* регулируют многочисленные физиологические процессы, связанные с метаболическим обменом: обогащают мембранные фосфолипиды ПНЖК, влияют на метаболизм липопротеинов и липогенез, воспалительные процессы, уровни циркулирующих моноцитов и Т-клеток, регулируют функции макрофагов, жирных кислот и холестерина [13, 38, 42, 50]. Показано, что гены *FADS* относятся к генам, участвующим

в адаптации к холодному климату, что связано с энергетическим обменом и содержанием ДЦ-ПНЖК в продуктах питания [18, 29, 30]. Так, показан отбор некоторых полиморфных вариантов в кластере генов *FADS* у гренландских инуитов, наиболее сильный сигнал связан с rs7115739 T > G в гене *FADS3* и rs174570 C > T в гене *FADS2* [30].

Одним из примеров популяций, адаптированных к суровым климатическим условиям, являются якуты, в традиционном питании которых преобладают продукты, характеризующиеся высоким содержанием белков и жиров. Население Арктической зоны обладает чертами так называемого северного адаптивного типа, для которого характерны: плотный тип телосложения, высокая скорость основного обмена, высокое содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), низкое содержание триглицеридов (ТГ) и индекса атерогенности [2, 4, 44]. В настоящее время рацион питания коренного населения Севера, как и во всем мире, подвергается глобальной вестернизации с увеличением доли углеводов в питании и изменением соотношения жирных кислот, что предполагает дисбаланс ДЦ-ПНЖК. В связи с этим вызывает интерес возможное влияние активности генов десатураз на метаболическое здоровье циркумполярных народов, в том числе и Якутии.

**Цель исследования** – на основе

Науч.-исслед. центр Медици. ин-та Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова: **СИВЦЕВА Татьяна Михайловна** – к.б.н., в.н.с., sivtceva@list.ru, ORCID 0000-0002-1501-7433, **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент, с.н.с.; с.н.с. Якутского НЦ комплексных медицинских проблем, ORCID: 0000-0003-2746-0608, **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** – к.м.н., в.н.с., ORCID: 0000-0002-1395-8256, **ОСАКОВСКИЙ Владимир Леонидович** – к.б.н., гл.н.с., ORCID 0000-0001-9529-2488. **АММОСОВА Елена Петровна** – к.м.н., врач функциональн. диагностики Якутской городской б-цы №3, ORCID: 0000-0002-7973-6103.

обзора литературных данных оценить возможную связь полиморфных вариантов генов *FADS 1-2-3* с адаптацией к экстремальным условиям Севера и развитием метаболических нарушений в современных условиях.

**Материалы и методы исследования.** Структура систематического обзора и алгоритм поиска информации по теме исследования составлены по международному стандарту PRISMA.

**Стратегия поиска и отбора исследований.** Поиск источников, используя ключевые слова, проводили в следующих базах данных: научная электронная библиотека eLibrary (<https://www.elibrary.ru>), Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Google scholar (<https://scholar.google.com/>). Ключевыми словами для источников на русском языке являлись: ген\* *FADS\**; на английском языке для базы Pubmed: (*FADS*) AND (gene) с фильтрами: species – human, language – English; для поиска в Google scholar: human *FADS* gene, metabolism. В систематический обзор были включены исследования связи полиморфных вариантов генов *FADS* с адаптацией и развитием метаболических нарушений. Авторы независимо друг от друга изучали заголовки и аннотации публикаций на соответствие критериям включения, возникшие разногласия решали путем переговоров. Также был проведен ручной поиск в списках литературы дополнительных источников по теме. Последний поиск осуществлялся 15 августа 2022 г.

**Критерии включения.** Критериями включения источников в систематический обзор были: 1) язык: русский, английский; 2) тип исследования: кросс-секционные и случай-контроль; 3) возраст исследуемых старше 18 лет; 4) в исследованиях случай-контроль в качестве случаев принимались лица с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), метаболическим синдромом (МС) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца (ИБС), ишемическим инсультом (ИИ)).

**Извлечение и синтез данных исследований.** При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов были получены 241 публикация из базы данных PubMed и 24100 результатов в базе данных Google Scholar. После анализа заголовков и аннотаций были исключены повторяющиеся публикации и публикации, не соответствующие теме поиска. После фильтрации осталось 160 источников, соответствующих

цели обзора. После оценки полных текстов статей было выделено 11 кросс-секционных исследований и 12 исследований случай-контроль, посвященных анализу метаболических нарушений.

Поиск в русскоязычных базах по ключевым словам «ген\* *FADS\**» найдено 8 статей, из которых были отобраны 3 публикации по теме исследования.

**Результаты систематического обзора. География распространения полиморфных маркеров генов *FADS* в различных мировых популяциях.** Исследования генетических вариантов региона генов десатураз длинноцепочечных ненасыщенных жирных кислот выявили эволюционную историю региона генов *FADS*. В разных человеческих популяциях выявлено два общих и очень разных гаплотипа (A и D), охватывающих регион генов *FADS* и тесно связанных с уровнем синтеза ДЦ-ПНЖК. Предковым гаплотипом считается гаплотип A, а гаплотип D специфичен только для человека и появился после разделения общего предка человека и неандертальца [22]. В настоящее время гаплотип D наиболее распространен в Африке и тесно связан с низкими уровнями линолевой и альфа-линоленовой кислот, выступающих в качестве субстратов для синтеза жирных кислот, и более высокими уровнями продукции АК, ЭПК, ДГК и гамма-линоленовой кислот [7]. Лица, гомозиготные по гаплотипу D, имели в крови на 24% более высокие уровни ДГК и на 43% более высокие уровни АК, чем гомозиготные по древнему гаплотипу A [22]. Предполагается, что современный гаплотип D сформировался примерно 85000 лет назад, в ходе освоения континентальной части Африканского континента, как один из способов выживания, в период недоступности продуктов питания, богатых арахидоновой и докозгексагеновой кислотами, необходимыми для развития головного мозга [7, 22].

Предковый гаплотип A в настоящее время в целом менее распространен и сохранился с наибольшей частотой в популяциях, традиционным рационом питания которых являются морские млекопитающие и рыба с высоким содержанием ДЦ-ПНЖК, при этом он ассоциирован с более низкой активностью десатураз. У аборигенов Америки наблюдается наиболее низкая частота гаплотипа D, до 0,01%, что указывает на то, что этот гаплотип мог быть утерян из-за эффекта бутылочного горлышка при колонизации

американского континента [22], и сохранен гаплотип A в условиях питания с богатым содержанием основных ДЦ-ПНЖК. Восточно-азиатские популяции, в рационе которых значительную роль играют морепродукты, также имеют повышенную частоту полиморфизмов, определяющих меньшую активность десатураз, по сравнению с европейскими и африканскими. Ярким примером влияния рациона с высоким содержанием ДЦ-ПНЖК на сохранение гаплотипа A является популяция гренландских инуитов, в которой его частота достигает 99,9% [30]. В сохранении гаплотипа A могли играть роль и климатические условия, требующие эффективного энергетического баланса в условиях доступных пищевых ресурсов. В 2018 г. были проведены исследования распределения вариантов двух полиморфизмов (rs174546 *FADS1* и rs174568 *FADS2*) в сибирских популяциях. Было показано более широкое распространение вариантов, относящихся к гаплотипу A, с частотой от 57% в южно-сибирских популяциях и 97% в западно-сибирских и северо-восточных популяциях [3].

В работе M. Fumagalli с соавт. показано, что наибольшему отбору у гренландских инуитов в кластере генов *FADS* подверглись 6 SNP, из которых наибольшее влияние на фенотип (рост, масса тела, показатели липидного профиля и нарушений углеводного обмена) оказывали полиморфные маркеры rs7115739 (G/T) гена *FADS3*, rs174570 (C/T) гена *FADS2* [30]. В результате проведения мета-анализа с включением 10 крупнейших исследований среди двух этнических групп (гренландские инуиты n=4584 и европейцы n=207300) была выявлена ассоциативная связь этих полиморфных вариантов с индексом массы тела, с инсулином, с ЛПНП. Также интересно, что у европеоидов, носителей T аллелей полиморфизмов rs7115739 и rs174570 (n=263451), обнаружена статистически значимая ассоциация с низким ростом, и напротив, не обнаружено связи с массой тела. Возможная связь этих полиморфных вариантов с метаболическими нарушениями и адаптацией к холодному климату отделила наш интерес к ним.

Анализ распределения rs7115739 гена *FADS3* показывает частоту от 0,03 у европейцев, в том числе и русских, до 0,33 у северных народностей Китая и 0,98 у гренландских инуитов [8, 28, 30, 47]. У якутов частота минорного аллеля, считающегося связанным с адаптацией к холоду, вопреки ожида-

ниями, составляет 0,14, что сравнимо с южно-азиатскими популяциями [28]. Более логично выглядит распределение частоты полиморфизма rs174570 гена *FADS2* от 0,03 у африканцев до 0,38 у восточных азиатов, например, китайцев хань, и 0,99 у гренландских инуитов. У некоторых китайских популяций частота минорного аллеля доходит до 0,44 (дауры), 0,49 (эвенки) и 0,77 (дайцы Южного Китая) [47]. У якутов минорный аллель встречается с частотой 0,43 [28]. Предполагается, что гаплотип, связанный с низкой активностью десатураз в сочетании с традиционным питанием, богатым ДЦ-ПНЖК, играет защитную роль в снижении риска метаболического синдрома и ССЗ. Этот вопрос является актуальным в современных условиях изменения питания и образа жизни и вызывает большой интерес исследователей.

**Роль полиморфных маркеров генов кластера *FADS* в развитии метаболических нарушений в разных этнических популяциях.** Систематический обзор результатов кросс-секционных исследований и исследований случай-контроль, посвященных анализу влияния генотипа *FADS* и активности десатураз на показатели липидного обмена и связанные с ними метаболические нарушения, выявил несколько публикаций с неоднозначными результатами. Генетические полиморфизмы в кластере генов *FADS 1-2-3* находятся в основном в интронных областях и связаны неравновесным сцеплением. Основные аллели относятся условно к гаплотипу D, а минорные к гаплотипу A. Наиболее изученной является связь полиморфных вариантов гена *FADS1* с уровнем жирных кислот (ЖК) в плазме крови, мембранах эритроцитов, общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и других показателей метаболического здоровья [5, 6, 12, 15, 16, 19, 20, 25, 27, 32, 33, 45]. Большинство авторов указывают, что минорные аллели генов *FADS* связаны с низкой активностью десатураз, определяемой соотношением продуктов ферментов к субстратам. Единственное обнаруженное нами исследование, в котором минорные аллели генов *FADS* показали связь с повышенной активностью ферментов десатураз, – это исследование эскимосов Аляски [48]. В отношении показателей липидного обмена не прослеживается столь явного единообразия в результатах исследований. Тем не менее большинство исследователей

выявили более низкий уровень ОХ, ЛПНП, чуть реже ЛПВП, у носителей минорных аллелей [16, 19, 25, 27, 30, 33, 45]. Наиболее противоречивые данные получены в отношении уровня триглицеридов, у обладателей минорных аллелей он может быть как повышен, так и снижен [5, 6, 32, 34, 45].

Предприняты попытки оценить риск развития ССЗ, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и СД2 в зависимости от генотипа *FADS* в исследованиях случай-контроль (таблица). Такие работы проводились в китайской, индийской, иранской и некоторых европейских популяциях. В ряде публикаций ассоциации генотипа *FADS* с заболеванием ССЗ и СД2 не выявляется или выявляется не со всеми исследованными полиморфными вариантами *FADS* [1, 10, 17, 24, 26, 37, 40, 41]. Некоторыми китайскими исследователями выявлено снижение риска заболевания ИБС и СД2 у носителей минорных аллелей, сопровождающееся пониженным уровнем ОХ [10, 40]. Другие данные, также полученные в Китае, показывают повышенный риск ИБС и ИИ у носителей считающегося минорным аллеля T rs174546 гена *FADS1* и rs174601 гена *FADS2* [11]. При этом частота минорного аллеля T этих обоих SNP была выше частоты аллеля C как в контрольной группе, так и у больных. Аллель T в этом исследовании был связан со снижением уровня ЛПВП и ApoA1 в сыворотке крови в группах пациентов ИБС и ИИ [11]. Также в китайской популяции выявлен повышенный риск ИБС у носителей минорных аллелей rs174547 в *FADS1* при принятии рецессивной модели [21]. В другом исследовании, напротив, носители основного аллеля rs174537 - пациенты с СД2 имели повышенные риски развития ИБС (отношение шансов (OR) 1,763; 95 % ДИ 1,143-2,718;  $p = 0,010$ ) [41]. При этом генотип с повышенным риском был ассоциирован с повышенным уровнем плазменного холестерина ЛПНП.

Гораздо реже выявляется ассоциация генотипа *FADS* с СД2. Так, другими китайскими авторами в исследованиях нескольких SNP показана ассоциация минорного аллеля только rs174616 гена *FADS2* со снижением риска СД2 как в кодминантных, так и в доминантных моделях после корректировки на возраст, пол и ИМТ [40]. Подробные исследования rs174575 гена *FADS2* проведены в индийской популяции. В этих работах минорная аллель rs174575 ассоциирована с более высоким уровнем глюкозы на-

тощак в крови и HOMA-IR, тогда как HOMA-β была ниже [9]. В рецессивной модели носители минорного аллеля rs174575 также имели статистически значимые повышенные уровни общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП [46]. Многомерные модели генотипа rs174575 (носители минорного аллеля) с инсулином и генотипа rs174575 с инсулином и ТГ показали связь между генотипом и риском диабета 2-го типа [46]. В других исследованиях ассоциации полиморфизмов *FADS* не выявлено [24, 37, 41]. В исследованиях, выполненных О. В. Кочетовой с соавт. у башкирских и татарских женщин, не выявлено ассоциации полиморфного варианта rs174550 (T/C) гена *FADS1* с метаболическим синдромом, но показан статистически значимо пониженный уровень ТГ у носителей минорного аллеля в рецессивной модели ( $p=0,02$ ) только в группе женщин башкирской этнической принадлежности [1].

Анализ данных кросс-секционных исследований генотипов *FADS1-2* в разных популяциях показывает, что минорные аллели неравновесно сцепленных SNP этого кластера ассоциированы с низкой активностью десатураз и, вероятно, более благоприятным липидным профилем. Такой вывод подтверждается менделевским рандомизированным исследованием для изучения связей между уровнями ЖК фосфолипидов плазмы и 15 сердечно-сосудистыми заболеваниями, которое показало, что носители минорного аллеля *FADS1* rs174547 (T/C) имеют пониженный риск ишемического инсульта, инсульта крупной артерии и венозной тромбоэмболии, и доказательства обратной связи с ишемической болезнью сердца, аневризмой брюшной аорты и стенозом аортального клапана [39].

В некоторых случаях генотип *FADS* оказывается не связан с заболеванием, но при этом активность десатураз имеет статистически значимую ассоциацию с СД2. Так, в работе J. Kroger с соавт. показаны положительная связь активности D6D, кодируемой *FADS2*, и четкое обратное отношение активности D5D (*FADS1*) к риску диабета, при этом связь с генотипом не доказана [17]. Недавнее менделевское рандомизированное исследование выявило общие эффекты повышенной активности как D6D, так и D5D, на риск СД2 и эффект активности D6D на риск ИБС [14]. По мнению авторов, влияние активности десатуразы на риск диабета, вероятно, опосредовано изменениями в составе ЖК фосфолипидов клеточ-

Популяция (общее кол-во исследованных п)	Случай (кол-во п, возраст, лет); Контроль (кол-во п, возраст, лет)	Исследованные гены <i>FADS</i> и их SNP (основная /минорная аллель)	Ассоциация генотипа <i>FADS</i> с риском случая	Ассоциация генотипа <i>FADS</i> с метаболическими нарушениями	Ссылка
Швеция, городское население (n=24032)	ССЗ (n=2648, 44-74) Контроль (n=21384, 44-74)	<i>FADS1</i> rs174546 (C/T)	нет		[26]
Китай (n=992)	ИБС (n=497, 67,0 (18,0)); Контроль (n=495, 58,5 (22,0))	вблизи <i>FADS1</i> rs174537 (G/T), <i>FADS1</i> rs174547 (T/C), <i>FADS2</i> rs1535 (A/G), rs174575 (C/G), rs174602 (T/C), <i>FADS3</i> rs174450 (A/C), rs1715739 (G/T), rs1000778 (A/G)	↓ риска ИБС у носителей минорного аллеля rs1000778 <i>FADS3</i>	↓ ОХ у носителей аллелей rs174575-G <i>FADS2</i> и rs174450-C и rs1715739-G <i>FADS3</i> в контроле	[10]
Китай, южная популяция (n= 1 669)	ИБС (n = 534, 61,93 ± 10,69); ИИ (n = 553, 62,54 ± 12,11); Контроль (n=582, 61,40 ± 10,54)	<i>FADS1</i> rs174546 (C/T), <i>FADS2</i> rs174601 (C/T)	↑ риск ИБС и ИИ у носителей аллелей T двух SNP	↓ ЛПВП и ApoA1 в сыворотке крови в группах пациентов ИБС и ИИ у носителей аллеля T двух SNP и генотипа rs174601 TT.	[11]
Китай (n=1660)	ИБС (n=515, 66,7±10,0); Контроль с высоким риском (n=524, 50,2±12,5); Контроль с низким риском (n=621, 49,8±12,4)	<i>FADS1</i> rs174547 (T/C)	↑ риск ИБС у носителей генотипа rs174547 CC в рецессивной генетической модели	↓ ЛПВП и ↑ TG у носителей минорного аллеля C	[21]
Китай (n=872)	ИБС (n=200, 59,47 ± 10,53); СД2 (n=234, 57,74 ± 12,76); СД2 и ИБС (n=185, 60,30 ± 9,73); Контроль (n=253, 59,73 ± 10,06)	вблизи <i>FADS1</i> rs174537 (G/T), <i>FADS2</i> rs174616 (C/T), rs174460 (T/C), rs174450 (A/C)	↑ риск ИБС у пациентов СД2 с генотипом rs174537 GG (основной аллель)	↑ ЛПНП, АК и дельта-6 дезагуразы у носителей генотипа rs174537 GG	[41]
Китай (n=772)	СД2 (n=441, 58 (11,0)); Контроль (n=331, 56 (12))	<i>FADS1</i> rs174545 (C/G), <i>FADS2</i> rs2072114 (A/G), rs174602 (A/G), rs174616 (C/T)	↓ риск СД2 у носителей минорного аллеля T rs174616 как в кодоминантных, так и в доминантных моделях после корректировки на возраст, пол и ИМТ	↓ ОХ у носителей минорных аллелей. ↓ ЛПВП у гомозигот по минорному аллелю rs174546 и rs3834458.	[40]
Китай (n=1158)	СД2 (n=758, 58,25±12,31); Контроль (n=400, 51,99 ± 8,41)	вблизи <i>FADS1</i> rs174537 (G/C), <i>FADS2</i> rs174575 (C/G), <i>FADS3</i> rs174455 (G/A)	нет		[24]
Индия (n=429)	СД2 (n=213, 51,03 ± 8,25); Контроль (n=216, 47,44±10,16)	<i>FADS2</i> rs174575 (C/G)	Не показано.	↑ глюкоза натощак и НОМА-IR, ↓ НОМА-β у носителей минорной аллели rs174575.	[9]
Индия (n=429)	СД2 (n=213, 51,03 ± 8,25); Контроль (n=216, 47,44± 10,16)	<i>FADS2</i> rs174575 (C/G)	↑ риск СД2 в многомерных моделях генотипа rs174575 (носители минорного аллеля) с инсулином и генотипа rs174575 с инсулином и TG.	↑ ОХ, TG, ЛПНП, ЛПОНП у носителей минорного аллеля rs174575 в рецессивной модели.	[46]
Иран (n=190)	СД2 (n=95, 53,23±10,87); Контроль (n=95, 53,67±8,47)	<i>FADS2</i> rs174583 (C/T)	нет		[37]
Германия (n = 2653)	СД2 (n=673, 55,1 ± 7,4); Контроль (n=1980, 50,0 ± 8,9)	<i>FADS1</i> rs174546 (C/T)	Нет. Но более низкая активность фермента D6D предрекавала более низкий риск СД2 у носителей минорного аллеля.		[17]
Татары (женщины), n=375; башкиры (женщины), n=166	МС (n=243, 52,92±7,22); Контроль (n=298, 54,14±6,91)	<i>FADS1</i> rs174550 (T/C)	нет	↓ TG у носителей минорного аллеля в рецессивной модели (p=0,02) только в группе женщин башкирской этнической принадлежности	[1]

ных мембран, которые влияют на клеточную функцию, включая передачу сигналов инсулина и сродство связывания рецепторов. [14, 17]. Кроме того, длинноцепочечные ПНЖК могут действовать как биологические лиганды для PPAR- $\gamma$ , который связан с адипогенезом и липогенезом. Также ПНЖК блокируют NF-каппа B, уменьшая воспаление. Вместе все факторы могут повышать чувствительность к инсулину, а при изменении активности десатураз приводят к метаболическим нарушениям. В другом менделевском рандомизированном исследовании показано, что снижение синтеза омега-6 ДЦ-ПНЖК незначительно связано с риском развития СД2, тем не менее авторы пришли к выводу, что у преимущественно белого европейского населения синтез омега-6 ДЦ-ПНЖК не является основным фактором риска развития СД2 [49].

