

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

3(71) `2020

YAKUT MEDICAL JOURNAL



ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр
комплексных медицинских проблем»

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

Редакционная коллегия:
зам. гл. редактора и ответств. секретарь
Николаев В.П., д.м.н.
науч. редактор Платонов Ф.А., д.м.н.

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

Редакторы
Чувашова И.И.,
Кононова С.И.,
(англ.яз.) Семенова Т.Ф.

Компьютерная верстка
Санниковой М.И.

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

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

Выходит 4 раза в год

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

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00475

*Подписной индекс: 78781
Цена свободная*

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Колонка главного редактора 5 Editor-in-Chief column

Оригинальные исследования Original research

- Татпахов А.А., Попова Т.Е.
Наследственные спастические параличи:
с точки зрения клинико-генетической гетерогенности
Соловьева Н.А., Дьяконова А.Т., Павлова Н.И., Куртанов Х.А.
Ассоциация полиморфизма дофаминтранспортного
белка SLC6A3/DAT1
с риском низкого адаптационного потенциала
в якутской популяции
Алексеева Э.А., Шантанова Л.Н., Николаев С.М.,
Малышев И.Ю., Матханов И.Э.
Роль БТШ-70 и оксида азота в реализации адаптогенных
реакций на модели острого эмоционального стресса
Герасимов А.В., Гармаева Д.К., Фёдорова С.А.,
Костюченко В.П., Потапов А.В., Варакута Е.Ю.,
Денисов А.А., Логвинов С.В.
Инфраниантный ритм секреторной активности
и кальцификация шишковидной железы в эксперименте
Балашова С.Н., Самодова А.В., Добродеева Л.К.
Зависимость активности гемодинамической реакции
человека на общее кратковременное охлаждение
от исходного содержания нейтрофильных гранулоцитов
в периферической венозной крови
Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Долгих О.В., Нурисламова Т.В.
Ассоциативный анализ результатов исследования уровня
контаминации биосред ароматическими углеводородами
и имунотропных эффектов у работников нефтегазодобыва-
ющих предприятий в различных стажевых группах

Методы диагностики и лечения

- Аверьянова И.В.
Сравнительная информативность показателей
кардиогемодинамики и газоанализа при оценке ответных
реакций на респирацию у молодых жителей
Дальневосточного региона
Супрун Е.Н., Евсеева Г.П., Супрун С.В.,
Лебедько О.А., Пивкина Т.В.
Микроэлементный статус при бронхиальной астме у детей
Эвэрт Л.С., Бахшиева С.А., Гришкевич Н.Ю., Шибанова Н.С.,
Ахмельдинова Ю.Р.
Характеристика и коморбидные ассоциации астенического
синдрома у школьников Хакасии
Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В.,
Сивордова Л.Е., Папичев Е.В.
Диагностическая ценность определения концентраций
маркеров костного ремоделирования
в сыворотке крови пациентов с ревматоидным артритом
Олифинова О.С., Козка А.А., Волосенкова Е.А.,
Решетникова Л.К.
Современный комплексный подход
к лечению отморожений II степени
Гасанова Б.М., Полина М.Л., Дуглас Н.И., Чотчаева Ф.И.
Аудит особенностей метаболизма беременных
с железодефицитной анемией
и анемией хронических заболеваний

Diagnostic and treatment methods

- Аверьянова И.В.
Informative value of cardiohemodynamic and gas analysis indicators
when evaluating responses to return breathing
in young male residents
of the Far Eastern region
Супрун Е.Н., Евсеева Г.П., Супрун С.В.,
Лебедько О.А., Пивкина Т.В.
Trace element status in children with bronchial asthma
Evert L.S., Bakhshieva S.A., Grishkevich N.Yu., Shibanova N.S.,
Akhmeldinova Yu.R.
Characteristic and comorbide associations of asthenic syndrome
in Khakasia schoolchildren
Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В.,
Сивордова Л.Е., Папичев Е.В.
Diagnostic value of determination of concentrations
of bone remodeling markers in blood serum of patients
with rheumatoid arthritis
Олифинова О.С., Козка А.А., Волосенкова Е.А.,
Решетникова Л.К.
Modern comprehensive approach to the treatment
of the II degree frostbites
Гасанова Б.М., Полина М.Л., Дуглас Н.И., Чотчаева Ф.И.
An audit of metabolism features among pregnant women
with iron deficiency and anemia
of chronic diseases