**Обсуждение.** Анализ распространённости в мировых популяциях гаплотипов, охватывающих регион генов *FADS* и тесно связанных с уровнем синтеза ДЦ-ПНЖК, отражает как исторические процессы миграции современного человека, так и влияние доступных источников пищи и процессов адаптации к климатическим условиям на отбор наиболее выгодных с энергетической точки зрения полиморфизмов. Распространение производного гаплотипа D с высокой десатурационной активностью связывают с развитием сельского хозяйства и земледелия и увеличением доли растительной пищи в рационе, что способствовало освоению новых материковых территорий.

Фиксация предкового гаплотипа A у современных коренных американцев и циркумполярных народов была интерпретирована как свидетельство отбора у их сибирских или берингийских предков [23, 31]. Однако не исключается, что предковый гаплотип сохранился от палеолитических евразийцев, у которых производные аллели, вероятно, еще не получили распространение до времени разделения предков коренных жителей Америки и евразийцев [35]. В северных популяциях этот гаплотип, ответственный за более низкий уровень биосинтеза ДЦ-ПНЖК, адаптирован к доступности ДЦ-ПНЖК в пищевом рационе и, соответственно, более высоким уровням накопления в организме 18-углеродных предшественников и других жиров, способных к активному отложению в жировых тканях организма, как источник энергии, обеспечивающий термогенез организма в условиях холода и расход энергии

при традиционно активной физической деятельности.

Следует отметить недостаточное количество исследований генов *FADS* в российских популяциях, тогда как многообразие климатических условий и этнических групп России могло бы внести значительный вклад в освещение данной темы. В рамках проекта по исследованию полного генома российских популяций был проведен анализ частоты двух наиболее значимых полиморфных вариантов rs7115739 (G/T) гена *FADS3* и rs174570 (C/T) гена *FADS2*, участвующих в адаптации к холодному климату, у якутов и русских. Показано, что частота минорных аллелей rs7115739 и rs174570 у якутов выше (14% и 43% соответственно), чем у русских (3-4% и 7-23%), и близка к таковой у восточноазиатских народов [28]. Можно предположить, что на это влияет общность происхождения с восточно-азиатскими народами, но полученная частота ставит под сомнение селективный отбор по этим вариантам в якутской популяции. Тем не менее около половины якутского населения имеют генетически предопределенную низкую десатурационную активность по гену *FADS2*.

Систематический обзор результатов исследований связи полиморфных вариантов генов *FADS* с метаболическими нарушениями в разных мировых популяциях не дал однозначного ответа, насколько благоприятен эффект предкового гаплотипа A на показатели липидного обмена и риск развития СД2 и ССЗ. Этот гаплотип с низкой десатурационной активностью может быть связан как с благоприятным липидным профилем, так и неблагоприятным. Вероятно, взаимосвязь генотипа *FADS* и риска метаболических нарушений имеет сложный характер и в него вносятся коррективы диета, образ жизни, состояние иммунной системы человека. В целом складывается впечатление, что носители минорных аллелей, т.е. предкового гаплотипа A, более чувствительны к нарушениям липидного обмена и связанного с ними риска ИБС и ИИ. Гаплотип, обуславливающий низкую активность десатураз, который компенсируется поступлением ДЦ-ПНЖК с традиционными продуктами питания, оказывает защитный эффект в отношении ССЗ, но в условиях вестернизации диеты и низкой физической активности оказывает негативное влияние на метаболическое здоровье.

**Заключение.** У циркумполярных этносов показано распространение предкового гаплотипа с низкой десату-

разной активностью. Хотя в целом этот гаплотип считается благоприятным для липидного обмена, обзор исследований показывает, что его обладатели могут быть более уязвимы для ССЗ. Вероятно, это связано с тем, что в современных условиях при глобальном смещении рациона питания в сторону западной диеты и снижением уровня потребляемых ДЦ-ПНЖК низкая десатурационная активность в сочетании со снижением физической активности также приводит к нарушениям жирового обмена. При разработке профилактических мероприятий и технологий персонализированной медицины для снижения распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и алиментарно-зависимой патологии следует учитывать генетически детерминированную десатурационную активность. Как показывает пример якутской популяции, распространенность того или иного гаплотипа определяется не только географическими факторами и условиями среды, поэтому более оправданы разработка и внедрение персонализированных подходов к каждой популяции.

*Исследование проведено в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки РФ по теме «Генетические особенности населения Северо-Востока России: реконструкция генетической истории, механизмы адаптации и старения, возрастзависимые и наследственные заболевания» (номер государственной регистрации FSRG-2023-0003).*

## Литература

1. Анализ роли полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ожирением, в развитии метаболического синдрома у женщин / О.В. Кочетова, Л.З. Ахмадишина, Г.Ф. Коротина [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2017. Т. 14, № 2. С. 33-40. – DOI 10.14341/omet2017233-40.
- Association of obesity susceptibility gene variants with metabolic syndrome in women / O.V. Kochetova, L.Z. Akhmadishina, G.F. Korytina [et al.] // Obesity and metabolism. 2017. V. 14, No. 2. P. 33-40.
2. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. – Екатеринбург : УрО РАН, 2005. – 192 с.
- Boiko E.R. Physiological and biochemical foundations of human life in the North. Yekaterinburg: UrO RAN, 2005. – 195 p.
3. Мальярчук Б.А., Деренко М.В. Полиморфизм генов метаболизма полиненасыщенных жирных кислот (*FADS1* и *FADS2*) у коренного населения Сибири // Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН. 2018. № 3. С. 106-111.
- Maliarchuk B.A., Derenko M.V. Polymorphism of genes of polyunsaturated fatty acids metabo-

- lism (FADS1 and FADS2) in aboriginal populations of Siberia // *Bulletin of the North-Eastern Scientific Center of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2018. No. 3. P. 106-111.
4. Метаболизм липидов и метаболические нарушения в якутской популяции: обзор литературы / Т.М. Сивцева, Т.М. Климова, Е. П. Аммосова [и др.] // *Экология человека*. 2021. № 4. С. 4-14. – DOI 10.33396/1728-0869-2021-4-4-14
- Lipid metabolism and metabolic disorders in the yakut population: a literature review / T. M. Sivtseva, T. M. Klimova, E. P. Ammosova [et al.] // *Human ecology*. 2021. No. 4. P. 4-14. – DOI 10.33396/1728-0869-2021-4-4-14
5. A Single Nucleotide Polymorphism in the FADS1 Gene is Associated with Plasma Fatty Acid and Lipid Profiles and Might Explain Gender Difference in Body Fat Distribution / H. Guo, L. Zhang, C. Zhu [et al.] // *Lipids Health Dis*. 2017. 16(1): 67. doi: 10.1186/s12944-017-0459-9
6. A single nucleotide polymorphism in the FADS1/FADS2 gene is associated with plasma lipid profiles in two genetically similar Asian ethnic groups with distinctive differences in lifestyle / K. Nakayama, T. Bayasgalan, F. Tazoe [et al.] // *Hum Genet*. 2010. 127. P. 685–690 (2010). doi:10.1007/s00439-010-0815-6
7. Adaptive evolution of the FADS gene cluster within Africa / R.A. Mathias, W. Fu, J.M. Akey [et al.] // *PLoS One*. 2012. 7(9):e44926. doi: 10.1371/journal.pone.0044926 13
8. ALFA Allele Frequency (версия 20201027095038, январь 2021). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>
9. Association of FADS2 rs174575 gene polymorphism and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus / S.S. Shetty, K.N. Suchetha, D. Harshini [et al.] // *Afr Health Sci*. 2020. 20(4). P. 1770-1776. doi: 10.4314/ahs.v20i4.30
10. Association of the FADS gene cluster with coronary artery disease and plasma lipid concentrations in the northern Chinese Han population / Y. Wu, L. Zeng, X. Chen [et al.] // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017. 117. P. 11-16. doi: 10.1016/j.plefa.2017.01.014
11. Association of two polymorphisms in the FADS1/FADS2 gene cluster and the risk of coronary artery disease and ischemic stroke / Q. Yang, R.X. Yin, X.L. Cao [et al.] // *Int J Clin Exp Pathol*. 2015. 8(6). P. 7318-31. PMID: 26261632; PMID: PMC4525966
12. Associations among FADS1 rs174547, eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio, and arterial stiffness in overweight subjects / M. Kim, M. Kim, H.J. Yoo [et al.] // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018. 130. P. 11-18. doi: 10.1016/j.plefa.2018.02.004
13. Davidon M.H. Omega-3 fatty acids: new insights into the pharmacology and biology of docosahexaenoic acid, docosapentaenoic acid, and eicosapentaenoic acid // *Curr Opin Lipidol*. 2013. 24(6): P. 467-74. doi: 10.1097/MOL.0000000000000019
14. Desaturase Activity and the Risk of Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease: A Mendelian Randomization Study / S. Jäger, R. Cuadrat, P. Hoffmann [et al.] // *Nutrients*. 2020. 12(8):2261. doi: 10.3390/nu12082261
15. Dietary linoleic acid interacts with FADS1 genetic variability to modulate HDL-cholesterol and obesity-related traits / J. Dumont, L. Goumidi, B. Grenier-Boley [et al.] // *Clin Nutr*. 2018. 37(5). P. 1683-1689. doi: 10.1016/j.clnu.2017.07.012
16. Dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid intake interacts with FADS1 genetic variation to affect total and HDL-cholesterol concentrations in the Doetinchem Cohort Study / Y. Lu, E.J. Feskens, M.E. Dollé [et al.] // *Am J Clin Nutr*. 2010. 92(1). P. 258-65. doi: 10.3945/ajcn.2009.29130
17. Erythrocyte membrane phospholipids fatty acids, desaturase activity, and dietary fatty acids in relation to risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study / J. Kroger, V. Zietemann, C. Enzenbach [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr*. 2011. 93. P. 127–142. doi: 10.3945/ajcn.110.005447
18. Exome sequencing provides evidence of polygenic adaptation to a fat-rich animal diet in indigenous siberian populations / P.H. Hsieh, B. Hallmark, J. Watkins [et al.] // *Molecular Biology and Evolution*. 2017. 34(11). P. 2913–2926. <https://doi.org/10.1093/molbev/msx226>
19. FADS1 and ELOVL2 polymorphisms reveal associations for differences in lipid metabolism in a cross-sectional population-based survey of Brazilian men and women / T.M.M. Fujii, M.M. Norde, R.M. Fisberg [et al.] // *Nutr Res*. 2020. 78. P. 42-49. doi: 10.1016/j.nutres.2020.04.003
20. Fatty acid desaturase (FADS) gene polymorphism and insulin resistance in association with serum phospholipid polyunsaturated fatty acid composition in healthy Korean men: Cross-sectional study / O.Y. Kim, H.H. Lim, L.I. Yang [et al.] // *Nutr. Metab*. 2011. 8. 24. doi: 10.1186/1743-7075-8-24
21. Fatty acid desaturase 1 polymorphisms are associated with coronary heart disease in a Chinese population / S.J. Liu, H. Zhi, P.Z. Chen [et al.] // *Chin Med J (Engl)*. 2012. 125(5). P. 801-6.
22. Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids / A. Ameur, S. Enroth, A. Johansson [et al.] // *Am J Hum Genet*. 2012. 90(5). P. 809-20. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.03.014
23. Genetic signature of natural selection in first Americans / C.E. Amorim, K. Nunes, D. Meyer [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017. 114(9). P. 2195-2199. doi: 10.1073/pnas.1620541114
24. Genetic variants in desaturase gene, erythrocyte fatty acids, and risk for type 2 diabetes in Chinese Hans / T. Huang, J. Sun, Y. Chen [et al.] // *Nutrition*. 2014. 30(7-8). P. 897-902. doi: 10.1016/j.nut.2014.01.006
25. Genetic variants of the fatty acid desaturase gene cluster are associated with plasma LDL cholesterol levels in Japanese males / Y. Sone, T. Kido, T. Ainuki [et al.] // *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013. 59(4). P. 325-35. doi: 10.3177/jnsv.59.325
26. Hellstrand S., Ericson U., Gullberg B. Genetic variation in FADS1 has little effect on the association between dietary PUFA intake and cardiovascular disease [et al.] // *J Nutr*. 2014. 144(9). P. 1356-63. doi: 10.3945/jn.114.192708
27. Genome-wide association study of plasma polyunsaturated fatty acids in the InCHIANTI Study / T. Tanaka, J. Shen, G.R. Abecasis [et al.] // *PLoS Genet*. 2009. 5(1):e1000338. doi: 10.1371/journal.pgen.1000338
28. Genome-wide sequence analyses of ethnic populations across Russia / D.V. Zhernakova, V. Brukhin, S. Malov [et al.] // *Genomics*. 2020. v.112. P. 442-458. [Doi.org/10.1016/j.gen.2019.03.007](https://doi.org/10.1016/j.gen.2019.03.007)
29. Going global by adapting local: A review of recent human adaptation / S. Fan, M.E. Hansen, Y. Lo [et al.] // *Science*. 2016. 354(6308). P. 54-59. doi: 10.1126/science.aaf5098
30. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation / M. Fumagalli, I. Moltke, N. Grarup [et al.] // *Science*. 2015. 349(6254). P.1343-7. doi: 10.1126/science.aab2319 \
31. Hlusko L.J., McNelis M.G. Evolutionary adaptation highlights the interconnection of fatty acids, sunlight, inflammation and epithelial adhesion // *Acta Paediatr*. 2022. 111(7). – P.1313-1318. doi: 10.1111/apa.16358
32. Impact of Amerind ancestry and FADS genetic variation on omega-3 deficiency and cardiometabolic traits in Hispanic populations / C. Yang, B. Hallmark, J.C. Chai [et al.] // *Commun Biol*. 2021. 4(1): 918. doi: 10.1038/s42003-021-02431-4
33. Intake levels of dietary long-chain PUFAs modify the association between genetic variation in FADS and LDL-C / S. Hellstrand, E. Sonestedt, U. Ericson [et al.] // *J Lipid Res*. 2012. 53(6). P. 1183-9. doi: 10.1194/jlr.P023721
34. Khodarahmi M., Nikniaz L., Abbasizad Farhangi M. The Interaction Between Fatty Acid Desaturase-2 (FADS2) rs174583 Genetic Variant and Dietary Quality Indices (DASH and MDS) Constructs Different Metabolic Phenotypes Among Obese Individuals // *Front Nutr*. 2021. 8:669207. doi: 10.3389/fgut.2021.669207
35. Mathieson I. Limited Evidence for Selection at the FADS Locus in Native American Populations // *Mol Biol Evol*. 2020. 37(7). 2029-2033. doi: 10.1093/molbev/msaa064
36. Mathieson S., Mathieson I. FADS1 and the Timing of Human Adaptation to Agriculture // *Mol Biol Evol*. 2018. 35(12). P. 2957-2970. doi: 10.1093/molbev/msy180
37. Mazoochian L., Mohammad Sadeghi H.M., Pourfarzam M. The effect of FADS2 gene rs174583 polymorphism on desaturase activities, fatty acid profile, insulin resistance, biochemical indices, and incidence of type 2 diabetes // *J Res Med Sci*. 2018. 23:47. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_961\_17
38. Panda C., Varadharaj S., Voruganti V.S. PUFA, genotypes and risk for cardiovascular disease // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2022. 176:102377. doi: 10.1016/j.plefa.2021.102377
39. Plasma Phospholipid Fatty Acids, FADS1 and Risk of 15 Cardiovascular Diseases: A Mendelian Randomisation Study / S. Yuan, M. Bäck, M. Bruzelius [et al.] // *Nutrients*. 2019. 11(12):3001. doi: 10.3390/nu11123001
40. Polymorphism of rs174616 in the FADS1-FADS2 gene cluster is associated with a reduced risk of type 2 diabetes mellitus in northern Han Chinese people / M. Yao, J. Li, T. Xie [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2015. 109(1). P. 206–212. doi: 10.1016/j.diabres.2015.03.009
41. Polymorphisms in FADS1 and FADS2 alter plasma fatty acids and desaturase levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease / S.W. Li, J. Wang, Y. Yang [et al.] // *J Transl Med*. 2016. 14:79. doi: 10.1186/s12967-016-0834-8
42. Precision Nutrition and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Case for Personalized Supplementation Approaches for the Prevention and Management of Human Diseases / F.H. Chilton, R. Dutta, L.M. Reynolds [et al.] // *Nutrients*. 2017. 9(11):1165. doi: 10.3390/nu9111165.
43. Roles of the Unsaturated Fatty Acid Docosahexaenoic Acid in the Central Nervous System: Molecular and Cellular Insights / A.B. Petermann, M. Reyna-Jeldes, L. Ortega [et al.] // *Int J Mol Sci*. 2022. 23(10):5390. doi: 10.3390/ijms23105390.
44. Seasonal variation in basal metabolic rates among the yakut (Sakha) of Northeastern Siberia / W.R. Leonard, S.B. Levy, L.A. Tarskaia [et al.] // *American journal of human biology*. 2014. № 4 (26). C. 437–45.
45. Serum Lipid Concentrations and FADS Genetic Variants in Young Mexican College Students: The UP-AMIGOS Cohort Study / I. Vazquez-Vidal, V.S. Voruganti, B.A. Hannon [et

al.] // Lifestyle Genom. 2018. 11(1). P. 40-48. doi: 10.1159/000488085

46. Shetty S.S., Kumari N.S. Fatty acid desaturase 2 (FADS 2) rs174575 (C/G) polymorphism, circulating lipid levels and susceptibility to type-2 diabetes mellitus // Sci Rep. 2021. 11(1):13151. doi: 10.1038/s41598-021-92572-7.

47. The distribution of three candidate cold-resistant SNPs in six minorities in North China / Q. Li, K. Dong, L. Xu [et.al.] // BMC Ge-

nomics. 2018. 19(1):134. doi: 10.1186/s12864-018-4524-1

48. Variants in CPT1A, FADS1, and FADS2 are Associated with Higher Levels of Estimated Plasma and Erythrocyte Delta-5 Desaturases in Alaskan Eskimos / V.S. Voruganti, P.B. Higgins, S.O. Ebbesson [et al.] // Front Genet. 2012. 3:86. doi: 10.3389/fgene.2012.00086

49. Zulyniak M.A., Fuller H., Iles M.M. Investigation of the Causal Association between Long-

Chain n-6 Polyunsaturated Fatty Acid Synthesis and the Risk of Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Analysis // Lifestyle Genom. 2020. 13(5). P. 146-153. doi: 10.1159/000509663

50. Δ-5 Fatty Acid Desaturase *FADS1* Impacts Metabolic Disease by Balancing Proinflammatory and Proresolving Lipid Mediators/ A.D. Grovovsky, R.C. Schugar, A.L. Brown. [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018. 38(1). P. 218-231. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309660

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/УМЖ.2023.81.27

УДК 616-053.2(571.56)

М.С. Саввина, Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, Т.М. Климова,  
В.Б. Егорова, В.Г. Часнык

## РОЛЬ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Представлены результаты исследования связи некоторых социально-демографических факторов с риском развития врожденных пороков сердца (ВПС) у детей в Республике Саха (Якутия). В исследование включены все случаи ВПС среди новорожденных, родившихся живыми за два временных периода – в 2001-2003 гг. и 2011-2013 гг.

По результатам исследования, социальными факторами, оказывающими влияние на риск рождения детей с врожденными пороками сердца, явились: неполная семья без признака брачности (зарегистрированный и незарегистрированный брак), уровень образования матери в случае простых пороков сердца, при сложных пороках – количество родов и социальный статус матери.

**Ключевые слова:** врожденный порок сердца, социальные факторы, родители, статистический анализ.

The results of a study of the relationship of some socio-demographic factors with the risk of developing congenital heart defects (CHD) in children in the Republic of Sakha (Yakutia) are presented. The study included all cases of congenital heart disease among newborns born alive for two time periods - in 2001-2003 and 2011-2013. According to the results of the study, social factors influencing the risk of having children with congenital heart defects are: a single-parent family without a sign of marriage (registered and unregistered marriage), a level of education of a mother in case of simple heart defects, a number of births and social status of the mother in case of complex defects.

**Keywords:** congenital heart disease, social factors, parents, statistical analysis.

**Введение.** Здоровье детей формируется под влиянием взаимодействия эндогенных и внешних факторов. Ведущее место среди эндогенных занимают генетические факторы, здоровье родителей, течение антенатального и перинатального периодов. А внешние факторы среды могут повышать вероятность возникновения заболеваний [4-6].