- Афанасьев С.Г., Фальтин В.В., Авдеев С.В., Августинovich А.В., Добродеев А.Ю., Волков М.Ю., Гердт Л.В., Урмонов У.Б.
Периоперационные изменения в системе гемостаза при комбинированной анестезии ксеноном и дексмететомидином при радикальных операциях по поводу рака желудка
- Чахов А.А., Ушницкий И.Д., Колосова О.Н., Юркевич А.В., Винокуров М.М., Михальченко Д.В., Семенов А.Д.
Клиническая характеристика динамики психофизиологических показателей на этапах стоматологического приема при использовании модифицированного способа мандибулярной анестезии

Организация здравоохранения, медицинской науки и образования

- Евсеева С.А., Гоголев Н.М., Сотников В.А., Бурцева Т.Е., Борисова Е.А., Слободчикова М.П.
Роль санитарной авиации в оказании скорой специализированной медицинской помощи и медицинской эвакуации населения в Республике Саха (Якутия)
- Щеглов Б.О., Галкина И.В., Лембиков А.О., Щелканов Е.М., Баранчугов И.А., Щеглова С.Н., Щелканов М.Ю.
Риноларингологические симуляторы на основе 3d-печати: новые возможности профессиональной подготовки

Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

- Попова Т.Е., Тихонова О.Г., Романова А.Н., Таппахов А.А., Андреев М.Е.
Анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19
- Семенов С.И., Фадеев А.В., Писарева М.М., Комиссаров А.Б., Егорова А.А., Степанов К.М., Румянцева Т.Д.
Микст-хронические вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия)

Актуальная тема

- Баирова Т.А., Ершова О.А., Колесников С.И., Колесникова Л.И.
Распространенность полиморфизма Q192R гена параоксоназы 1 в разных этнических группах Восточной Сибири
- Афанасьева Л.Н., Бурнашева Л.С.
Динамика онкологической заболеваемости и смертности в Республике Саха (Якутия)

Арктическая медицина

- Софронова С.И., Николаев В.М., Кириллина М.П., Романова А.Н.
Вклад некоторых биохимических и иммунологических показателей в развитие артериальной гипертензии и ожирения у жителей Арктики
- Олесова Л.Д., Архипова Н.С., Яковлева А.И., Кривошапкина З.Н., Семенова Е.И., Ефремова А.В., Константинова Л.И., Охлопкова Е.Д., Григорьева А.А.
Возрастная динамика липидного профиля в популяции коренных жителей Якутии

- 48 Afanasyev S.G., Faltin V.V., Avdeev S.V., Avgustinovich A.V., Dobrodeev A.Yu., Volkov M.Yu., Gerdt L.V., Urmonov U.B.
Perioperative changes in hemostasis during combined anesthesia with xenon and dexmedetomidine in radical surgery for gastric cancer

- 53 Chakhov A.A., Ushnitsky I.D., Kolosova O.N., Yurkevich A.V., Vinokurov M.M., Mikhachenko D.V., Semenov A.D.
Clinical characteristic of psychophysiological indices dynamics at dental consultation stages using modified mandibular anesthesia method

Healthcare, Medical Science and Education Organization

- 57 Evseeva S.A., Gogolev N.M., Sotnikov V.A., Burtseva T.E., Borisova E.A., Slobodchikova M.P.
Role of the sanitary aviation in cases of emergent medical assistance and medical evacuation of the population in the Republic of Sakha (Yakutia)
- 60 Shcheglov B.O., Galkina I.V., Lembikov A.O., Shchelkanov E.M., Baranchugov I.A., Shcheglova S.N., Shchelkanov M.Yu.
Rhinolaryngological simulators based on 3d printing: new opportunities for professional training

Hygiene, sanitation, epidemiology and medical ecology

- 63 Popova T.E., Tikhonova O.G., Romanova A.N., Tappakhov A.A., Andreev M.E.
Analysis of the epidemiological situation on COVID-19
- 68 Semenov S.I., Fadeev A.V., Pisareva M.M., Komissarov A.B., Egorova A.A., Stepanov K.M., Rummyantseva T.D.
Mixt-chronic viral hepatitis in the republic of Sakha (Yakutia)

Topical issue

- 72 Bairova T.A., Ershova O.A., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I.
Frequencies Polymorphism of Q192R of the paraoxonase 1 gene of different ethnic groups of Eastern Siberia
- 76 Afanasyeva L.N., Burnasheva L.S.
Dynamics of oncological morbidity and mortality in the Republic Sakha (Yakutia)