**САВВИНА Майя Семеновна** – к.м.н., с.н.с. ФГБНУ ЯНЦ КМП, г. Якутск, maya\_savvina@mail.ru; **НЕЛУНОВА Туяра Ивановна** – врач-кардиолог Перинатального центра Якутской респ. клинич. больницы, аспирант СПбГПМУ; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, с.н.с. ЯНЦ КМП, biomeddykt@mail.ru; **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой СПбГПМУ.

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются одной из глобальных проблем современной неонатологии и педиатрии. Большинство факторов риска, влияющих на формирование ВПС у плода, могут быть управляемыми, о чем говорят многочисленные многоцентровые исследования, что усиливает значение профилактических мер, направленных на предотвращение дальнейшего роста распространенности ВПС [2, 8].

Этиология врожденных пороков сердца до сих пор неясна. Кроме генных или хромосомных нарушений, развитию ВПС могут способствовать такие факторы со стороны матери, как прием лекарств во время беременности, вирусные инфекции в первом триместре беременности, курение, злоупотребление алкоголем и др. [1, 7, 9-11]. Имеются данные о повышенном риске возникновения пороков сердца у детей матерей с сахарным диабетом или ожирением [12, 14]. В некоторых

исследованиях было показано, что семейный социально-экономический статус, возраст родителей являются фактором риска развития врожденных пороков сердца [1, 11, 13].

**Цель** исследования: оценка связи некоторых социально-демографических факторов с риском развития врожденных пороков сердца у детей в Республике Саха (Якутия).

**Материал и методы исследования.** Ретроспективное исследование проведено на базе Перинатального центра Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины (ПЦ РБ №1-НЦМ). В анализ были включены все случаи ВПС среди новорожденных, родившихся живыми за периоды 2001-2003 гг. (период А) и 2011-2013 гг. (период В). В период А было зарегистрировано 697 случаев, В - 1127 случаев ВПС.

В 1-ю группу (n=1008) включены новорожденные с персистирующими фетальными коммуникациями без



признаков сердечной недостаточности (СН), без расширения полостей сердца и без гемодинамических нарушений (малый сброс на межпредсердную перегородку (МПП) без функционирующего открытого артериального протока (ОАП) или в сочетании с ОАП с малым сбросом крови). 2-я группа была представлена новорожденными с ВПС с признаками СН и функциональным классом (ФК) различной степени. Данная группа разделена по степени тяжести СН и стадиям ФК на две подгруппы: 2А и 2Б. Подгруппу 2А (n=183) составили новорожденные дети с ВПС, с отсутствием или минимальными проявлениями СН, т.е. с признаками СН 1 ст., ФК 1 ст. В данную подгруппу были включены пациенты со средним сбросом на МПП, без или в сочетании с функционирующим ОАП диаметром менее 0,2 см. Подгруппу 2Б (n=625) составили новорожденные дети с ВПС и признаками СН 1–3 ст., ФК 2 ст. и более. В данную подгруппу были включены пациенты: 1) со

средним сбросом на МПП в сочетании с ОАП с диаметром 0,2 см и более, большим сбросом на МПП (0,56-1,0 см) без или в сочетании с функционирующим ОАП любых размеров, дефектом межпредсердной перегородки (ДМЖП) любых размеров без или в сочетании с ОАП любых размеров; 2) со сложными ВПС, без или в сочетании с функционирующим ОАП. У всех пациентов подгруппы 2Б диагноз был верифицирован рентгенконтрастными методами исследования.

Для оценки медико-социальных характеристик семей пациентов проведен ретроспективный анализ первичной документации – статистических карт стационарного больного (форма №066/у-02) и стационарных журналов (форма №010у).

Статистические расчеты выполнены с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22. При сравнении групп использовали критерии Пирсона и Краскела-Уоллиса. Для оценки вклада факторов риска использовали

метод логистической регрессии. Критическое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принималось равным 5%.

**Результаты и обсуждение.** Сравнимые группы статистически значимо не различались по возрасту родителей. Медианные значения возраста матери на момент рождения ребенка с ВПС составили в 1-й группе (n=1008) 27 лет, во 2А подгруппе (n=183) - 26 лет, 2Б подгруппе (n=625) - 28 лет (p=0,252). Медианные значения возраста отца во всех группах (n=862, n=154, n=561) составили 29 лет (o=0,915).

Далее проведен анализ структуры категорий социального статуса родителей среди всей выборочной совокупности и 2Б подгруппы (табл. 1). Структура категорий социального статуса родителей была представлена в основном служащими, неработающими, рабочими, студентами ВУЗ и ССУЗ. В динамике за 10 лет наблюдения сохраняется структура социальных категорий среди матерей: на первом месте

Таблица 1

Социальные категории отца и матери в периоды А и В в общей выборке и 2Б подгруппе, n (%)

Категория	Мать				Отец			
	Период А		Период В		Период А		Период В	
	Общая (n=697)	2Б подгруппа (n=147)	Общая (n=1127)	2Б подгруппа (n=479)	Общая (n=697)	ВПС 2Б группы (n=147)	Общая (n=1127)	ВПС 2Б группы (n=479)
Служащие	48,0	54,2	49,9	48,5	35,2	40,0	30,5	31,1
Госслужащие	2,2	0	0,9	1,1	5,9	0,8	1,6	2,0
Рабочие	13,8	11,3	11,2	11,7	32,7	33,3	32,5	29,1
Крестьяне	1,6	2,8	0,2	0,2	0,5	0	1,2	1,5
Неработающие	22,7	19,7	25,9	27,0	11,2	12,5	13,2	11,5
Студенты ССУЗ	4,1	6,3	3,5	3,2	3,6	2,5	1,4	1,2
Предприниматели	0,3	0	1,1	0,9	3,7	1,7	9,3	11,2
Военнослужащие	0	0	0	0	0,7	0,8	0,9	1,2
Работники МВД	0,7	0	1,1	0,6	3,4	2,5	4,8	5,1
Учащиеся СОШ	0,6	0,7	0,7	0,6	0,2	0,8	0,1	0,2
Работники церкви	0	0	0	0	0	0	0,1	0,2
Инвалиды	0,1	0	0,4	0,6	0	0	0,2	0,5
Студенты ВУЗ	5,7	4,9	5,2	5,5	3,0	5,0	4,2	5,1

Таблица 2

Образование отцов и матерей в периоды А и В в общей выборке и подгруппе 2Б, n (%)

Уровень образования	Мать				Отец			
	Период А		Период В		Период А		Период В	
	Общая (n=697)	2Б подгруппа (n=147)	Общая (n=1127)	2Б подгруппа (n=479)	Общая (n=697)	2Б подгруппа (n=147)	Общая (n=1127)	2Б подгруппа (n=479)
Среднее школьное	29,5	21,3	31,1	32,7	30,7	29,1	34,0	35,5
Среднее специальное	31,0	28,3	23,1	19,8	31,8	28,2	27,7	28,1
Неоконченное высшее	9,5	9,4	8,2	9,4	5,3	6,4	6,1	6,1
Высшее	30,0	40,9	37,7	38,1	32,2	36,4	32,1	30,3

Таблица 3

## Социальная категория родителей и риск рождения ребенка с ВПС

Фактор	Риск	Период	ОШ (отношение шансов)	p
Мать студент ССУЗ	Простые ВПС	А	5,94	0,031
Отец госслужащий	-«-	А	0,07	0,027
Отец неработающий	-«-	А	0,16	0,018
Отец студент ССУЗ	-«-	А	0,038	0,037
Отец служащий	2А подгруппа	А	0,03	0,043
Отец неработающий	-«-	А	0,01	0,017
Отец госслужащий	2Б подгруппа	А	0,03	0,037
Отец неработающий	-«-	А	0,06	0,044
Отец студент ССУЗ	-«-	А	0,052	0,025
Отец рабочий	Простые ВПС	В	0,48	0,006
Мать рабочая	Сложные ВПС	В	3,71	0,025
Мать предприниматель	-«-	В	10,65	0,011

Таблица 4

## Образование родителей и риск рождения ребенка с ВПС

Фактор	Риск по группам	Период	ОШ (отношение шансов)	p
ВО матери	Простые ВПС	А	3,47	0,031
ССО матери	2Б подгруппа	А	0,437	0,024
НВО отца	Простые ВПС	В	0,32	0,026
ВО отца	-«-	В	0,486	0,006
НВО матери	Сложные ВПС	В	7,06	0,013
СО отца	2А подгруппа	В	0,41	0,030
СТО отца	2Б подгруппа	В	1,61	0,053

Примечание. ВО - высшее образование; НВО - неоконченное высшее образование; СО - среднее образование; ССО - среднее специальное образование; СТО - среднее техническое образование.

Таблица 5

## Другие социальные факторы и риск развития рождения ребенка с ВПС

Фактор	Риск рождения ВПС	Период	ОШ	p
2)	Простые ВПС	А	4,84	0,049
3)	2 А подгруппа	А	0,026	0,039
4)	2А подгруппа	А	0,028	0,019
3)	2Б подгруппа	А	0,187	0,046
2)	Простые ВПС	В	3,09	0,020
1)	Сложные ВПС	В	1,51	0,014
3)	2Б подгруппа	В	0,116	0,004
4)	-«-	В	0,108	0,004

Примечание. 1) - количество родов, 2) - неполная семья: отец в семье не проживает, 3) - семьи с зарегистрированным браком, 4) - семьи с незарегистрированным браком.

«служащие», на втором – «неработающие», на третьем – «рабочие». Анализ динамики структуры социальных категорий у матерей в периоды А (n=147) и В (n=479) во 2Б подгруппе показал повышение доли неработающих с 19,7 до 27%, снижение доли служащих с 54,2 до 48,5% и студентов ССУЗ с 6,3 до 3,5%.

Социальные категории отцов несколько отличались от вышепредставленной структуры. Среди отцов в общей выборочной совокупности периодов А (n=697) и В (n= 1127) доля служащих была примерно равна доле рабочих и составила 35%, доля неработающих составила 11,2 и 13,2%, студентов ВУЗ - 3,0 и 4,2%, студентов ССУЗ - 3,6 и 1,4% соответственно.

За 10 лет наблюдения сохраняется структура социальных категорий среди отцов: на первом месте – служащие и рабочие, на втором – неработающие, на третьем – студенты ВУЗ и ССУЗ. Не наблюдается явное различие между показателями общей выборки и 2Б подгруппы, а также между периодами А и В (табл. 1).

Проведен анализ фактора образования родителей как возможного предиктора рождения ребенка с ВПС (табл. 2). Образование как отцов, так и матерей в общей совокупности оказалось равномерно распределено между тремя группами ВПС, исключение составило неоконченное высшее образование. В период В больше доля лиц с высшим образованием, однако различия между общей выборкой и подгруппой 2Б не превышают 10% от общей совокупности для каждой категории.

Согласно данным, представленным в табл. 2, структура образовательных категорий родителей представлена средним школьным, средним специальным, высшим и неоконченным высшим образованием. В период А среди матерей и отцов, вошедших в общую выборку (n=697), среднее школьное, среднее специальное и высшее образование было распределено относительно равномерно и составило около 30% (от 29,5 до 32%), неоконченное высшее образование составило от 8,2 до 9,5%. В период В среди матерей и отцов, вошедших в общую выборку (n=1127), наблюдалось снижение доли лиц со средним специальным образованием (23,1% - матери, 27,7% - отцы). Увеличилась доля матерей с высшим образованием (37,7%). Среди выборочной совокупности матерей, с новорожденными 2Б подгруппы, при сравнении двух периодов (период А

(n=147), период В (n=479)) наблюдается стойкое сохранение более высокой доли лиц с высшим образованием по отношению к доле лиц со средним школьным и средним специальным образованием. Среди отцов такой тенденции не наблюдалось.

За исследованные периоды наблюдаются снижение доли лиц со средним

специальным образованием (23,1% - матери, 27,7% - отцы) и увеличение доли матерей с высшим образованием – 37,7%. Среди выборочной совокупности ВПС 2Б подгруппы у матерей наблюдается сохранение более высокой доли лиц с высшим образованием по отношению к доле лиц со средним школьным и средним специальным

образованием. Среди отцов снизилась доля лиц с высшим образованием.

Социальные категории отца и матери оказались статистически значимыми предикторами развития ВПС (табл. 3). В период А по данным логистической регрессии (категория сравнения – служащие) было выявлено, что риск рождения детей с простыми ВПС был выше у матерей, отнесенных к категории «студенты ССУЗ» (ОШ = 5,94,  $p=0,03$ ), и был ниже у отцов, относящихся к категориям «государственных служащих» (ОШ = 0,07,  $p=0,027$ ), «неработающих» (ОШ = 0,16,  $p=0,018$ ) и «студентов ССУЗ» (ОШ = 0,0374,  $p=0,037$ ). Анализ по группам показал, что меньший риск рождения детей 2А подгруппы был характерен для отцов, отнесенных к категории «служащие» (ОШ = 0,03,  $p=0,043$ ) и «неработающие» (ОШ = 0,01,  $p=0,017$ ). Меньший риск рождения детей 2Б подгруппы был выявлен у отцов, относящихся к «госслужащим» (ОШ = 0,03,  $p=0,037$ ).

В период Б меньший риск рождения детей с простыми ВПС был характерен для отцов из категории «рабочие» (ОШ = 0,48,  $p = 0,006$ ), по сравнению с категорией «служащие». Меньший риск рождения детей со сложными ВПС был статистически значимо выше для матерей из категории «рабочие» (ОШ = 3,71,  $p=0,025$ ) и категории «предприниматели» (ОШ = 10,65,  $p=0,01$ ).

Проведен статистический анализ влияния образования родителей как предиктора риска рождения ребенка с ВПС. Результаты представлены в табл. 4. В период А фактором риска рождения детей с простыми ВПС (сравнение со средним образованием) явилось наличие высшего образования у матери (ОШ = 3,47,  $p=0,031$ ), во 2Б подгруппе риск рождения ребенка с ВПС оказался ниже для матерей со средним специальным образованием (ОШ = 0,437,  $p=0,024$ ). В период В риск рождения детей с простыми ВПС был ниже у отцов с незаконченным высшим (ОШ = 0,32,  $p=0,026$ ) и высшим образованием (ОШ = 0,486,  $p=0,006$ ), риск рождения детей со сложными ВПС был выше у матерей с незаконченным высшим образованием (ОШ = 7,06,  $p=0,013$ ). Риск рождения ВПС во 2А подгруппе был ниже у отцов со средним образованием (ОШ = 0,41,  $p=0,03$ ).

Далее проведен анализ других факторов возможного риска рождения ребенка с ВПС, таких как количество повторных родов в анамнезе, наличие полной и неполной семьи, брачность (наличие зарегистрированного и не зарегистрированного брака). Данные

факторы оказались статистически значимыми (табл. 5).

По данным, представленным в табл. 5, в период А статистически показателем фактором риска рождения детей с простыми ВПС (сравнение с наличием зарегистрированного брака) явилась неполная семья (ОШ = 4,84,  $p=0,049$ ). Во 2Б группе риск ВПС ниже в семьях с зарегистрированным браком (ОШ = 0,187,  $p=0,046$ ). Также получены данные повышенного риска рождения детей со сложными ВПС в период В у женщин с повторными родами в анамнезе (ОШ = 1,51,  $p=0,014$ ).

Таким образом, по данным результатов исследования, в обоих периодах наиболее высокий риск рождения ВПС выявлен в категориях «неполная семья без проживания отца» и «количество родов».

В обоих периодах одним из важнейших факторов риска рождения детей с ВПС оказалось рождение ребенка в неполной семье. Полная семья явилась фактором с низким риском рождения ребенка с ВПС, при этом отсутствие официального брака существенно не влияло. В выборке ВПС 2А и 2Б групп зарегистрированный брак и незарегистрированный брак оказались факторами с низким риском рождения ребенка с ВПС. Эти данные согласуются с данными других исследователей [3].

Перечисленные факторы оказались разнонаправленными и не укладываются в единую очевидную концепцию. В целом на данный момент свидетельства о социально-экономическом неравенстве и риске ВПС несколько противоречивы [11]. Уровень образования, занятость, социально-экономический статус, поведение, экологические факторы связаны между собой. В данном случае можно также предположить, что указанная в медицинской карте социальная категория не связана напрямую с реальным социально-экономическим положением семьи.

**Выводы.** Все исследуемые группы статистически значимо не отличались по возрасту родителей на момент рождения ребенка с ВПС ( $p = 0,252$ ). Социальными факторами, имеющими связь с риском рождения детей с ВПС, явились:

1) неполная семья без существенных отличий по признаку брачности (зарегистрированный и незарегистрированный браки);

2) в выборке простых ВПС - высшее и неоконченное высшее образование матери, учеба матери в среднем специальном учебном заведении. В обоих исследованных периодах в вы-

борке простых ВПС факторы высшего, неоконченного высшего образования, учебы в ССУЗ матери были ассоциированы с возможным риском развития ВПС, эти же факторы у отцов ассоциированы с низким риском;

3) в выборке сложных ВПС - факторы количества повторных родов, социальная категория матери - «рабочая» и «предприниматель».

**Заключение.** По данным исследования можно предположить, что указанная в медицинской карте социальная категория, возможно, не была связана с реальным социально-экономическим положением семьи. Среди социальных факторов в оба временных периода в наибольшей степени риска оказалась категория неполной семьи.

*Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Физическое развитие и состояние здоровья детского населения в условиях Крайнего Севера (на примере Якутии)» (номер госрегистрации: 1021062411641-9-3.2.3), в рамках госзадания Министрства науки и образования РФ (FSRG-2023-0003).*

## Литература

1. Влияние социальных, медицинских и экологических факторов на формирование спорадических врожденных пороков сердца / А.В. Шабалдин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. №1. С. 14-21. DOI: 10.21508/1027-4065-63-1-14-21.
- The influence of social, medical and environmental factors on the formation of sporadic congenital heart defects / Shabaladin A.V. [et al.] // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018. No. 1. P. 14-21. DOI: 10.21508/1027-4065-63-1-14-21.
2. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность // Вопросы современной педиатрии. 2017. №16(2). С. 126-133. DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1713.
- Saperova E.V., Vakhlova I.V. Congenital heart defects in children: prevalence, risk factors, mortality // Issues of modern pediatrics. 2017. Vol. 2. No.16. P. 126-133. DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1713.
3. Сафиуллина А.Р., Яковлева Л.В. Анализ факторов риска развития врожденных септальных пороков сердца // Современные проблемы науки и образования. 2012. №4. С. 119-122.
- Safullina A.R., Yakovleva L.V. Analysis of risk factors for the development of congenital septal heart defects // Modern problems of science and education. 2012. No.4. P. 119-122.
4. Факторы, формирующие здоровье современных детей и подростков / О.П. Грицина, [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. 2020. №3. С. 19-24. DOI: 10.34215/1609 1175 2020-3-19-24.
- Factors shaping the health of modern children and adolescents / Grishina O.P., Trankovskaya L.V., Semenov E.V. [et al.] // Pacific Medical Journal. 2020. No. 3. P. 19-24. DOI: 10.34215/1609 1175 2020-3-19-24 .

5. Children's Health, The Nation's Wealth: Assessing and Improving Child Health / National Research Council (US); Institute of Medicine (US); Washington (DC): National Academies Press (US) // Influences on Children's Health - 2004. - 3.

6. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments / Sun R. [et al.] // Cell Biochem Biophys. 2015. Jul. 72(3):857. P. 60. DOI: 10.1007/s12013-015-0551-6.

7. Effect of Maternal Antidepressant Use During the Pre-pregnancy/Early Pregnancy Period on Congenital Heart Disease: A Prospective Cohort Study in Central China / Sun M. [et al.] // Front Cardiovasc Med. 2022. Jul 5. 9:916882. DOI: 10.3389/fcvm.2022.916882.

8. Global prevalence of congenital heart disease in school-age children: a meta-analysis and systematic review / Liu Y. [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. 20, 488 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01781-x>

9. National Birth Defects Prevention Study. Maternal Smoking and Congenital Heart Defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011 / Bolin E.H. [et al.] // J. Pediatr. 2022. Jan. (240). P. 79-86. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.09.005.

10. National Birth Defects Prevention Study. Maternal Antihypertensive Medication Use and Congenital Heart Defects: Updated Results From the National Birth Defects Prevention Study / Fisher S.C. [et al.] // Hypertension. 2017. May. 69(5). P. 798-805. DOI: 10.1161/Hypertensionaha.116.08773.

11. Neighbourhood maternal socioeconomic status indicators and risk of congenital heart

disease / Miao, Q. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. 21, 72 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03512-8>

12. Maternal Overweight and Obesity and Risk of Congenital Heart Defects / Persson M. [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2019. Jan 8. 73(1). P. 44-53. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.050.

13. Paternal age and offspring congenital heart defects: a national cohort study / Su X.J., Yuan W., Huang G.Y., Olsen J., Li J. // PLoS One. 2015. Mar 25. 10(3): e0121030. DOI: 10.1371/journal.pone.0121030.

14. Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease: A Nationwide Cohort Study / Øyen N. [et al.] // Circulation. 2016. Jun 7. 133(23). P. 2243-53. DOI: 10.1161/Circulationaha.115.017465.

М.С. Каббани, Л.С. Щёголева, О.Е. Филиппова,  
О.Е. Карякина, М.А. Кунавин

## ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА У МУЖЧИН СУБАРКТИЧЕСКОГО И СЕМИАРИДНОГО РЕГИОНОВ С ПОМОЩЬЮ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.28

УДК 612.019

Проведено исследование процессов фагоцитоза, дифференцировки лимфоцитов, лимфолиферации и апоптоза в периферической крови у мужчин 20-60 лет, проживающих в субарктическом и семиаридном регионах, с целью оценки иммунного статуса с помощью факторного анализа. Определено, что процессы пролиферации и апоптоза играют контролируемую роль, независимо от места проживания человека. Установлено, что активность фагоцитоза выше у людей, проживающих в семиаридных условиях. Активность процессов лимфолиферации и дифференцировки выше у лиц в субарктическом регионе. Выявлено, что формирование адаптивного иммунного ответа у мужчин субарктического региона сопровождается чрезмерным сокращением резервных возможностей иммунного гомеостаза в отличие от жителей семиаридного региона, у которых адаптивные реакции иммунной системы формируются с максимальным их сохранением.

**Ключевые слова:** иммунная система, факторный анализ, фагоцитоз, дифференцировка, лимфолиферация, субарктический регион, семиаридный регион.

To assess the immune status using factor analysis, the processes of phagocytosis, lymphocyte differentiation, lymphoproliferation, and apoptosis in the peripheral blood of males aged 20 to 60 who lived in semi-arid and subarctic regions were evaluated. It has been revealed that the processes of proliferation and apoptosis play a regulating role in immune response, regardless of the place of residence. The activity of lymphoproliferation and differentiation processes is higher in individuals in the subarctic region. It was found that the formation of an adaptive immune response in men of the subarctic region is accompanied by an excessive reduction in the reserve capacity of immune homeostasis, in contrast to the inhabitants of the semi-arid region, in whom the adaptive reactions of the immune system are formed with their maximum preservation.

**Keywords:** immune system, factor analysis, phagocytosis, apoptosis, lymphoproliferation, subarctic region, semi-arid region.

**Введение.** Проживание человека в условиях разного климатического,

ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова УрО РАН: **КАББАНИ Мохаммад Сохиб** – н.с.; ассистент кафедры Северного (Арктического) федеральн. ун-та (САФУ) им. М.В. Ломоносова, [sohibmsk@hotmail.com](mailto:sohibmsk@hotmail.com), ORCID: 0000-0002-2330-7123, **ЩЁГОЛЕВА Любовь Станиславовна** – д.б.н., проф., зав. лаб., ORCID: 0000-0003-4900-4021, **ФИЛИППОВА Оксана Евгеньевна** – к.б.н., с.н.с., ORCID: 0000-0001-6117-0562. САФУ им. М. В. Ломоносова: **КАРЯКИНА Ольга Евгеньевна** – к.б.н., ORCID: 0000-0003-0781-0164, **КУНАВИН Михаил Алексеевич** – к.б.н., ORCID: 0000-0001-7948-1043.

экологического и техногенного воздействия может привести к адаптационным функциональным и систематическим изменениям, в том числе иммунной системы, что в свою очередь вызывает истощение резервных возможностей организма, способствующее развитию хронической патологии, имеющей региональный характер [1, 6].

Субарктический и семиаридный регионы отличаются, в первую очередь, температурой воздуха, дневным и солнечным освещением, УФ-индексом и индексом качества воздуха, причем в субарктическом регионе температура в среднем ниже на 16 °С, чем в семиаридном регионе, а средних солнечных часов в семиаридном регионе на 3 ч

больше, чем в субарктическом регионе. УФ-индекс в семиаридном регионе в 2,5 раза в среднем выше. Индекс качества воздуха в субарктическом регионе (23) ниже, т.е. лучше, чем в семиаридном регионе (41), причем концентрация загрязняющих веществ, особенно твёрдых частиц (2,5 мкм и 10 мкм), в среднем в 25 раз выше в семиаридном регионе по сравнению с субарктическим [9, 12].

Оценка функций иммунной системы человека опирается на усовершенствование новых методов и важна для определения внутреннего взаимоотношения иммунологических параметров и механизмов их функционирования [11]. В настоящее время количествен-

ное определение иммунокомпетентных клеток, в том числе цитотоксических, Т-хелперных, В- лимфоцитов и естественных киллеров, микроскопическим или проточным цитофлуориметрическим методом дает хорошее представление о состоянии иммунного гомеостаза организма, нормальных диапазонах содержания клеток, а также считается важным показателем в норме и при патологии [2, 3]

Количество иммунных параметров и методов их определения расширяется год за годом, что осложняет процесс обоснования полученных результатов, механизмов воздействия в норме и при патологии, прогнозирования возможности развития экологически зависимых заболеваний, так как эти параметры часто вовлечены в сложные изменчивые иммунологические механизмы [5, 13]. Особенностью факторного анализа является то, что факторные нагрузки для каждой переменной внутри компонентов можно интерпретировать как меры корреляции между наблюдаемой переменной и лежащим в основе ненаблюдаемым компонентом. В иммунологических исследованиях факторный анализ может применяться для извлечения информации не только для изучения роли каждого параметра, но и роли основного механизма [5]. Поэтому комплексное изучение этих параметров является необходимым, чтобы построить общую картину, отражающую особенность иммунного статуса.

**Целью** нашей работы является оценка иммунного статуса с помощью факторного анализа у мужчин 20-60 лет, проживающих в субарктическом и семиаридном регионах.

**Материалы и методы исследования.** Обследованы 164 чел. в возрасте 20-60 лет, мужчины и женщины. В одной статье представить весь материал не представляется возможным, поэтому в данной работе ограничились сравнением двух групп одного пола и возраста, проживающих в кардинально разных климатогеографических регионах. Представлен анализ результатов обследования 63 мужчин в возрасте от 20-60 лет - 33 чел., проживающих в субарктическом регионе (г. Архангельск, Архангельская область РФ), и 30 чел., проживающих в семиаридном регионе (г. Алеппо, Сирия). Участие в обследовании было на добровольной основе, на момент забора венозной крови у обследуемых не было ни острых, ни хронических заболеваний, по заключению врача местной поликлиники. Первичный анализ

периферической венозной крови на иммунный статус жителей г. Алеппо (Сирия) проведен на месте в лаборатории биохимии Университета Алеппо. В периферической крови определено количество лейкоцитов в камере Горяева, лейкоцитарная формула в окрашенном мазке крови по Романовскому-Гимзе, а лимфоцитарная субпопуляция (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>) определена методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» с применением пероксидазного конъюгата и окрашиванием раствором хромогена для анализа в иммерсионной микроскопии. Определенные показатели условно разделены на разные этапы иммунного ответа: 1) фагоцитоз (нейтрофилы, моноциты и эозинофилы), 2) врожденная клеточная реакция (естественные киллеры CD16), 3) пролиферация (CD10 и CD71), 4) дифференцировка (CD5 и CD3), 5) адаптивная клеточная реакция (CD4, CD8 и HLA-DR), 6) гуморальная реакция (CD20 и HLA-DR), 7) апоптоз (CD95).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 20.0 для Windows. Значимое количество факторных совокупностей для фактор-

ного анализа определяли с помощью статистического критерия Кайзера-Майера-Олкина (КМО). Приемлемость факторного анализа определяли критерием Бартлетта. Выделение факторов выполняли методом главных компонент. С целью максимизации коэффициентов корреляции в факторных совокупностях проводили вращение факторных нагрузок методом «Вари-макс». Для выявления вклада каждого этапа иммунной реакции в формировании иммунного ответа рассчитали весовое значение иммунологических показателей этапов с помощью коэффициента значения показателя ( $K_n$ ), процента собственной дисперсии ( $\sigma_n$ ) и суммарного процента дисперсии ( $\sigma$ ), полученных по результатам факторного анализа, с использованием следующей формулы [4, 7]:

$$\omega = \frac{X \sum_{n=1}^n \sigma_n K_n}{\sigma}$$

где  $\omega$  - весовое значение показателя, X- концентрация показателя.

Процент вклада этапа равен: суммарное весовое значение всех показателей этапа умножено на 100 и разделено на суммарное весовое значение всех этапов.

Оценка достоверности различий для парных независимых выборок между группами проводилась с использованием критерия Манна-Уитни,

Таблица 1

**Приемлемость и адекватность данных для проведения факторного анализа у мужчин 20-60 лет, проживающих в субарктическом и семиаридном регионах**

		Субарктический	Семиаридный
Критерий Кайзера-Майера-Олкина (КМО)		<b>0,744</b>	<b>0,659</b>
Критерий сферичности Бартлетта	$\chi^2$	340,522	256,782
	df	78	78
	P	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>

Таблица 2

**Объясненная совокупная дисперсия показателей иммунологического статуса мужчин 20-60 лет, проживающих в различных климатогеографических регионах**

Регион проживания	Фактор	Собственное значение	% дисперсии	Суммарный %
Субарктический	1	5,58	<b>42,93</b>	42,93
	2	2,96	22,74	65,67
	3	1,26	9,66	<b>75,32</b>
Семиаридный	1	5,11	<b>39,32</b>	39,32
	2	1,94	14,93	54,25
	3	1,62	12,48	66,73
	4	1,48	11,38	<b>78,11</b>

Таблица 3

Структура факторных переменных и коэффициентные значения показателей иммунологического статуса у мужчин 20-60 лет, проживающих в семиаридном (1) и субарктическом (2) регионах

Показатель	Регион	Повернутая матрица компонентов				Коэффициент значений переменных			
		Фактор				Фактор			
		1	2	3	4	1	2	3	4
CD20 <sup>+</sup>	1	<b>0,94</b>	0,18	-0,03	0,02	0,367	-0,035	-0,085	-0,09
	2	<b>0,93</b>	0,09	0,14		0,233	-0,004	-0,092	
CD71 <sup>+</sup>	1	<b>0,91</b>	0,12	0,26	0,01	0,347	-0,090	0,071	-0,106
	2	<b>0,93</b>	0,04	0,19		0,221	-0,026	-0,046	
CD95 <sup>+</sup>	1	<b>0,86</b>	0,11	0,08	0,24	0,319	-0,097	-0,039	0,051
	2	<b>0,91</b>	0,10	0,22		0,212	-0,01	-0,033	
CD3 <sup>+</sup>	1	-0,01	<b>0,90</b>	0,08	-0,02	-0,123	0,425	-0,054	-0,122
	2	0,26	0,33	0,54		-0,037	0,041	0,289	
CD8 <sup>+</sup>	1	0,16	<b>0,87</b>	0,21	0,20	-0,072	0,349	-0,011	-0,017
	2	-0,04	<b>0,92</b>	0,21		-0,069	0,286	0,044	
CD4 <sup>+</sup>	1	0,32	<b>0,85</b>	0,22	0,22	-0,006	0,315	-0,015	-0,014
	2	0,05	<b>0,90</b>	0,02		-0,006	0,298	-0,104	
CD16 <sup>+</sup>	1	0,53	0,58	0,03	0,28	0,120	0,173	-0,099	0,052
	2	<b>0,88</b>	0,06	0,29		0,189	-0,031	0,031	
CD10 <sup>+</sup>	1	0,05	0,07	<b>0,89</b>	0,19	-0,055	-0,090	0,427	0,027
	2	0,20	<b>0,90</b>	0,05		0,028	0,290	-0,106	
CD5 <sup>+</sup>	1	-0,03	0,16	<b>0,89</b>	0,01	-0,081	-0,016	0,433	-0,083
	2	0,07	<b>0,82</b>	0,16		-0,026	0,255	-0,001	
HLA-DR <sup>+</sup>	1	0,28	0,18	<b>0,69</b>	0,04	0,054	-0,032	0,312	-0,078
	2	<b>0,94</b>	0,08	0,08		0,246	0,000	-0,134	
Эозинофилы	1	0,02	0,21	0,03	<b>0,89</b>	-0,101	-0,009	-0,083	0,506
	2	0,03	0,02	<b>0,86</b>		-0,156	-0,094	0,593	
Моноциты	1	0,26	0,05	0,29	<b>0,79</b>	0,018	-0,133	0,062	0,421
	2	0,44	0,12	0,55		0,014	-0,034	0,291	
Нейтрофилы	1	0,04	0,07	0,00	0,58	-0,042	-0,042	-0,058	0,336
	2	0,19	0,08	0,57		-0,058	-0,044	0,354	

При определении наиболее значимых факторов методом главных компонент было выделено 3 фактора в субарктическом регионе и 4 в семиаридном (табл. 2), эти факторы описывают 75,32% и 78,11% дисперсии параметров иммунологического статуса соответственно у мужчин, проживающих в этих регионах.

При определении показателей, входящих в состав каждого фактора (табл. 3), выявлено, что у мужчин в субарктическом климатическом регионе наибольшие нагрузки в составе первого фактора приходятся на показатели, отражающие активность гуморальной иммунной реакции (активированные лимфоциты (HLA-DR<sup>+</sup>) и В-лимфоциты (CD20<sup>+</sup>)), пролиферации и митоза лимфоцитов за счет повышения экспрессии рецепторов к трансферрину (CD71<sup>+</sup>), апоптоза лимфоцитов вследствие экспрессии маркера (CD95<sup>+</sup>), и врожденной иммунной реакции (естественные киллеры (CD16<sup>+</sup>)). В состав 2-го фактора входят показатели, отражающие активность клеточной иммунной реакции (цитотоксические Т-лимфоциты (CD8<sup>+</sup>), Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>)), пролиферации лимфоцитов за счет экспрессии маркера предшественников лимфоцитов (CD10<sup>+</sup>) и дифференцировки общих Т- и В-1 лимфоцитов (CD5<sup>+</sup>). А в состав 3-го фактора входят клетки, отражающие уровень фагоцитоза (эозинофилы и по меньшей степени нейтрофилы, моноциты) и созревания лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>).

Анализ показал, что у мужчин в семиаридном климатическом регионе наибольшие нагрузки в составе первого фактора приходятся на показатели гуморальной иммунной реакции, в основном В-лимфоциты (CD20<sup>+</sup>), процесса лимфопролиферации за счет рецептора трансферрина (CD71<sup>+</sup>) и процесса апоптоза (CD95<sup>+</sup>). В состав 2-го фактора входят маркеры, отражающие уровень дифференцировки и созревания, в основном CD3<sup>+</sup>, клеточной иммунной реакции (CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>) и в меньшей степени врожденной кле-



Процентный вклад этапов иммунного ответа у мужчин 20-60 лет, проживающих в субарктическом и семиаридном регионах

точной иммунной реакции (CD16<sup>+</sup>). В состав 3-го фактора входят маркеры, отражающие уровень лимфопрлиферации, в основном (CD10<sup>+</sup>), дифференцировки и созревания за счет CD5<sup>+</sup>, и уровень активации иммунной реакции (HLA-DR<sup>+</sup>). А в состав 4-го фактора входят показатели фагоцитоза, в основном эозинофилы, моноциты и в меньшей степени нейтрофилы.

При определении процентного вклада разных этапов иммунного ответа с помощью коэффициентов оценки переменных выявлено (рисунок) существенное различие на этапах фагоцитоза, дифференцировки, клеточной реакции и апоптоза ( $p < 0,01$ ), причем при субарктических условиях вклад фагоцитоза, а также апоптоза в формирование иммунного ответа практически в 6,0 раза и 1,3 раза, соответственно, ниже, чем у мужчин семиаридного региона, что, возможно, объяснимо снижением температуры воздуха и УФ-индекса [8,10]. Вклад процессов дифференцировки в 22,0 и клеточной приобретенной реакции в 1,3 раза превышает их вклад у мужчин семиаридного региона. Таким образом, можно полагать, что холодная погода, фотопериодика и дефицит УФ-излучения способствуют повышению активности дифференцировки Т-лимфоцитов, которая в свою очередь усилит клеточную приобретенную реакцию. Вклад процесса лимфопрлиферации у мужчин субарктического региона в 1,6 раза превышает вклад процесса апоптоза, в отличие от мужчин семиаридного региона, у которых практически оба вклада одинаковые, что отражает отличительные особенности функционирования иммунной системы в зависимости от места проживания человека и может способствовать развитию вторичных экологически зависимых иммунных дисбалансов, проявляю-

щихся в том числе аутоиммунными заболеваниями, онкопатологией и др.

Кроме того, определение процентного вклада разных этапов иммунного ответа поможет в оценке иммунного статуса населения, а также будет полезным для прогнозирования возможных отклонений, проявляющихся развитием возможных патологий, которые могут появиться в будущем. В дополнение к вышесказанному мы предполагаем, что линия, представленная на рисунке, должна иметь эталонную форму, которую следует определять для оптимальной оценки и интерпретации иммунного статуса населения.

*Работа выполнена в лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УРО РАН в рамках Госзадания № 122011700267-5 «Физиологическая значимость особенностей иммунного гомеостаза, функциональной и рецепторной активности иммунокомпетентных клеток у людей в экстремальных меняющихся условиях среды с учетом профессионального статуса и социально-значимых заболеваний у жителей Приарктического региона».*

## Литература

1. Гудков А.Б., Попова О.Н., Лукманова Н.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера: обзор литературы // Экология человека. 2012. Т. 19, №1. С. 12-17. doi: 10.17816/humeco17513
2. Gudkov A.B., Popova O.N., Lukmanova N.B. Ecological-physiological characteristic of northern climatic factors literature review // Human Ecology. 2012. Vol. 19, N. 1. P. 12-17.
3. Основные и малые субпопуляции лимфоцитов крови и цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Жирков А.А., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф. [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, №1. С. 111-122. doi: 10.15789/2220-7619-MAM-1255

Zhirkov A.A., Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F., et al. Major and minor lymphocytes subpopulations in peripheral blood and cerebrospinal fluid of children with meningitis // Russian Journal of Infection and Immunity. 2021. Vol. 11, N. 1. P. 111-122.

3. Хайдуков С.В., Байдун Л.В. Современные подходы к оценке клеточной составляющей иммунного статуса // Медицинский алфавит. 2015. Т. 2, №8. С. 44-51.

Khaidukov S.V., Baidun L.V. Modern approaches to assessing the cellular component of the immune status // Medical alphabet. 2015. Vol. 2, No. 8. P. 44-51.

4. De Vito R. et al. Multi-study factor analysis // Biometrics. 2019. Т. 75, № 1. P. 337-346. DOI: 10.1111/biom.12974

5. Genser, Bernd, et al. "A guide to modern statistical analysis of immunological data // BMC immunology. 2007. Т. 8, №1. P. 1-15. https://doi.org/10.1186/1471-2172-8-27

6. Lucas, R.M., et al. Human health in relation to exposure to solar ultraviolet radiation under changing stratospheric ozone and climate // Photochemical & Photobiological Sciences. 2019. Т.18, №3. P. 641-680. DOI: 10.1039/c8pp90060d

7. Maqbool S., Zameer M.N. Corporate social responsibility and financial performance: An empirical analysis of Indian banks // Future Business Journal. 2018. Т. 4, № 1. P. 84-93.

8. Mikerov A.N. et al. Impact of ozone exposure on the phagocytic activity of human surfactant protein A (SP-A) and SP-A variants // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2008. 294. № 1. P. 121-30.

9. Plume Labs. URL: <https://air.plumelabs.com/> (accessed 19 October 2022)

10. Polezhaeva T. et al. Effect of In Vitro Cold Exposure on Phagocytic Activity of Human Peripheral Blood Neutrophils // Bulletin of Experimental Biology & Medicine. 2015. Т. 159, № 1. P. 142-5. https://doi.org/10.1007/s10517-015-2910-0

11. van Wijk F. et al. Immune monitoring and treatment in immune-mediated inflammatory diseases // Nature Communications. 2022. Т. 13, № 1. article №. 3245. https://doi.org/10.1038/s41467-022-30891-7

12. Weather Atlas. URL: <https://www.weather-atlas.com/> (accessed 19 October 2022)

13. Wilson, Christopher M., et al. Challenges and opportunities in the statistical analysis of multiplex immunofluorescence data // Cancers. 2021. -Т. 13, № 12. article №. 3031. DOI: 10.3390/cancers13123031

Е.З. Засимова, А.С. Гольдерова, Е.Д. Охлопкова,  
Е.П. Кудрин, А. И. Югова, Н.А. Дмитриев

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КРОВИ СТУДЕНТОВ - МАСРЕСТЛЕРОВ В ТРЕНИРОВОЧНЫЙ ПЕРИОД

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.29

УДК 616-092.11; 796.071

Проведена оценка биохимических параметров крови у студентов-масрестлеров в тренировочный период. В обследовании приняли участие студенты СВФУ им. М.К. Аммосова коренной национальности Республики Саха (Якутия), из них 17 спортсменов-масрестлеров. Проведено исследование биохимических показателей крови аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы (КФК), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы, глюкозы, общего холестерина, холестерина ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина энзиматическим методом. Определены расчетные показатели: коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ), индекс повреждения мышечной ткани (КФК/АСТ) и коэффициент атерогенности (Ка). По результатам исследования выявлены превышение нормальных показателей КФК, ЩФ и индекса повреждения мышц (КФК/АСТ) более 10 у. е.

**Ключевые слова:** масрестлеры, биохимические параметры, КФК, АСТ, АЛТ.

Biochemical parameters of blood in the mass-wrestlers during the training period were estimated. The survey was conducted among students of M.K. Ammosov Northeastern Federal University of the Republic of Sakha (Yakutia), including 17 athletes – wrestlers. The biochemical parameters of blood aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase (GGT), glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, triglycerides, uric acid, urea, creatinine, total protein, albumin by enzymatic method were estimated. The calculated indicators of the de Ritis coefficient (AST/ALT), the index of muscle tissue damage (CPK/AST) and the atherogenicity coefficient were determined. According to the results of the study, the excess of normal indicators of CPK, SCHF and the muscle damage index (CPK/AST) of more than 10 units was revealed.

**Keywords:** mass wrestlers, biochemical parameters, CPK, AST, ALT.

**Введение.** Возможность точной количественной оценки физиологического воздействия тренировки на организм человека имеет решающее значение для понимания потребностей в восстановлении и для обеспечения адекватного отдыха перед повторной тренировкой. Использование биомаркеров может улучшить способность тренеров оценивать период восстановления после тренировки и устанавливать интенсивность последующих тренировок наиболее эффективным способом [9]. Исследование влияния физических нагрузок на активность внутриклеточных ферментативных профилей, специфичных

для определенных тканей и органов, дает дополнительную информацию не только о состоянии мышц, но и о биохимической адаптации к тренировочному процессу спортсменов [5]. Анализируя динамику ферментов под влиянием физических нагрузок, можно варьировать упражнения различного характера и интенсивности таким образом, чтобы не вызывать деструктивные изменения в системах организма [5]. В мас-рестлинге для развития силы и мышечной выносливости рук спортсмены, как правило, выполняют упражнения на большое количество повторений, при этом часто используют метод «до отказа». Однако неумелое использование данного метода приводит к чрезмерному локальному закислению мышц рук, что в итоге негативно сказывается на развитии силы и мышечной выносливости рук [2].

**Цель** исследования: оценка биохимических параметров крови студентов-масрестлеров в тренировочный период.

**Материалы и методы.** В обследовании на основе информированного добровольного согласия приняли участие 28 юношей-студентов СВФУ им. М.К. Аммосова коренной национальности Республики Саха (Якутия), средний возраст  $21,06 \pm 1,63$  года, из них 17 спортсменов (вид спорта «Мас-

рестлинг»), 11 студентов, не являющихся спортсменами, посещающих занятия по физкультуре два раза в неделю (контрольная группа). Исследование проводилось в полном соответствии с этическими рекомендациями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследования биохимических показателей крови проводились в лаборатории ФГБНУ «ЯНЦ КМП» в условиях постоянного контроля качества. Забор крови для исследования проводили в утренние часы натощак из локтевой вены. Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), уровней глюкозы, общего холестерина, холестерина ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина проводили энзиматическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Labio200» фирмы «Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics» (Китай) с использованием реактивов «Analyticon» (Германия). Определялись расчетные показатели: коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ), индекс повреждения мышечной ткани (КФК/АСТ) и коэффициент атерогенности.

**ЗАСИМОВА Екатерина Захаровна** – врач ЛФК и СМ, нач. отдела спортивно-оздоровительного комплекса ИФКиС СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, ekazas15@yandex.ru; **ГОЛЬДЕРОВА Айталиа Семеновна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, foto68@mail.ru; **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., с.н.с. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», elena\_ohlopkova@mail.ru; **КУДРИН Егор Петрович** – к.п.н., и.о. зав. кафедрой, доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, kudriner@mail.ru; **ЮГОВА Арина Ильинична** – ст. преподаватель ИФКиС СВФУ им. М.К. Аммосова, agina-yugova@mail.ru; **ДМИТРИЕВ Николай Александрович** – ст. преподаватель ИФКиС СВФУ им. М.К. Аммосова, dmitrievsvfu@mail.ru.



Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета программы IBM SPSS Statistics 23.0. Данные дескриптивного анализа представлены в таблице в виде Me (медиана), Q1 и Q3 (квартили 25 и 75%). При сравнении количественных показателей групп значимость различий при ненормальном распределении оценивали с помощью критерия U Манна-Уитни. Корреляционный анализ данных проводили по методу Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при величинах достигнутого уровня значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Биохимические параметры крови обследованных студентов представлены в таблице.

При сравнительном анализе уровней биохимических показателей студентов-масрестлеров с контрольной группой выявлены значимые различия уровней АСТ ( $p < 0,01$ ), ЛДГ, КФК, ГГТ, ХС-ЛПВП и коэффициента де Ритиса ( $p < 0,05$ ). Биохимические параметры крови студентов-масрестлеров находятся в диапазоне нормальных значений, кроме уровней КФК и ЩФ. Средние значения КФК превышают физиологические нормы в обеих группах обследованных, но в группе

студентов-масрестлеров отмечается превышение более чем в 2,5 раза. Уровень ЩФ был высоким у половины студентов-масрестлеров, что отразилось на показателе среднего значения. ХС-ЛПОНП ниже диапазона нормы в обеих группах, ХС-ЛПВП – ниже нормы у контрольной группы и на нижней границе нормы у студентов-масрестлеров. Коэффициент атерогенности повышен в контрольной группе за счет снижения уровня ХС-ЛПВП.

АСТ – это характеристика термогенеза, АЛТ – глюконеогенеза, коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) – соотношение ката- и анаболических потоков метаболизма, ГГТ – индикатор тканевой подпитки, ЩФ – регулятор мембранных потоков и уровня фосфатного потенциала (запас макроэргов, мощность биоэнергетических процессов), ЛДГ – регулятор pH крови и окислительно-восстановительных процессов, КФК – фермент «стресса» [4].

Активность КФК является биохимическим маркером, регулярно анализируемым тренерами и исследователями спорта. Следует подчеркнуть, что не всегда активность этого фермента в крови спортсменов увеличивается сразу после физической нагрузки. Увеличение активности КФК часто

наблюдается во время восстановления [7]. Пик КФК достигается через 24 ч после окончания тренировки, и активность КФК может оставаться повышенной в течение 48-72 ч [6]. ЩФ регулирует содержание фосфатов в крови. Чем выше уровень ЩФ в крови, тем больше мощность биоэнергетических процессов и скорость трансмембранных потоков [4]. Активность ЩФ крови является хорошо известным диагностическим маркером минерализации и патологических нарушений в костях. Изменения активности ЩФ после нагрузки могут быть полезны для оценки ранних симптомов дефицита некоторых витаминов в рационе спортсменов [7]. Диас и др. [8] описали корреляцию между активностью ЩФ и ежедневным потреблением витамина B6 и ниацина.

При разной напряженности обменных процессов судить о преобладании ката- и анаболических путей метаболизма можно судить по коэффициенту де Ритиса (АСТ/АЛТ), адаптационный диапазон которого колеблется от 1,2 до 1,6, эталонное его значение равно 1,5. В нашем исследовании коэффициент де Ритиса был ниже диапазона нормы у контрольной группы студентов за счет высокого значения АЛТ по сравнению с АСТ, что свидетельствует о преобладании анаболических процессов. У студентов-масрестлеров данный показатель в диапазоне нормы.

В течение жизни АЛТ и АСТ находятся в реципрокных соотношениях. В процессе гипертрофии скелетной мускулатуры, при ожирении или во время беременности в данной паре преобладает активность АЛТ. И, наоборот, во время интенсивных мышечных нагрузок, голодания, лихорадки, при старении или на фоне кахексии доминирует активность другой трансминазы – АСТ [4]. При хронической физической нагрузке умеренной и субмаксимальной мощности наблюдается постепенное увеличение активности в крови ферментов: КК, ЛДГ, АСТ, АЛТ, содержания молочной кислоты. Корреляционный анализ показал, что индекс КФК/АСТ имеет сильную положительную связь с уровнем ЛДГ (0,657;  $p = 0,000$ ) и слабую – с АЛТ (0,432;  $p = 0,022$ ). Коэффициент де Ритиса имел сильную прямую корреляционную связь с ЛДГ (0,585;  $p = 0,001$ ) и КФК (0,502;  $p = 0,006$ ). Гиперферментемию можно рассматривать в качестве «функционально оптимальной» (адаптивной) реакции в ответ на изменение условий жизнедеятельности организма [1]. В зависимо-

**Биохимические параметры крови, Me (Q25; Q75)**

Показатель (референсные значения)	Студенты-масрестлеры (n=17)	Контрольная группа (n=11)	p
ЛДГ (225-450 Ед/л)	428,0 (372,504; 478,50)	364,00 (306,04; 417,0)	0,02
КФК (< 190 Ед/л)	285,0 (173,50; 700,50)	168,00 (93,0; 224,0)	0,02
ЩФ (< 258 Ед/л)	257,0 (201,5; 343,0)	225,0 (185,0; 268,0)	0,13
ТГ (0,5-1,7 ммоль/л)	0,65 (0,55; 1,04)	0,93 (0,51; 0,93)	0,40
ГГТ (11 – 50 Ед/л)	23,0 (18,50; 24,50)	26,0 (23,0; 33,0)	0,02
АЛТ (< 30 Ед/л)	24,0 (19,0; 26,0)	20,0 (14,0; 28,0)	0,43
АСТ (< 40 Ед/л)	31,0 (23,5; 40,0)	19,00 (18,00; 21,00)	0,01
Коэффициент де Ритиса, АСТ/АЛТ (норма 1,3 - 1,5)	1,29 (1,02; 1,82)	1,0 (0,69; 1,06)	0,02
Индекс, КФК/АСТ (у.е.)	14,28 (7,18; 18,52)	6,06 (4,89; 11,79)	0,07
Мочевая кислота (мужчины 268-488 мкмоль/л)	292,0 (254,50; 329,0)	258,0 (226,0; 319,0)	0,37
Мочевина (5–12,1 ммоль/л)	5,67 (5,07; 6,78)	5,14 (4,59; 6,19)	0,37
Креатинин (50–120 мкмоль/л)	105,0 (95,5; 108,5)	98,0 (92,0; 103,0)	0,20
Глюкоза (3,3–5,5 ммоль/л)	4,90 (4,80; 5,40)	5,0 (5,20; 5,50)	0,24
Общий белок (75–85 г/л)	75,40 (72,30; 77,65)	76,20 (72,30; 77,70)	0,78
Альбумин (38–42 г/л)	43,40 (42,85; 44,75)	44,70 (43,10; 46,30)	0,17
Холестерин, (3,6-6,5 ммоль/л)	3,97 (3,62; 4,32)	4,10 (3,66; 4,92)	0,48
ХС-ЛПВП, (0,78-2,2 ммоль/л)	0,89 (0,74; 1,12)	0,63 (0,53; 0,84)	0,01
ХС-ЛПНП, (1,68-4,53 ммоль/л)	2,59 (2,24; 3,12)	2,99 (2,53; 3,66)	0,28
ХС-ЛПОНП, (0,8-1,5 ммоль/л)	0,34 (0,25; 0,47)	0,42 (0,23; 0,73)	0,57
Ка (< 3)	3,0 (2,6; 3,35)	3,10 (2,70; 3,90)	0,458

сти от направленности тренировочных нагрузок выход фермента в кровь из клетки может быть обусловлен различными причинами, главными из которых являются механические повреждения мышц, индуцированные физической нагрузкой, и метаболический стресс, обусловленный образованием свободных радикалов в процессе тренировки. Существенное повышение активности ферментов на фоне отдыха после физической нагрузки выступает как маркер перетренированности [3].

**Заключение.** Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что для студентов-масрестлеров характерны высокие значения КФК и ЩФ. Повышение показателей КФК и индекса повреждения мышц (КФК/АСТ) более 10 у.е. у студентов-масрестлеров можно объяснить механическими повреждениями мышечных волокон при воздействии больших объемов тренировочной нагрузки. Высокие показатели ЩФ могут быть связаны с повышением мощности обменных процессов или дефицитом некоторых витаминов в рационе спортсменов. Контроль биохимических параметров крови спортсменов является важным маркером для выявления

текущего функционального состояния организма.

### Литература

1. Ермолаева Е.Н., Кривохижина Л.В. Индикаторы повреждения при физических нагрузках различной интенсивности // Фундаментальные исследования. 2015. №1. Ч.9. С. 1815-1821. EDN: UAHNAP
2. Ермолаева Е.Н. Indicators of damage during physical exertion of various intensity / E.N. Ermolaeva and L.V. Krivokhizhina // Fundamental research. -2015.- No.1 – 9. P. 1815-1821. EDN: UAHNAP
3. Захаров А.А. Развитие силы и мышечной выносливости рук: на примере масрестлинга (мас тардыыта). [Электронный ресурс]. Якутск: Издательский дом СВФУ, 2019. 1 электрон. опт. диск. С. 31–70.
4. Zakharov A.A. Development of strength and muscular endurance of the hands: on the example of mas-wrestling (mas tardyyt.) [Electronic resource]: monograph. – Yakutsk: NEFU Publishing House, 2019.– 1 electron. opt. disk. P. 31-70.
5. Раджабканиев Р.М. Биохимические маркеры адаптации высококвалифицированных спортсменов к различным физическим нагрузкам // Наука и спорт: современные тенденции. 2019. Т. 7, №2. С. 81–91. EDN: QXQXSA
6. Radjabkadiyev R.M. Biochemical markers of adaptation of highly qualified athletes to various physical activities // Science and sport: current trends. 2019. Vol. 7, No. 2. P. 81 – 91. EDN: QXQXSA

7. Фокина Е.Г., Рослый И.М. Энцимологическая часть биохимического паспорта человека // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. 2013. Т. 4, №24. С. 34–36. EDN: RZQMKT

Fokina E.G., Rosly I.M. The enzymological part of the human biochemical passport // Medical alphabet. Epidemiology and hygiene. – 2013.-Vol. 4, No. 24. P. 34-36. ED-: RZQMKT

8. Ширковец Е.А., Рыбина И.Л. Вариативность клинико-лабораторных маркеров адаптации организма спортсменов высокой квалификации к тренировочным нагрузкам // Вестник спортивной науки. 2018. № 2. С. 21–25.

Shirkovets, E.A., Rybina I.L. Variability of clinical and laboratory markers of adaptation of elite athletes to training loads // Bulletin of Sports Science. 2018. No.2. P. 21– 25.

9. Brancaccio P. Creatine kinase monitoring in sport medicine / P.Brancaccio, N.Maffulli, F.M. Limongelli // Br Med Bull. 2007. 81-82:209-30. DOI: 10.1093/bmb/ldm014

Chamera T. Post-effort changes in activity of traditional diagnostic enzymatic markers in football players' blood / Chamera T., Spieszny M., Klocek T. [et al.] // J. Med. Biochem.-2015.- 34, 179-190. doi: 10.2478 / jomb-2014-0035

10. Diaz E. Cell damage, antioxidant status, and cortisol levels related to nutrition in ski mountaineering during a two-day race // Diaz E, Ruiz F, Hoyos I, [et al.] // J. Sports Sci. Med. -2010.-9: 338-46. PMID: 24149705 PMID: PMC3761741

Exercise intensity and recovery / A.L. Besa, V.N. Oliveira, G. Agostini [et al.] // Journal of Strength and Conditioning. – 2016.-30(2): p. 311-319. DOI: 10.1519/JSC.0b013e31828f1ee9

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.30

УДК 616.314.21

Т.В. Алексеева, И.Д. Ушницкий, И.С. Пинелис,  
А.В. Юркевич, М.И. Соловьева

## СУЖЕНИЕ ВЕРХНЕГО ЗУБНОГО РЯДА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Представлены клинические случаи, связанные с сужениями верхнего зубного ряда у обследованных возрастных групп школьников Севера с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) при различных ее степенях тяжести, с учетом высоты свода твердого неба. Установлена тенденция повышения показателя распространенности аномалий формы фронтальной группы зубов и сужений зубного ряда верхней челюсти в зависимости от степени тяжести ДСТ у школьников.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, фенотипические признаки, верхний зубной ряд, аномалии формы зубов, диагностика.

Clinical cases associated with narrowing of the upper dentition in the examined age groups of schoolchildren of the North with connective tissue dysplasia (DST) at its various degrees of severity, taking into account the height of the firm palate arch, are presented. There is a tendency to increase the prevalence of anomalies of the shape of the frontal group of teeth and narrowing of the dentition of the upper jaw, depending on the severity of DST in schoolchildren.

**Keywords:** connective tissue dysplasia, phenotypic signs, upper dentition, anomalies of the shape of teeth, diagnostics.

**АЛЕКСЕЕВА Татьяна Васильевна** – зав. детским стоматологич. отд. Якутского специализирован. стоматологич. центра, tanina2708@gmail.com; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского института Северо-Восточн. федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова»; **ПИНЕЛИС Иосиф Семенович** – д.м.н., проф. Читинской ГМА, акад. РАЕН; **ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., проф., зав. ортопедич. стоматологии Дальневосточн. ГМУ; **СОЛОВЬЕВА Марианна Иннокентьевна** – к.б.н., доцент Ин-та естеств. наук СВФУ им. М.К. Аммосова.

**Введение.** Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) относится к врожденным патологиям, связанным с изменениями синтеза и сборки коллагена, эластина, приводящими к недостаточности их поперечной сшивки [4, 22]. При этом ДСТ проявляется в виде общих и местных фенотипических признаков, когда со стороны полости рта наиболее часто выявляются зубочелюстные аномалии, готическое небо, дисфункции ВНЧС, заболевания пародонта, множественный кариес и т.д. [1, 2, 10, 11, 15-17]. Определенная часть синдромных форм ДСТ могут привести к стойкому нарушению здоровья в детском возрасте, что имеет медико-социальную значимость [7, 9, 14, 18]. На сегодняшний день остаются нерешенными и широко изучаются вопросы диагностики, лечения, предупреждения и реабилитации пациентов с ДСТ [3, 6, 13, 21].

Необходимо отметить, что наиболее часто в структуре местных проявлений выявляются изменения зубного ряда верхней челюсти [5, 8, 12]. При этом указанные проявления часто сопровождаются в виде изменения функции речеобразования, дыхательной системы, развития ребенка, зубочелюстной системы. В связи с этим проводятся различные исследования, направленные на повышение качества и доступности лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ДСТ [19, 20].

**Цель исследования** - на основании полученных клинических и биометрических исследований представить клинические случаи с выраженными сужениями верхнего зубного ряда у детей и подростков при различных степенях тяжести ДСТ.

**Клинический пример лечения пациента с легкой степенью ДСТ.** Пациент А., 17 лет, обратился в ГАУ РС (Я) «Якутский специализированный стоматологический центр» по направлению врача-педиатра. Жалобы при обращении на наличие зубочелюстных аномалий, нарушений осанки. Основной диагноз: остеохондроз грудного отдела, сколиоз, плоскостопие.

В ходе клинического обследования врачом педиатром был поставлен диагноз: дисплазия соединительной ткани легкой степени. При стоматологическом обследовании пациента были диагностированы готическое небо (рис. 1, а), сужение верхней зубной дуги, тесное положение резцов верхней и нижней челюстей, тортоаномалия 11-го зуба и множественный кариес зубов.

Учитывая показатель высоты свода твердого неба (1,7 см), результат из-



**Рис. 1.** Пациент с сужением верхнего зубного ряда с легкой степенью тяжести ДСТ: а - выявленное готическое небо, б - на этапе корригирующей терапии брекет-системой на верхней челюсти, в - после ортодонтического лечения

мерения первого премоляра верхней челюсти (-2,53 мм), по первому моляру (-2,15) мм, результат измерения на нижней челюсти между премолярами (-2,22) мм, по первому моляру (-3,51 мм), было интерпретировано выраженное сужение верхней и нижней челюстей, характерное для легкой степени ДСТ.

Проведена установка брекет-системы с ежемесячной коррекцией, в ходе проведения лечения отмечается положительная динамика (рис. 1, б). В конце лечения определяется нормализация окклюзии, расширение верхней зубной дуги и положения 11-го зуба (рис. 1, в).

**Клинический случай лечения пациента со средней степенью ДСТ.** Пациент Б., 15 лет, обратился в ГАУ РС (Я) «Якутский специализированный стоматологический центр» по направлению врача-педиатра. Жалобы при обращении на наличие зубочелюстных аномалий, нарушение осанки, гиперрастяжимость кожи, эпикант, деформацию грудной клетки, приросшие мочки ушей. Основной диагноз: остеохондроз шейного отдела, вегетососуд-

дистая дистония, эпикантус, сколиоз, плоскостопие.