Arctic medicine

- 80 Sofronova S.I., Nikolaev V.M., Kirillina M.P., Romanova A.N.
Contribution of certain biochemical and immunological indicators to the development of arterial hypertension and obesity in Arctic residents
- 83 Olesova L.D., Arkhipova N.S., Yakovleva A.I., Krivoshepkina Z.N., Semenova E.I., Efremova A.V., Konstantinova L.I., Okhlopova E.D., Grigorieva A.A.
Age-related dynamics of the lipid profile in the indigenous population of Yakutia

- Засимова Е.З., Гольдерова А.С., Охлопкова Е.Д., 89 Засимова E.Z., Golderova A.S., Okhlopko E. D.,
Захарова А.А., Ефремова С.Д.
Динамика уровня гормонов у работников
речного транспорта в условиях длительного рейса
Иванов А.В., Ушницкий И.Д., Юркевич А.В., Михальченко Д.В., 92 Ivanov A.V., Ushnitsky I. D., Yurkevich A.V., Mikhachenko D.V.,
Иванова А.А., Унусян О.С., Яворская Т.Е.
Характеристика факторов риска формирования и развития
патологических процессов тканей пародонта
воспалительно-деструктивного характера у населения,
проживающего в условиях Севера

Научные обзоры и лекции

Scientific Reviews and Lectures

- Николаев В.М., Чирикова Н.К., Софронова С.И., 95 Nikolaev V.M., Chirikova N.K., Sofronova S.I.,
Румянцев Е.К., Васильева А.Г., Романова А.Н.
Перспективные природные соединения как возможные
средства профилактики и лечения новой коронавирусной
инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2
Воробьев А.А., Селихова М.С., Яковенко М.С. 101 Vorobyev A.A., Selikhova M.S., Yakovenko M.S.
Современный взгляд на проблему симфизиопатии
при беременности
Швайковская А.А., Жанаева С.Я., Евсюкова А.В., 105 Shvaikovskaya A.A., Zhanaeva S.Y., Evsyukova A.V.,
Тихонова М.А., Даниленко К.В., Афтанас Л.И.
Нейротрофический фактор мозга (BDNF)
и его диагностическая значимость при измерении в крови:
аналитический обзор

Точка зрения

Point of view

- Аммосова Е.П., Климова Т.М., Федоров А.И., 111 Ammosova E.P., Klimova T.M., Fedorov A.I.,
Балтахинова М.Е., Захарова Р.Н.
Поиск ассоциации полиморфных маркеров PRO12ALA
гена *PPARγ2* с метаболическими нарушениями
у коренного населения Якутии
Галкин С.А., Рощина О.В., Пешковская А.Г. 115 Galkin S.A., Roshchina O.V., Peshkovskaya A.G.
Влияние коморбидного депрессивного расстройства
на объем рабочей памяти и функциональную активность
мозга у алкогользависимых пациентов

Обмен опытом

Experience exchange

- Хабарова Ю.И., Алексеева З.Н., Давыдова Т.К., 119 Khabarova Y.I., Alekseeva Z.N., Davidova T.K.,
Татаринова О.В.
Анализ деятельности кабинета когнитивных расстройств
Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники Якутского
научного центра комплексных медицинских проблем
Баландин А. А., Железнов Л. М., Баландина И.А., 124 Balandin A.A., Zheleznov L.M., Balandina I.A.,
Баландин В. А., Гармаева Д. К.
Возрастные линейные размеры таламусов человека

Случай из практики

Clinical Case

- Егорова Е.В., Шабалин В.В., Усольцева А.А., 127 Egorova E.V., Shabalin V.V., Dmitrenko D.V., Usoltseva A.A.,
Яковлева К.Д., Дмитренко Д.В.
Артериит Такаясу, проявляющийся судорожными синкопами:
клинический случай
Алексеева С.Н., Егорова В.Б., Говорова И.П., 131 Alekseeva S.N., Egorova V.B., Govorova I.P.,
Константинова В.М., Дуглас Н.И., Ксенофонтowa С.Г.
Клинический случай врожденного порока сердца:
перерыв дуги аорты



КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Уважаемые коллеги!**

Редакция «Якутского медицинского журнала» рада приветствовать вас на страницах 71-го выпуска!

«Якутский медицинский журнал» является профессиональным, научно-

практическим медицинским изданием, представляющим вниманию читателей современные достижения в области медицинской науки и практического здравоохранения ученых и специалистов из разных регионов России. Одним из приоритетных научных направлений журнала остается освещение данных генетических исследований и вопросов арктической медицины.