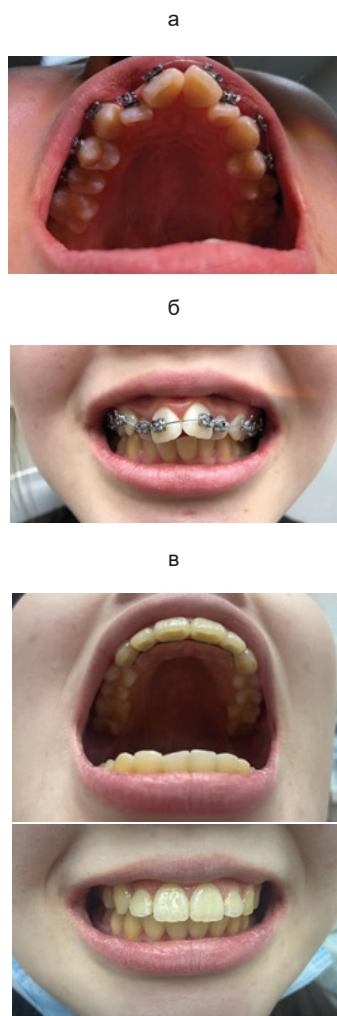
В ходе клинического обследования врачом педиатром был поставлен диагноз: дисплазия соединительной ткани средней степени. При стоматологическом обследовании пациента были диагностированы готическое небо, дистальная окклюзия, сагиттальная резцовая дизокклюзия, сужение и укорочение переднего отдела зубных дуг, тесное положение резцов верхней и нижней челюстей, макроденция, множественный кариес зубов, хронический катаральный гингивит и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава.

Учитывая показатель высоты свода твердого неба (2,1 см), результат измерения первого премоляра верхней челюсти (- 2,74 мм, по первому моляру (-2,55) мм, результат измерения на нижней челюсти между премолярами (-3,21) мм, по первому моляру (-6,21 мм), было интерпретировано выраженное сужение верхней и нижней челюстей, характерное для средней степени ДСТ.

Установлена брекет-система на верхнюю челюсть (рис. 2, а), с положительной динамикой на этапе лечения (рис. 2, б). В конце лечения определяется нормализация окклюзии, расширение верхней зубной дуги и положения резцов (рис. 2, в).

**Клинический случай лечения пациента с тяжелой степенью ДСТ.** Пациент В., 16 лет, обратился в ГАУ РС (Я) «Якутский специализированный стоматологический центр» по направлению врача ревматолога. Жалобы при обращении на наличие зубочелюстных аномалий, нарушение осанки, гиперрастяжимость кожи, деформация грудной клетки, гипермобильность суставов. Основной диагноз: остеохондроз шейного и грудного отделов, голубые склеры, седловидный нос, килевидная грудная клетка, вегетососудистая дистония, пролапс митрального клапана и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава.

В ходе клинического обследования врачом педиатром был поставлен диагноз: дисплазия соединительной ткани тяжелой степени. При стоматологическом обследовании пациента диагностированы готическое небо, мезиальная окклюзия, обратная резцовая окклюзия, сужение и укорочение переднего отдела зубных дуг, укорочение боковых отделов верхней зубной дуги, тесное положение нижних резцов, вестибулосупраположение верхних клыков, макроденция, множе-

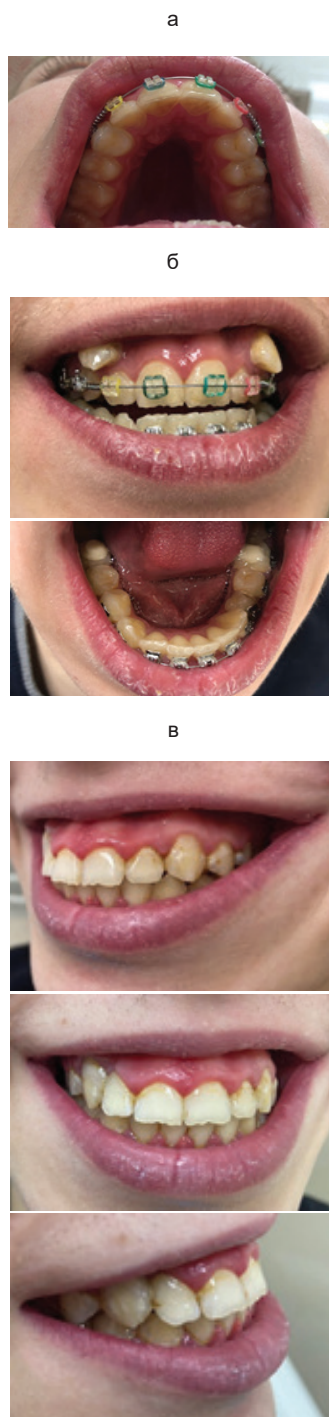


**Рис. 2.** Пациент с сужением верхнего зубного ряда со средней степенью тяжести ДСТ: а - выявленное готическое небо, б - а этапе корригирующей терапии брекет-системой на верхней челюсти, в - после ортодонтического лечения

ственный кариес зубов, хронический катаральный гингивит и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава.

Учитывая показатель высоты свода твердого неба (3,1 см), результат измерений первого премоляра верхней челюсти (-6,02 мм), по первому моляру (-6,54 мм), результат измерения на нижней челюсти между премолярами (-7,62 мм), по первому моляру (-8,82 мм), было интерпретировано выраженное сужение верхней и нижней челюстей, характерное для тяжелой степени ДСТ.

Проведена установка брекет-системы (рис. 3, а), в ходе проведения лечения отмечается положительная динамика (рис. 3, б). В конце лечения определяется нормализация окклюзии, расширение верхней зубной дуги и нормализация положения 1.3, 2.3 и фронтальных зубов (рис. 3, в).



**Рис. 3.** Пациент с сужением верхнего зубного ряда с тяжелой степенью тяжести ДСТ: а - выявленное готическое небо, б - а этапе корригирующей терапии брекет-системой на верхней челюсти, в - после ортодонтического лечения

**Обсуждение.** В ходе проведенного исследования были получены высокие показатели суммы ширины четырех верхних резцов, характеризующиеся как макродентия у обследованных детей и подростков с ДСТ, которая оказывает непосредственное влияние на деформацию зубного ряда верхней

челюсти. Так, сужения зубоальвеолярных дуг верхней челюсти при легкой степени ДСТ составляет  $19,32 \pm 1,47\%$ , средней –  $22,39 \pm 0,72$  и тяжелой –  $28,52 \pm 1,70\%$ , которые имеют достоверно значимые различия ( $p < 0,05$ ), а среднестатистический показатель находится на уровне  $23,41 \pm 0,54\%$ . Установлена определенная закономерность повышения частоты сужений верхнего зубного ряда в зависимости от степени тяжести ДСТ.

**Заключение.** Анализ данных клинических случаев позволяет определить наличие непосредственной взаимосвязи увеличения частоты изменений зубного ряда верхней челюсти в зависимости от тяжести ДСТ. Характерные местные проявления ДСТ у обследованных возрастных групп школьников Севера в виде макродентии резцов верхней челюсти являются специфическими региональными факторами риска формирования зубочелюстных аномалий. Установленные данные увеличения аномалий формы фронтальной группы зубов и сужений зубного ряда верхней челюсти в зависимости от степени тяжести ДСТ у школьников могут стать основой для совершенствования лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

## Литература

1. Анатомо-топографические особенности височно-нижнечелюстных суставов при различных типах нижнечелюстных дуг / Д.А. Доменюк, А.А. Коробкеев, С.В. Дмитриенко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т.14, №2. С.363-367.

Anatomic-topographic features of temporomandibular joints in different types of mandible arches / D.A. Domenyuk, A.A. Korobkeev, S.V. Dmitrenko [et al] // Medical Bulletin of the North Caucasus. 2019. Vol.14, №2. С. 363-367.

2. Блинов М.С., Бородулина И.И., Тегза Н.В. Признаки дисморфогенеза зубочелюстно-лицевой системы при недифференцированной дисплазии соединительной // Институт стоматологии. 2018. №3. С.94-96.

Blinov M.S., Borodulina I.I., Tegza N.V. Signs of dysmorphogenesis of the dentoalveolar-facial system in undifferentiated connective tissue dysplasia // Institute of Dentistry. 2018. №3. P.94–96.

3. Исследование структуры минерального компонента эмали зубов при дисплазии соединительной ткани методами денситометрии и атомно-силовой микроскопии в паннем постнатальном периоде отогенеза / В.Д. Вагнер, В.П. Конев, А.С. Коршунов [и др.] // Стоматология. 2020. Т.99, №6. С. 7-12.

Research of the mineral component of dental enamel structure in connective tissue dysplasia by densitometry and atomic force microscopy methods in the pancreatic postnatal period of otogenesis / V.D. Wagner, V.P. Konev, A.S. Korshunov // Dentistry. 2020. Vol.99, №6. С. 7-12.

4. Генетический скрининг в семье пациента с синдромом дисплазии соединительной тка-

ни и новым патогенным вариантом гена / А.Н. Мешков, Е.В. Калугина, А.В. Киселева [и др.] // Профилактическая медицина. 2020. Т.23, №2. С. 109-116.

Genetic screening in the family of a patient with connective tissue dysplasia syndrome and a new pathogenic gene variant / A.N. Meshkov, E.V. Kalugina, A.V. Kiseleva [et al.] // Preventive Medicine. 2020. Vol.23, №2. P. 109-116.

5. Григорович Э.Ш., Самохина В.И., Полякова Р.В. / Особенности стоматологического статуса взрослых и детей, ассоциированные с различными соматическими заболеваниями на фоне дисплазии соединительной ткани // Стоматология детского возраста и профилактика. 2018. Т.17, №2. С. 32-36.

Grigorovich E.Sh., Samokhina V.I., Polyakova R.V. Features of the dental status of adults and children associated with various somatic diseases on the background of connective tissue dysplasia. Pediatric dentistry and prevention. 2018. Vol.17, №2. P. 32-36.

6. Дисплазия соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога. Особенности диагностики и введения пациентов / О.Б. Борzych, М.М. Петрова, Е.И. Карпова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. 2022. Т.98, №1. С. 19-32.

Connective tissue dysplasia in the practice of the cosmetologist and dermatologist. Features of diagnosis and treatment of patients / O.B. Borzykh, M.M. Petrova, E.I. Karpova [et al.] // Bulletin of dermatology and venereology. 2022. Vol.98, №1. P. 19-32.

7. Друк И.В., Нечаева Г.И., Резиновская Т.Л. / Дефицит массы тела в группе пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани // Терапия. 2020. №6. С. 52-58.

Druk I.V., Nechaeva G.I., Rezinovskaya T.L. / Weight deficit in a group of young patients with connective tissue dysplasia // Therapeutics. 2020. №6. P. 52-58.

8. Исследование призматических оболочек органического матрикса эмали зубов человека методом атомно-силовой микроскопии в постнатальном периоде онтогенеза / В.Д. Вагнер, В.П. Конева, А.С. Коршунов [и др.] // Институт стоматологии. 2019. Т.84, №3. С. 94-95.

Atomic force microscopy study of prismatic layers of the organic matrix of human teeth enamel in the postnatal period of ontogenesis. V.D. Wagner, V.P. Koneva, A.S. Korshunov [et al.] // Institute of Dentistry. 2019; 84(3): 94-95. (In Russ.).

9. Кефалометрические особенности проявления дисплазии соединительной ткани у детей и подростков / Б.Н. Давыдов, Д.А. Домениук, С.В. Дмитриенко [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. 2020. Т.20, №3. С. 174-183.

Cephalometric features of the connective tissue dysplasia manifestation in children and adolescents / B.N. Davydov, D.A. Domenyuk, S.V. Dmitrienko [et al.] // Pediatric dentistry and prevention. 2020. Vol.20, №3. P. 174-183.

10. Клинико-лабораторная оценка и предиктивность развития воспалительного процесса в тканях пародонта у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Ю.А. Ипполитов, Т.В. Чубаров, О.Г. Шаршова [и др.] // Там же. 2021. Т.21, №3. С. 199-204.

Clinical and laboratory evaluation and predictability of inflammatory process development in periodontal tissues in children with undifferentiated connective tissue dysplasia / Yu.A. Ippolitov,

T.V. Chubarov, O.G. Sharshova [et al.] // Ibid. 2021. Vol.21, №3. – P. 199-204.

11. Клинико-функциональные подходы в разработке патогенетических схем комплексной терапии заболеваний пародонта у детей с сахарным диабетом I типа / Б.Н. Давыдов, Д.А. Домениук, Ф.В. Самедов [и др.] // Пародонтология. 2021. Т.26, №1. С. 9-19.

Clinical and functional approaches in the development of pathogenetic schemes for complex therapy of periodontal disease in children with type I diabetes mellitus. Davydov B.N., D.A. Domenyuk, F.V. Samedov [et al.] // Periodontology. 2021. Vol.26, №1. P. 9-19.

12. Комбинированное ортодонтно-хирургическое лечение взрослых пациентов с зубочелюстными аномалиями и деформациями зубных рядов / Н.В. Попова, О.И. Арсенина, П.И. Махортова [и др.] // Стоматология. 2020. Т.99, №2. С. 66-78.

Combined orthodontic-surgical treatment of adult patients with dental and maxillary anomalies and deformities of the dentition / N.V. Popova, O.I. Arsenina, P.I. Makhortova [et al.] // Dentistry. 2020. Vol.99, №2. P. 66-78.

13. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани и их проявления в полости рта у детей Северо-Востока России / Е.Ю. Никифорова, И.Д. Ушницкий, А.С. Черемкина [и др.] // Актуальные проблемы стоматологии Арктического региона, перспективы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний. Архангельск. 2015. С. 104-105.

Phenotypic signs of connective tissue dysplasia and their manifestations in the oral cavity of children in the North-East of Russia. / Nikiforova E. Yu, Ushnitsky I. D., Cheremkina A. S. [et al.] // Current problems of dentistry of the Arctic region, prospects for diagnosis, treatment and prevention of dental diseases. Arkhangelsk. 2015. P. 104-105.

14. Характеристика фенотипических признаков зубочелюстной системы при дисплазии соединительной ткани у детей школьного возраста Якутии / Е.Ю. Никифорова, И.Д. Ушницкий, А.С. Черемкина [и др.] // Актуальные проблемы стоматологии детского возраста: сб. научн. статей V региональн. научн.-практич. конф. с междунар. участием по детской стоматологии. Хабаровск. 2015. С.216-218.

Characteristic of phenotypic features of the dentition system in connective tissue dysplasia in school-age children of Yakutia / E.Yu. Nikiforova, I.D. Ushnitsky, A.S. Cheremkina [et al.] // Topical problems of childhood dentistry: a collection of scientific articles of the Vth regional scientific and practical conference with international participation in pedodontics. Khabarovsk, 2015. P. 216-218.

15. Особенности созревания минерального компонента эмали ретинированных зубов при дисплазии соединительной ткани / В. П. Конева, В. Д. Вагнер, А. С. Коршунов [и др.] // Институт стоматологии. 2019. №3. С. 102-103.

Features of maturation of the mineral component of retined tooth enamel in connective tissue dysplasia / V.P. Koneva, V.D. Wagner, A.S. Korshunov [et al.] // Institute of Dentistry. 2019. №3. P. 102-103.

16. Пат.177476 Российская Федерация. Устройство для измерения высоты свода твердого неба. Ушницкий И. Д., Никифорова Е. Ю., Аммосова А.М.; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный

федеральный университет имени М.К. Аммосова» заявл. 21.07.2017; опубл. 26.02.2018 Бюл. №6.

Patent 177476 of the Russian Federation. Device for measuring the height of hard palate vault / Ushnitsky I.D., Nikiforova E.Yu., Ammosova A.M.; the applicant and patent holder of «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov» applied 21.07.2017; published 26.02.2018 Bulletin №6.

17. Пат. 2672369 Российская Федерация. Способ определения высоты свода твердого неба у детей с дисплазией соединительной ткани. Ушницкий И.Д., Никифорова Е.Ю., Аммосова А.М.; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» заявл. 21.07.2017; опубл. 14.11.2018 Бюл. № 32.

Patent 2672369 of the Russian Federation. Method for determining the height of the hard palate vault in children with connective tissue dysplasia / Ushnitsky I.D., Nikiforova E.Yu., Ammosova A.M.; the applicant and patent holder of the «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov» applied 21.07.2017; published 14.11.2018 Bulletin № 32.

18. Роль оротата магния в лечении аритмического синдрома на фоне дисплазий соединительной ткани / Е.Н. Логинова, Ю.В. Москвина, Г.И. Нечаева [и др.] // Лечащий врач. 2018. №12. С.50-53.

The role of magnesium orotate in the treatment of arrhythmic syndrome with connective tissue dysplasia / E.N. Loginov, Yu.V. Moskvina, G.I. Nechaev [et al.] // Treating doctor. 2018. №12. P. 50-53.

19. Совершенствование стоматологической помощи детям и подросткам с дисплазией соединительной ткани, проживающих в условиях Республики Саха (Якутия): методич. рекомендации. / Никифорова Е.Ю., Ушницкий И.Д., Аммосова А.М. и др. Якутск: Издательский дом СВФУ, 2019. 24 с.

Improvement of dental care for children and adolescents with connective tissue dysplasia living in the conditions of the Republic of Sakha (Yakutia) / Nikiforova E.Yu., Ushnitsky I.D., Ammosova A.M. at all. // Methodological recommendations. Yakutsk: NEFU Publishing House, 2019. 24 p.

20. Ушницкий И.Д., Алексеева Т.В., Никифорова Е.Ю. Совершенствование медико-социальной реабилитации зубочелюстных аномалий у детей и подростков при различных степенях тяжести дисплазии соединительной ткани: методич. рекомендации. – Якутск: Издательский дом СВФУ, 2023. 36 с.

Ushnitskiy I.D., Alekseeva T.V., Nikiforova E.Yu. Improvement of medical and social rehabilitation of dentoalveolar anomalies in children and adolescents with different degrees of connective tissue dysplasia severity: Guidelines. - Yakutsk: Publishing house of NEFU, 2023. 36 p.

21. Avanisyan V. Morphology of facial skeleton in children with undifferentiated connective tissue dysplasia. V. Avanisyan, G. Al-Harazi, Yu. Harutyunyan. Archiv EuroMedica. 2020; 10(3): 130-141.

22. Classical Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial events: A new report on a French family with a COL1A1 p.(Arg312Cys) variant. S. Adham, S. Dupuis-Girod, E. Charpentier. Clin Genet. 2020; 97(2): 357-361. doi: 10.1111/cge.13643 29.

А.А. Шевченко, Е.А. Кашкаров, Н.Г. Жила

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО СТЕРНОМЕДИАСТИНИТА

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.31

УДК 617.541.1-06:616.9-085.835.14

Описано клиническое наблюдение послеоперационного стерномедиастинита. Освещена методика применения вакуумной терапии в лечении гнойных ран. При условии тяжелой сопутствующей патологии авторами описана возможность применения вакуумной терапии без выполнения завершающей реконструктивной операции.

**Ключевые слова:** стерномедиастинит, вакуумная терапия, торакальная хирургия, кардиохирургия.

The article presents observation of a clinical case of postoperative sternomediastinitis. The technique of using vacuum therapy in the treatment of purulent wounds is highlighted. The authors described the possibility of using vacuum therapy without performing the final reconstructive operation in a patient with severe concomitant pathology.

**Keywords:** sternomediastinitis, vacuum therapy, thoracic surgery, cardiac surgery.

В связи с бурным развитием кардиохирургии в конце 20 века значительно возрастает число исследований, посвященных послеоперационному стерномедиастиниту [1]. Кардиохирургические пациенты на современном этапе - это люди старческого возраста, которые имеют значительный коморбидный фон, определяющий большое количество факторов риска осложненного заживления тканей в зоне оперативного доступа [9]. Постстернотомический медиастинит усугубляет клиническое состояние пациента и увеличивает продолжительность лечения [8], а длительное дорогостоящее лечение послеоперационных осложнений кардиохирургических вмешательств заставляет задуматься об экономической составляющей [10]. Стоимость лечения глубокой послеоперационной инфекции грудины чрезмерно высока, удваивает стоимость лечения кардиохирургических пациентов [10], достигает 500000 долларов в специализированных центрах США [11], что даже при частоте инфекции менее 1% составляет довольно внушительные затраты для любого государства.

На современном этапе наиболее часто проводится двухэтапное лечение стерномедиастинита [4, 5], включающее раннюю первичную хирургическую обработку раны [15], процесс

подготовки раны к реконструкции, который проводится чаще всего с использованием вакуумной терапии [7], и выполнение реконструктивных операций с сохранением ткани грудины [14] либо полным ее удалением [12]. Этапность лечения обусловлена тяжестью состояния больного, выраженностью сопутствующей патологии [3] и, несомненно, бактериальным обсеменением раны. При этом завершающая реконструктивная операция, чаще всего заключающаяся в экстирпации грудины, пластике дефекта передней грудной стенки, достаточно травматичная и длительна по времени проведения [5].

Широкое использование вакуумной системы терапии в межэтапный период приводит к снижению частоты необходимости выполнения завершающей реконструктивной операции (25% против 42,8%) и меньшему количеству послеоперационных осложнений после окончательной реконструкции грудной стенки (7,1% против 28,6%) [13].

Имеются наблюдения, когда вакуумной терапии было достаточно в терапии послеоперационной инфекции грудины без дальнейшей реконструктивной операции, но при этом увеличивалась длительность лечения [6].

Вакуумная терапия является инновационным методом лечения ран различной этиологии, ускоряющим течение раневого процесса. Для наложения вакуумной повязки чаще всего используются гидрофильная полиуретановая губка, герметизирующее пленочное покрытие, дренажная трубка и источник вакуума с емкостью для сбора жидкости. Аппараты для вакуумной терапии способны создавать и поддер-

живать длительное время отрицательное давление в ране в постоянном или прерывистом режиме с давлением в диапазоне от 50 до 200 мм рт. ст., оптимальным считается уровень отрицательного давления в ране 125 мм рт. ст. [2].

Ниже приведен клинический пример лечения послеоперационного стерномедиастинита вакуумной терапией без реконструктивной операции у пациентки с тяжелым фоном сопутствующей патологии.

Пациентка К., 68 лет, поступила в хирургическое торакальное отделение КГБУЗ ККБ №1 МЗ Хабаровского края 11.10.2021 г. Из анамнеза установлено, что 12.08.2021 больной выполнено симультанное оперативное вмешательство трансстернальным, лапаротомным доступом: пластика трикуспидального клапана, тромбэктомия из нижней полой вены, нефрэктомия справа по поводу рака правой почки, опухолевого тромба в правой почечной и нижней полой вене, рецидивирующего почечного кровотечения, приобретенного порока трикуспидального клапана. Кроме этого, у пациентки имели место ИБС: стенокардия напряжения ФК II; постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда нижней стенки VI.21); стенозирующий атеросклероз коронарных артерий: диффузное поражение передней нисходящей и огибающей артерии со стенозом до 50%; окклюзия мелкой правой коронарной артерии КАГ (05.08.21); пароксизмальная форма трепетания предсердий вне пароксизма; риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS-VASc – 6 баллов; риск кровотечения по шкале HAS-BLED 2 балла; ЭИТ №1 360 Дж

**ШЕВЧЕНКО Александр Александрович** – к.м.н., доцент ДВГМУ, торакальный хирург КГБУЗ ККБ №1 МЗ Хабаровского края, aleshev2@yandex.ru; **КАШКАРОВ Евгений Александрович** – зав. отделением, врач КГБУЗ ККБ №1 МЗ Хабаровского края; **ЖИЛА Николай Григорьевич** – д.м.н., проф. СПбГПМУ, nzhila@list.ru.

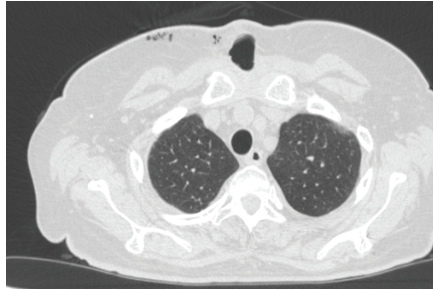
20.08.21; гипертоническая болезнь III стадии; АГ 1 степени, риск IV; ХСН 2А ФК II по NYHA; ХБП 3Б; сахарный диабет 2 типа; диабетическая макро-микроангиопатия; анемия смешанного генеза; интраоперационно при кардиохирургической операции у пациентки кровопотеря до 4000 мл, что потребовало проведения искусственного кровообращения, гемотрансфузии; в раннем послеоперационном периоде дыхательная и церебральная недостаточность, острое почечное повреждение, метаболические расстройства, гипергликемия; нарушение ритма сердца. Проводились продленная искусственная вентиляция легких, сеансы заместительной почечной терапии, переливание трансфузионных сред, 20.08.2021 ритм восстановлен электроимпульсной терапией. Пациентка выписана 31.08.2021.

Через 20 дней после выписки проявился инфильтрат тканей в нижнем углу послеоперационного рубца, позже появилось отделяемое, общим хирургом направлена в приемный покой ККБ №1. 8.10.2021 осмотрена торакальным хирургом, рекомендована госпитализация, прибыла в приемный покой 11.10.2021, выполнено СКТ ОГК. По данным СКТ (11.10.21), в области рукоятки грудины подкожно отмечается скопление воздуха 36x20 мм, подкожная эмфизема мягких тканей грудной клетки справа. Отмечаются разряжение костной структуры грудины, диастаз грудины на всем протяжении до 15 мм, гидроторакс справа (рис. 1, 2).

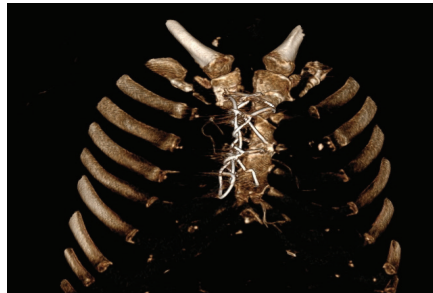
После предварительной подготовки 21.10.2021 произведена операция – хирургическая обработка раны грудины (рис. 3, 4). Проведено вскрытие раны, санация, некрэктомия. Интраоперационная картина: грудина несостоятельна на всем протяжении, правая часть практически отсутствует, диастаз до 1,5 см, по средней линии обильное количество фибрина, гнойного отделяемого, мазок на флору (выделен *St. Epidermidis* β-гемолитический штамм КОЕ 104).

Далее в течение недели рана грудины велась открыто, выполнялись перевязки (рис 5.), имела место обильная экссудация по ране.

С 28.10.2021 пациентке начата терапия стерномедиастинита системой вакуумной аспирации (рис. 6). Смена вакуумной повязки выполнялась через 3 дня в условиях операционной с удалением некротизированных тканей, фибрина, бактериальным контролем раны. Посев отделяемого раны от 05.11.2022 - микробиологическая на-



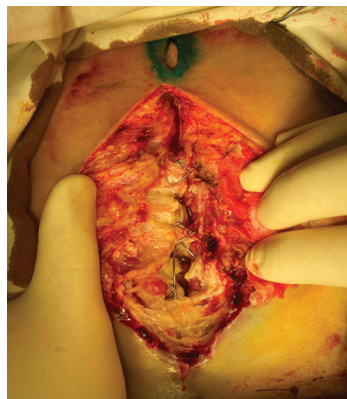
**Рис. 1.** Сагиттальный срез грудной клетки. В предгрудинном пространстве определяется скопление газа



**Рис. 2.** 3D-реконструкция грудной клетки, определяется диастаз грудины, правая часть грудины практически отсутствует



**Рис. 3.** Внешний вид послеоперационной раны перед оперативным вмешательством



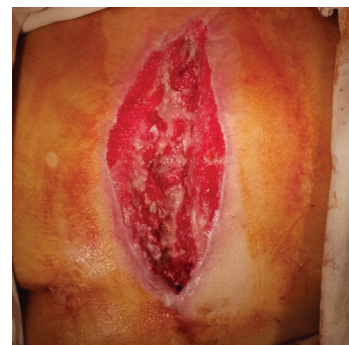
**Рис. 4.** Вид раны после раскрытия (ткани грудины отечны, определяется поражение кости)



**Рис. 5.** Внешний вид раны перед применением вакуумной аспирации



**Рис. 6.** Внешний вид больной с наложенной на грудную стенку системой вакуумной аспирации (28.10.2021)



**Рис. 7.** Внешний вид раны (05.11.2021): прекращение фазы экссудации



**Рис. 8.** Внешний вид раны (28.11.21 г.): фаза заживления



Рис. 9. Внешний вид раны (16.12.2021)



Рис. 10. Внешний вид больной по завершении лечения (28.02.2021): полное рубцевание раны грудной стенки

грузка раны снижается (*St. Epidermidis*  $\beta$ -гемолитический штамм КОЕ 102).

С учетом коморбидного фона, наличия противопоказаний к реконструктивной операции принято решение о консервативном ведении пациентки в дальнейшем с использованием ваку-

умной терапии, без экстирпации грудины и пластики грудной стенки. Пациентке продолжена вакуумная терапия в стандартном режиме. Для наложения вакуумной повязки чаще всего используются гидрофильная полиуретановая губка, герметизирующее плёночное адгезивное покрытие, дренажная трубка и источник вакуума с ёмкостью для сбора жидкости. Аппараты для вакуумной терапии способны создавать отрицательное давление в ране 100 мм рт. ст. в постоянном режиме. На фоне проводимой терапии динамика положительная (рис. 7), пациентка активизировалась, рана грудной стенки очистилась от фибрина, значительно уменьшилась в размерах, 28.11.2021 выполнена смена системы вакуумной аспирации (рис. 8), 29.11.2021 г. пациентка выписана на амбулаторный этап с рекомендациями продолжить вакуумную терапию амбулаторно.

На амбулаторном этапе продолжена система вакуумной аспирации до формирования щелевидной поверхностной раны грудной стенки, по сути являющейся только дефектом кожных покровов (рис. 9).

После этого ведение раны проводилось открытым путем перевязок на мазевой основе до полной эпителизации раневого дефекта. Внешний вид раны по окончании лечения представлен на рис. 10.

**Заключение.** На основании представленного клинического наблюдения можно сделать вывод о том, что в случаях, когда выполнение реконструктивного высокотравматичного этапа оперативного лечения противопоказано в силу сопутствующей патологии, целесообразно использовать возмож-

ность проведения вакуумной терапии с целью заживления и полного рубцевания раны грудной стенки.

## Литература

1. Вёрткин А.Л. Тромбоэмболия легочной артерии: эпидемия, о которой все молчат/ Вёрткин А.Л., Грицанчук А.М.// Архив внутренней медицины. 2014. №1. С. 33-39.
2. Vertkin A.L. Tromboemboliya legochnoy arterii: epidemiya, o kotoroy vse molchat/ Vertkin AL, Gritsanichuk AM. // The Russian Archives of Internal Medicine. - 2014;(1):33-39. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-1-33-39
3. Клинический случай рецидивирующей тромбоэмболии лёгочной артерии/ Капсултанова Д.А., Ползик Г.Б., Садыкова Ш.С. [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2017. №2. С. 41-43.
4. Clinical case of a recidivous tromboemboliya of a pulmonary artery/ Kapsultanova DA, Polzik GB, Sadykova ShS, [et al.] // Bulletin of the Kazakh National Medical University.- 2017;(2):41-43.
5. Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения // Российский кардиологический журнал. 2019. №6. С.103-108.
6. Nikulina NN, Terekhovskaya YuV. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study/ Nikulina NN, Terekhovskaya YuV.// Russian Journal of Cardiology. - 2019;(6):103-108. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-103-108
7. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. Med Clin North Am. 2019;103(3):549-564. DOI:10.1016/j.mcna.2018.12.013
8. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405
9. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2020;26(2):65-71. DOI:10.5761/atcs.ra.19-0015



DOI 10.25789/YMJ.2023.81.32

УДК 616.514.4-07

О.Н. Иванова, С.А. Евсеева, И.С. Иванова, Т.Е. Бурцева

## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ КОЖНОЙ ФОРМЫ МАСТОЦИТОЗА У РЕБЕНКА САХА

Данная статья посвящена редкому заболеванию – мастоцитозу у ребенка. На данный момент этиология и патогенез заболевания до конца не изучены, по причине небольшой встречаемости диагностика и лечение часто затруднены. Мастоцитоз – редкое заболевание с благоприятным прогнозом у детей. Все дети с диагнозом мастоцитоз должны находиться на диспансерном учете из-за возможности развития системных форм заболевания в старшем возрасте. В статье приведен клинический случай мастоцитоза у ребенка саха.

**Ключевые слова:** мастоцитоз, редкое заболевание, диспансерный учет, аллергия, крапивница, наблюдение.

This article is devoted to a rare disease – mastocytosis in a child. In Russia, this disease is registered with a frequency of 0.12–1 cases per 1000. At the moment, the etiology and pathogenesis of the disease are not fully understood. Mastocytosis is a rare disease with a favorable prognosis in children. Due to the small occurrence, diagnosis and treatment are often difficult. All children diagnosed with mastocytosis should be registered at a dispensary due to the possibility of transition to a systemic option at an older age. The article presents a clinical case of mastocytosis in a Sakha child.

**Keywords:** mastocytosis, rare disease, dispensary registration, allergy, urticaria, observation.

**Введение.** Мастоцитоз – гетерогенная группа редких заболеваний миелопролиферативной природы, при которых происходит избыточное накопление и пролиферация тучных клеток в тканях и органах. В России частота составляет 0,12–1,0 случая на 100 000 населения [5, 6]. Несмотря на гетерогенность клинической картины, ведущее звено в патогенезе мастоцитоза занимают молекулярно-генетические механизмы [4]. По мнению ряда авторов, у детей мастоцитоз – это временное проявление гиперреактивности тучных клеток, дебютирующее в раннем возрасте, протекающее в виде кожных форм и спонтанно регрессирующее при достижении ребенком пубертатного возраста [1-3, 5]. Несмотря на имеющиеся конкретные критерии и рекомендации, диагностика мастоцитоза в России сопряжена с определенными трудностями. Учитывая особенности течения заболевания, а именно склонность к спонтанному саморазрешению у детей, больному с мастоцитозом в первую очередь необходима консультативная помощь, а затем и медикаментозная [5, 6]. Своевременная консультация пациента по поводу заболевания позволяет избежать промедления в лечении, а также ухудшения течения заболевания, что положительно отражается на качестве жизни пациентов.

**Клинический пример.** Мальчик И., 1 год 6 мес., саха, родился первым ребенком в семье в одном из арктических районов Якутии. Масса тела при рождении 3200 г, рост 50 см. Беременность протекала гладко. Роды в срок, самостоятельные. Оценка по шкале Апгар 8/9 балла. В период новорожденности отмечалась неонатальная желтуха до 1 месяца. Рос и развивался в течение первого года по возрасту. До 1 года находился на грудном вскармливании. Наследственный анамнез не отягощен. У мамы atopический дерматит.

В 9-месячном возрасте у ребенка на коже лица, спине и груди появились высыпания: элементы диаметром 0,5-0,7 см, неправильной формы, багрово-красного цвета, склонные к слиянию, возвышающиеся над поверхностью кожи. Высыпания периодически краснели и набухали при натирании, купании в теплой воде. Педиатром данные высыпания были расценены как гемангиома.

В августе 2022 г. ребенок по рекомендации участкового педиатра направлен на обследование в Педиатрический центр РБ№1-НЦМ.

Ребенок осмотрен врачом аллергологом-иммунологом. Состояние расценено как удовлетворительное. Самочувствие не нарушено. При осмотре на коже лица, груди и спине множественные коричневатого цвета зудящие пятна или папулы овальной или округлой формы, местами сливающиеся между собой. Регионарные лимфатические узлы не пальпировались. Периферические лимфоузлы не увеличены. Не лихорадит. Зев спокоен. Носовое дыхание не затруднено, выделений нет. В легких дыхание

везикулярное, проводилось по всем отделам, хрипы не прослушивались. Частота дыхательных движений (ЧДД) до 22-24 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не прослушиваются. Частота сердечных сокращений 118-122 ударов в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул, диурез не нарушены.

Поставлен предварительный диагноз: Мастоцитоз. Кожная форма.

Параклинически: в общем анализе крови: гемоглобин (HGB) – 122 г/л (РИ: 120-160 г/л); эритроциты (RBC) –  $4,5 \times 10^{12}/л$  (РИ: 4,1-5,2  $\times 10^{12}/л$ ); тромбоциты (PLT) –  $250 \times 10^9/л$  (РИ: 150 –  $450 \times 10^9/л$ ); лейкоциты (WBC) –  $4,8 \times 10^9/л$  (РИ: 4,5 –  $13 \times 10^9/л$ ); лимфоциты (LYMF) – 37% (РИ 38-72%); моноциты – 1% (РИ: 2-10%); палочкоядерные нейтрофилы – 2% (РИ: 1-5%); сегментоядерные нейтрофилы – 48% (РИ: 43 - 60 %); эозинофилы – 12% (РИ: 0-5%); определение СОЭ по Панченкову – 10 мм/ч (РИ: 1-15 мм/ч). По данным общего анализа крови отмечается повышение эозинофилов.

Биохимический анализ крови: общий белок 60г/л (56-75 г/л); альбумин – 40 г/л (37-55 г/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 43,43 Ед/л (менее 40 Ед/л), аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 36,4 Ед/л (менее 40 Ед/л); сахар крови – 4 ммоль/л (3,3-6,1 ммоль/л); общий билирубин – 5,2 моль/л (3,4-17,1 мкмоль/л), креатинин – 38,5 мкмоль/л (35-110 мкмоль/л), мочевины – 3,5 ммоль/л (4,3-7,3 ммоль/л).

Результаты иммунограммы: иммуноглобулин А – 2,3 г/л (РИ: 0,21-2,82г/л); иммуноглобулин М – 0,68 мг/мл (РИ: 0,47-2,40 мг/мл); иммуноглобулин G – 12,7 мг/мл (РИ: 4,83-12,26 мг/мл); иммуноглобулин E – 150 Ед/мл

Северо-Восточный федеральный ун-т, Медицинский институт: **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф., [olgadoctor@list.ru](mailto:olgadoctor@list.ru), **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студентка, **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф; зав. лаб. ЯНЦ комплексных медицинских проблем; **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП.

(PI: 0-60Ед/мл); CD3+ – 65,00% (PI: 62,0-69,0 %); CD4+ – 35,00% (PI: 28,1-65,0%); CD8+ – 29,00% (PI: 26,0-68,0%). Заключение: Отмечается резкое повышение содержания иммуноглобулина Е.

Уровень общего иммуноглобулина Е – 340 МЕ/мл.

Антитела к лямблиям и к *Helicobacter pylori* не обнаружены.

Аллергоскрин: молоко – 1,5 МЕ/мл.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости: незначительное увеличение размеров селезенки (56 мм x 21 мм), что соответствует возрастным нормам.

Определение уровня общей триптазы в сыворотке крови в лаборатории «Гемотест» ImmunoCAP – 20 нг/мл. Заключение: уровень общей триптазы повышен, что может свидетельствовать о кожном мастоцитозе.

Ребенок консультирован дерматологом: на коже туловища и конечностей имеется множество желто-розовых, уртикарных, зудящих пятен, папул. На коже при трении элементов отмечалось их покраснение, образование волдыря, что свидетельствовало о положительном симптоме Дарье – Унны.

Диагноз поставлен на основании больших критериев: по характерной клинической картине высыпаний и положительном симптоме Дарье-Унны, а также по данным лабораторных анализов: повышение общей триптазы (20 нг/мл) в сыворотке крови и данных инструментальных методов исследования: увеличение селезенки. Проявлений системного мастоцитоза не

выявлено. Клинический диагноз: Мастоцитоз, кожная форма. Пигментная крапивница.

Ребенку назначены антигистаминные препараты (капли зиртек по 5 капель 2 раза в сутки 30 дней,), наружное лечение (эмоленты и корнеопротекторы – крем эмолиум, атопик, локобейз рипеа).

Даны рекомендации: Диспансерное наблюдение у педиатра, аллерголога-иммунолога и дерматолога. Гипоаллергенная диета: исключить творог, сыр, говядину. Медикаментозная терапия: антигистаминные препараты длительно до 1 месяца. Применение эмолентов и корнеопротекторов.

**Заключение.** Мастоцитоз, кожная форма – редкое заболевание с относительно благоприятным прогнозом у детей. По причине небольшой встречаемости диагностика часто затруднена. Все дети с мастоцитозом должны находиться на диспансерном учете у педиатра, аллерголога и дерматолога из-за вероятности перехода заболевания в старшем возрасте в системную форму.

## Литература

1. Анализ факторов риска, влияющих на течение мастоцитоза кожи у детей: одномоментное исследование/ Е.И. Касихина, Л.С. Круглова, М.О. Ващенко [и др.]//Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19, № 6. С. 526-530. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2154

Analysis of risk factors affecting the course of skin mastocytosis in children: a one-stage study/ E.I. Kasikhina, L.S. Kruglova, M.O. Vashchenko [et al.]//Issues of modern pediatrics. 2020. Vol. 19, No.6. 526-530 p. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2154

2. Клинический случай кожного мастоцитоза в практике врача-педиатра/ Н.А. Бельх, И.В. Пизнур, М.Н. Иешкина, [и др.]//Российский педиатрич. журнал. 2022. 3(1). С. 56.

Clinical case of cutaneous mastocytosis in the practice of a pediatrician/ N.A. Belykh, I.V. Piznyur, M.N. Ieshkina, [et al.]// Russian Pediatric Journal. 2022. 3(1). P. 56.

3. Мастоцитоз у детей. Проспективное исследование 163 пациентов с помощью дистанционного анкетирования родителей/ В.Г. Потапенко, В.В. Байков, Э.Г. Бойченко [и др.]//Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021. Т. 8, № 2. С. 13-25. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-13-25

Mastocytosis in children. Prospective study of 163 patients using remote questioning of parents / V.G. Potapenko, V.V. Baykov, E.G. Boychenko [et al.]//Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021. Vol. 8, No. 2. 13-25 p. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-13-25

4. Молекулярно-генетические механизмы мастоцитоза /К.М. Шкурлатовская, А.С. Орлова, Е.В. Силина [и др.]//Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. 63(3). P.127–33. doi: 10.25557/0031-2991.2019.03.127-133.

Molecular genetic mechanisms of mastocytosis/ K.M. Shkurlatovskaya, A.S. Orlova, E.V. Silina [et al.] // Pathological physiology and experimental therapy. - 2019. - 63(3). - P.127–33. doi: 10.25557/0031- 2991.2019.03.127-133 .

5. Халиулин Ю.Г. Мастоцитоз: клинические проявления, методы диагностики и тактика ведения пациентов // Лечащий врач. 2012. №8. С. 12-14.

Khaliulin Yu.G. Mastocytosis: clinical manifestations, diagnostic methods and tactics of patient management // The attending physician. 2012. No. 8. 12-14 p.

6. Чернавина К.М., Орлова А.С., Никитин Е.А. Лечение пациентов с мастоцитозом: обзор литературы // Клинич. онкогематология. 2021. 14(3). P.1–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-361-369

Chernavina K.M., Orlova A.S., Nikitin E.A. Treatment of patients with mastocytosis: a review of the literature // Clinical oncohematology. 2021. 14(3). 1-9 p. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-361-369

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.33

УДК 616.858-008.6

Л.И. Копылова, Т.Я. Николаева, А.А. Таппахов,  
Ю.Е. Семенова

## ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Медицинский институт СВФУ им. М. К. Аммосова: **КОПЫЛОВА Лилия Ивановна** – ассистент кафедры, аспирант, kopylovally@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3570-3403>, **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4201-8570>, **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., доцент; с.н.с. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4159-500X>; **СЕМЕНОВА Юлия Евгеньевна** – врач невролог Республиканской больницы №2-ЦЭМП (г. Якутск)

В ряде работ выявлено, что болезнь Паркинсона (БП) снижает сосудистые факторы риска за счет низкой активности симпатической части вегетативной нервной системы, нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также за счет лечения дофаминергическими препаратами. Противоречивые результаты высказывает ряд других авторов, согласно которым БП связана, напротив, с увеличением риска развития инсульта. В данной статье приводится клиническое наблюдение за пациенткой 78 лет с установленным диагнозом БП, у которой развился ишемический инсульт. Обсуждаются возможные механизмы сочетания двух заболеваний, влияние нейродегенеративного процесса на процессы восстановления и сроки госпитализации.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, ишемический инсульт, немоторные симптомы, когнитивные нарушения.

A number of studies have revealed that PD reduces vascular risk factors due to low activity of the sympathetic part of the autonomic nervous system, disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, as well as due to treatment with dopaminergic drugs. Contradictory results are

expressed by a number of other authors, according to which PD is associated, on the contrary, with an increase in the risk of stroke. This article presents a clinical case of a patient with an established diagnosis of PD who has developed an ischemic stroke. The possible mechanisms of the combination of two diseases, the influence of the neurodegenerative process on the recovery processes and the timing of hospitalization are discussed.

**Keywords:** Parkinson disease, ischemic stroke, non-motor symptoms, cognitive impairment.

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое нейродегенеративное заболевание, связанное с потерей дофаминергических нейронов в стриатуме с накоплением телец Леви [1, 2, 5]. В развитии БП играет несколько факторов, включая генетическую предрасположенность и факторы внешней среды [1, 2]. БП стоит на 2-м месте по распространенности среди нейродегенеративных заболеваний после болезни Альцгеймера, достигая 1% в группе лиц старше 60 лет и до 4% у лиц старше 75 лет [10]. Клинически проявляется моторными нарушениями (гипокинезия, мышечная ригидность, тремор покоя) и широким спектром немоторных симптомов (аффективных, когнитивных, сенсорных, вегетативных и других) [6, 8].

БП может протекать в сочетании с другими нейродегенеративными и/или сосудистыми заболеваниями головного мозга, включая острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [4, 9]. Инсульт является важнейшей медико-социальной проблемой пожилых лиц, стоит на 1-м месте по распространенности, уровню смертности и инвалидизации [3, 11]. Сочетание БП и цереброваскулярных заболеваний может варьировать от 8,6 % до 12 % [4]. Есть много противоречивых данных о взаимосвязи БП и ОНМК. Установлено, что при БП снижается активность симпатической части вегетативной нервной системы, тем самым уменьшается частота сосудистых факторов риска, особенно при лечении дофаминергическими препаратами [7]. По мнению G. Scigliano и коллег, снижение риска сосудистых катастроф у пациентов с БП объясняется нарушением гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой оси [17]. В 2009 г. G Scigliano и соавт. в ходе ретроспективного исследования выявили, что прием препаратов леводопы сопряжен с уменьшением сосудистых факторов риска [18]. Напротив, исследование авторов Гонгконского университета 2013 г. показало, что БП связана с повышенным риском ишемического инсульта и более высокой смертностью, связанной с инсультом [16]. К аналогичным результатам пришли ученые из Великобритании в 2020 г. [13]. Таким образом, как риски развития ОНМК, так и само протекание

инсульта у пациентов с БП, вероятно, имеют свои особенности. В настоящей статье мы приводим собственное клиническое наблюдение за пациентом, длительно страдающим БП, у которого развился ишемический инсульт.

**Клиническое наблюдение:** Пациентка Н., 78 лет, с января 2021 г. страдает болезнью Паркинсона. Связывала свое заболевание с перенесенной в декабре 2020 г. новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), которая протекала в средней степени тяжести с поражением до 5% легких, лечилась амбулаторно. Через месяц после выздоровления от COVID-19 стала отмечать мелкий тремор покоя и замедленность правой руки справа. Обратилась к врачу-паркинсологу на 2-м мес. заболевания. Выявлена двусторонняя гипокинезия, с акцентом справа, тремор покоя правой руки, ахейрокинез справа, гипомимия, брадилалия. Моторных флуктуаций, дискинезий и других насильственных движений не отмечено. Кроме того, пациентка отмечала запоры и снижение обоняния в течение последних лет. Аффективные расстройства по результатам нейропсихологического тестирования не выявлены. По результатам когнитивного теста (шкала MoCA) отмечались признаки умеренного когнитивного нарушения дизрегуляторного характера (15/30 баллов), в частности пациентка не смогла расставить стрелки на часах, определялось снижение внимания, снижение кратковременной памяти на запоминание 5 слов с эффективностью подсказок, снижение фонетической речевой активности. Учитывая унилатеральное начало с гипокинезией, классическим тремором покоя, отсутствием другой неврологической симптоматики (атаксии, пирамидной недостаточности, глазодвигательных нарушений, вегетативной недостаточности), выставлен диагноз: болезнь Паркинсона, смешанная форма, с преимущественным поражением правых конечностей, 2-я стадия по Хен-Яру, впервые выявленная, с умеренными когнитивными нарушениями по дизрегуляторному типу. С учетом возраста начала болезни (после 70 лет) медикаментозная терапия начата с препаратов леводопы (леводопа / карбидопа) с титрованием до 375 мг / 37,5 мг в сут

в три приема с положительным эффектом в виде значительного снижения тремора, гипокинезии (снижение баллов по 3-й части шкалы UPDRS с 36 до 23 баллов). В течение следующих полутора лет заболевание имело медленно прогрессирующий характер с усилением замедленности движений, присоединением тремора в левой руке. Из-за ограничительных мероприятий за медицинской помощью к врачу-паркинсологу не обращалась. Эпизодов галлюцинаций, тревоги, депрессии не было.

Наследственностью по болезни Паркинсона и другим двигательным расстройствам не отягощена. Пациентка имеет среднее полное образование, занимала различные технические должности, на момент обращения работала уборщицей. Вредные привычки отрицает.

11 сентября 2022 г. остро возникла слабость и онемение в левых конечностях. В течение 3ч после начала заболевания пациентка госпитализирована в Региональный сосудистый центр Республиканской больницы №2 – Центра экстренной медицинской помощи г. Якутска с диагнозом ОНМК: ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии.

Хронические заболевания: длительно персистирующая форма фибрилляции-трепетания предсердий, тахисистолический вариант. Синдром слабости синусового узла. Состояние после имплантации электрокардиостимулятора (2017). Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения 2 ФК. Гипертоническая болезнь 3-й стадии. Артериальная гипертензия 3-й степени. Риск ССО4. Атеросклероз артерий нижних конечностей.

Постоянный прием лекарств: ривароксабан 20 мг, бисопролол 2,5 мг, леводопа/карбидопа 375 мг / 37,5 мг в сут в три приема.

Неврологический статус при поступлении: Сознание ясное. Контакт полный. Поведение спокойное. Глазные щели равные, зрачки D=S. Движения глазных яблок в полном объеме, ниستاгма нет. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненные. Чувствительность на лице снижена слева. Сглажена носогубная складка слева, гипомимия. Речь тихая, дизартричная.

Глоточный рефлекс живой. Рефлексы орального автоматизма не вызываются. Язык девирует влево. Левосторонняя гемиплегия. Тонус мышц выше слева, справа повышен по типу «зубчатого колеса», олигобрадикинезия, мелкоамплитудный постоянный тремор покоя справа по типу «счета монет». Сухожильные рефлексы живые, D>S. Симптом Бабинского слева. Менингеальных знаков нет. Гиперкинезы отсутствуют. Координаторные пробы слева не может выполнить вследствие гемиплегии, справа выполняет хорошо. Левосторонняя гемигипестезия. Походка не проверяется вследствие тяжести пациента.

NIHSS – 13 баллов, шкала комы Глазго – 15 баллов, шкала Рэнкин – 4 балла, шкала Ривермид – 0 баллов.

Нейропсихологический статус: MoCA – 11/30 (снижение за счет теста рисования часов, зрительно-конструктивных навыков, снижения внимания, фонетической активности речи, абстракции, запоминания 5 слов). Тест рисования часов – 1/3 баллов, неглект (симптом игнорирования левой стороны). По тесту госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) уровень тревоги – 8 баллов, уровень депрессии – 8 баллов. Шкала сонливости Эпворта – 0 баллов. Шкала немоторных симптомов БП NMSQuest – 10 баллов (необъяснимые боли, необъяснимые колебания веса, снижение внимания, памяти, чувство грусти, чувство тревоги, падения, интенсивные сны, сновидение, неприятные ощущение в ногах).

Компьютерная томография головного мозга при поступлении признаков кровоизлияния, ишемических изменений не выявила.

В общем анализе крови: лейкоциты –  $9,3 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $3,6 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 110 г/л, тромбоциты –  $152 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 34 мм/ч.

Липидный профиль: холестерин – 5,9 ммоль/л; ЛПВП – 1,49 ммоль/л; ЛПНП – 3,96 ммоль/л; ТГ – 0,95 ммоль/л.

По УЗИ брахиоцефальных артерий выявлен тромбоз в области бифуркации общей сонной и внутренней сонной артерий справа. Стеноз в области бифуркации общей сонной артерии слева до 27%, в устье внутренней сонной артерии слева до 45%, в устье наружной сонной артерии слева до 30%.

Учитывая анамнез заболевания, клинику, данные компьютерной томографии, тромбоз в области бифуркации общей сонной артерии выставлен диагноз ишемический инсульт в бас-

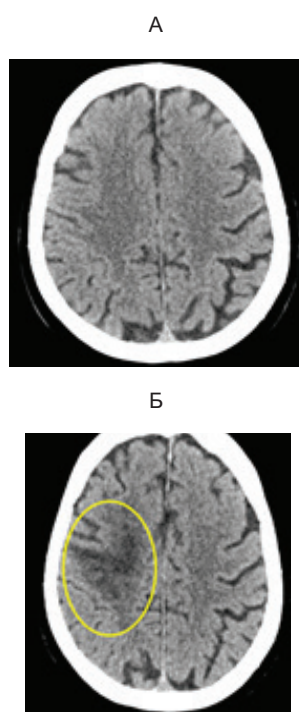
сейне правой средней мозговой артерии от 11.09.2022, неустановленной этиологии по TOAST.

Тромболизис не проведен из-за показателей коагулограммы (АЧТВ выше референсных значений 53,7 с).

Пациентке была проведена попытка тромбозэкстракции.

На следующий день после госпитализации (12.09.2022) положительной динамики нет, сохраняется левосторонняя гемиплегия.

На КТ головного мозга от 12.09.2022 отмечается появление гиподенсивного участка в лобно-теменной области справа (рисунок).



КТ головного мозга пациентки Л.: А – на снимках от 11.09.2022 г. структурные изменения не выявляются (через 3 ч после начала симптоматики); Б – на снимках от 12.09.2022 г. выявляется зона острой ишемии в лобно-теменной области справа

За время нахождения в стационаре отмечается минимальная динамика: появились минимальные движения в левых конечностях. В отделении находилась 23 койко-дня. Учитывая минимальную положительную динамику, увеличение силы в левых конечностях до 1,5 баллов была направлена на 2-й этап реабилитации. За время нахождения в стационаре противопаркинсоническая терапия была продолжена в прежней дозе.

**Обсуждение.** Представлено клиническое наблюдение пациентки с ишемическим инсультом в бассейне правой средней мозговой артерии от

11.09.2022, неустановленной этиологии по TOAST с левосторонней гемиплегией, левосторонней гемигипестезией, дизартрией, также длительно страдающей болезнью Паркинсона, смешанная форма, с преимущественным поражением правых конечностей, 2-я стадия по Хен-Яру. Причиной инсульта могли явиться как кардиогенная эмболия, так и стеноз-тромбоз брахиоцефальных артерий. Кроме увеличения срока госпитализации пациентов с БП и инсультом, у них возможно более частое развитие системных осложнений и постинсультных когнитивных нарушений.

Учитывая возрастающие цифры БП и инсульта, были проведены мета-анализы для выявления взаимосвязи. Авторы сообщают, что БП и инсульт имеют общие патогенетические связи, о чем говорит зависимость от возраста, общая митохондриальная дисфункция, а также то, что после перенесенного инсульта возникает синдром паркинсонизма, а также сама болезнь [12]. В другом когортном исследовании авторы выявили, что БП влияет на продолжительность пребывания в стационаре, увеличивает риски развития пневмонии, сепсиса, снижает риски смерти в краткосрочной перспективе, но приводит к повышенному риску через 1 и 3 мес. после перенесенного инсульта [15]. В рандомизированном крупном исследовании было выявлено, что БП имеет значительную причинно-следственную связь с ишемическим инсультом, а именно с двумя типами инсульта: кардиоэмболическим и атеротромботическим вариантами [14].

Многие аспекты сочетания БП и цереброваскулярных заболеваний до сих пор остаются открытыми. Например, нет единого мнения о влиянии БП на риски инсульта, каковы точные механизмы взаимоотношения между двумя заболеваниями. Однако несомненным является то, что у пациентов с БП восстановление будет протекать хуже и медленнее.

## Литература

1. Генетическая основа болезни Паркинсона / А.А. Таппахов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. Т. 9. №1. С. 96–100

The genetic basis of Parkinson disease / A.A. Tappakhov [et al.] // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017. Т. 9. Vol. 1. P. 96–100.

2. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона // Неврологический журнал. 2015. Т. 20. №4. С. 4-13.

Illarioshin S.N. Modern idea about the etiology of Parkinson's disease // *Neurological journal*. 2015. T. 20. Vol. 4. P.4-13.

3. Коваленко Е.А., Боголепова А.Н. Роль нейродегенеративной патологии в формировании постинсультных когнитивных расстройств // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19. №2(1). С. 70–77.

Kovalenko E.A., Bogolepova A.N. The role of neurodegenerative pathology in the formation of post-stroke cognitive disorders // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19. Vol. 2(1). P. 70–77.

4. Комплексная оценка параметров мозгового кровотока и показателей цереброваскулярной реактивности по данным функциональных проб у пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистой патологией / И.В. Байбородина [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. 2020. Т. 35. №8. С. 140–148.

Comprehensive assessment of parameters of cerebral blood flow and indicators of cerebrovascular reactivity according to functional tests in patients with Parkinson's disease and vascular pathology / I.V. Bajborodina [et al.] // *Siberian medical journal*. 2020. Т. 35. Vol. 2. P.140–148. DOI:10.29001/2073-8552-2020-35-2-140-148.

5. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ. 2012. 352 с.

Levin O.S., Fedorova N.V. Parkinson's disease. M.: MEDpress-inform. 2012. 352 p.

6. Левин О.С. Недвигательные (немоторные симптомы) проявления болезни Паркинсона: диагноз и лечение // *Болезнь Паркинсона и расстройство движений. Руководство для врачей по материалам 1 национального конгресса*. 2008. С. 94-96.

Levin O.S. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and treatment // *Parkinson's disease and movement disorder. Guidelines based on the materials of the 1st national congress*. 2008. P. 94-96.

7. Новые патогенетические аспекты взаимосвязи некоторых факторов риска церебро-

васкулярных заболеваний и болезни Паркинсона / В.Н. Герцев [и др.] // *Практикующий невролог*. 2019. Т. 109. №7. С. 37-41.

New pathogenetic aspects of the relationship between some risk factors for cerebrovascular diseases and Parkinson's disease / V.N. Gercev [et al.] // *Practicing neurologist*. 2019. Т. 109, Vol. 7. P. 37-41. DOI: 10.22141/2224-0713.7.109.2019.183011

8. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Недвигательные нарушения при болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни // *Болезнь Паркинсона и расстройство движений. Руководство для врачей по материалам 1 национального конгресса*. 2008. С. 92-93.

Nodel M.R., Yahno N.N. Non-motor disorders in Parkinson's disease and their impact on quality of life // *Parkinson's disease and movement disorder. Guidelines based on the materials of the 1st national congress*. 2008. P. 92-93.

9. Овсянникова Н.А., Арьев А.Л., Жулев Н.И. Цереброваскулярные заболевания и коморбидные состояния – новые представления проблемы // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2011. Т. 11. №2. С. 147–154.

Ovsyannikova N.A., Arev A.L., Zhulev N.M. Cerebrovascular diseases and comorbid conditions - new ideas of the problem // *Bulletin of St. Petersburg University*. 2011. T.11. No. 2. P.147–154.

10. Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016. Т.12. №3. С. 379-384.

Razdorskaya V.V., Voskresenskaya O.N., Yudina G.K. Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence (review) // *Saratov Scientific Medical Journal*. 2016. T.12. Vol. 3. P. 379-384.

11. Скворцова В.И., Алексеева Г.С., Трифонова Н.Ю. Анализ медико-организационных мероприятий по профилактике инсультов и

реабилитации постинсультных состояний на современном этапе // *Электронный научный журнал*. 2013. Т. 1. №29.

Skvorcova V.I. Alekseeva G.S., Trifonova N.Yu. Analysis of medical and organizational measures for the prevention of strokes and rehabilitation of post-stroke conditions at the present stage // *Electronic scientific journal*. 2013. T. 1. Vol. 29.

12. Association Between Stroke and Parkinson's Disease: a Meta-analysis / Y. Liu [et al.] // *J Mol Neurosci*. 2020. Vol.70(8). P. 1169-1176. DOI: 10.1007/s12031-020-01524-9.

13. Becker C., Jick S.S., Meier C.R. Risk of stroke in patients with idiopathic Parkinson disease // *Parkinsonism Relat Disord*. 2010. Vol.16(1). P. 31-35. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.06.005.

14. Fang S., Hu X., Wang T. Parkinson's Disease and Ischemic Stroke: a Bidirectional Mendelian Randomization Study // *Transl Stroke Res*. 2022. Vol.13(4). P. 528-532. DOI: 10.1007/s12975-021-00974-6.

15. Parkinson's disease and patient related outcomes in stroke: A matched cohort study / J.A Perdomo-Lampignano [et al.] // *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020. Vol. 29(7). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104826.

16. Parkinson's disease Is Related to an Increased Risk of Ischemic Stroke – A Population-Based Propensity Score-Matched Follow-Up Study / Huang Y.P [et al.] // *PLoS ONE*. 2013. Vol.8(9). DOI: 10.1371/journal.pone.0068314.

17. Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study / Scigliano G [et al.] // *Stroke*. 2006. Vol. 37(5). P. 1184-8. DOI: 10.1161/01.STR.0000217384.03237.9c.

18. Sympathetic modulation by levodopa reduces vascular risk factors in Parkinson disease / Scigliano G [et al.] // *Parkinsonism Relat Disord*. 2009. Vol. 15(2). P. 138-43. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.04.036.

Выход в свет 30.03.2023. Формат 60x84 1/8. Физ.л.16,75. Тираж 100 экз.

---

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии "СМИК".  
Адрес типографии: г. Якутск, ул. Орджоникидзе, 50.