В текущем номере вы встретите все основные рубрики журнала, и хочется верить, что чтение будет интересным и познавательным. В частности приведены обзор о генетических механизмах и клинических проявлениях различных подтипов наследственных спастических параплегий, дифференциальной диагностике и современных возможностях терапии (А.М. Таппахов и соавт.), данные исследования маркеров степени напряжения функционального состояния при адаптации к экстремальным условиям Северо-Востока России (И.В. Аверьянова). Изучена диагностическая ценность определения концентраций маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови пациентов с ревматоидным артритом

путем построения ROC-кривых для прогнозирования развития остеопороза (Ю.Р. Ахвердян и соавт.). Представлены результаты эффективного применения антиоксидантной терапии и гипербарической оксигенации в комплексном лечении больных с отморожениями II степени (О.С. Олифирова и соавт.), данные о высокой распространенности R-аллеля полиморфизма Q192R гена *PON1*, определяющего повышение активности параоксоназы 1, у представителей коренных народов Северной Азии: бурят, тофалар и эвенков (Т.А. Баирова и соавт.). В статье А.А. Швайковской и соавт. рассматриваются биологическая роль и диагностическая значимость в клинической практике нейротрофического фактора мозга (BDNF), который является одним из ключевых индикаторов нейрогенеза и нейропластичности.

Уважаемые читатели и авторы! Пусть наступившая осень принесет в вашу жизнь оптимизм и гармонию, творческое вдохновение, реализацию планов, успех в научной и практической деятельности! До встречи в следующем номере журнала.

Главный редактор Анна Романова



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Таппахов, Т.Е. Попова

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СПАСТИЧЕСКИЕ ПАРАПЛЕГИИ: С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.01

УДК 616-009.12

В статье приведен обзор современной литературы о генетических механизмах и клинических проявлениях различных подтипов наследственных спастических параплегий, обсуждаются дифференциальная диагностика и современные возможности терапии.

Ключевые слова: наследственные спастические параплегии, болезнь Штрюмпеля, ген *SPG*, тонкое мозолистое тело, болезни двигательного нейрона, спастичность, атаксия.

The article reviews the genetic basis and clinical manifestations of various subtypes of HSP, discusses differential diagnosis and modern treatment options.

Keywords: hereditary spastic paraplegia, Strumpel disease, *SPG* gene, thin corpus callosum, motor neuron diseases, spasticity, ataxia.

Введение. Наследственные спастические параплегии (НСП) представляют собой генетически и клинически гетерогенную группу нейродегенеративных заболеваний, основным проявлением которых является повышение мышечного тонуса (спастичность) и слабость преимущественно в нижних конечностях вследствие поражения пирамидных трактов [5, 16].

Первое научное описание заболевания принадлежит германскому неврологу Адольфу фон Штрюмпелю. Он в 1880-х гг. наблюдал семью, в которой отец и двое братьев страдали спастичностью и слабостью в нижних конечностях [7]. На сегодняшний день в каталоге OMIM зарегистрировано 82 генетические формы НСП, которые характеризуются аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным или X-сцепленным типом наследования, обозначаются как *SPG* (*Spastic Paraplegia Genes*) и нумеруются в порядке картирования гена (1–82). Кроме того, 1–2% пациентов с НСП могут иметь митохондриальный тип наследования [6].

Данный обзор посвящен общим вопросам клинической картины, генетической основе, методам диагностики и лечебным возможностям НСП.

Распространенность. В ходе крупного метаанализа, включавшего результаты 22 исследований и охватившего более 14 тыс. пациентов из

16 стран, средняя распространенность всех подтипов НСП составила 1,8 на 100 000 населения. Наиболее распространенными НСП с аутосомно-доминантным типом наследования были *SPG4* и *SPG3A*, в то время как *SPG11* и *SPG15* преобладали по частоте среди НСП с аутосомно-рецессивным типом наследования [27]. Следует отметить, что наряду с широко распространенными формами существуют внутрисемейные случаи, которые часто помимо классической симптоматики имеют дополнительные плюс-признаки [6]. Генетическая диагностика последних стала возможной преимущественно с внедрением секвенирования нового поколения.

Патофизиология. Широкий спектр молекулярно-генетических подтипов НСП обусловлен длинной протяженностью кортико-спинального тракта. Ведущее значение в развитии НСП принадлежит мутациям в генах, ответственных за митохондриальный метаболизм, аксональный транспорт,

состояние эндоплазматического ретикулаума (ЭПР), лизосомальную аутофагию и др. [5, 9]. На рис. 1 представлены патофизиологические механизмы развития данного заболевания.

Клиническая картина. Заболевание может дебютировать практически в любом возрасте: от первого года жизни до 80 лет. Аутосомно-доминантные формы начинают проявляться раньше в отличие от форм с аутосомно-рецессивным типом наследования [1].

Классическим проявлением большинства случаев НСП является прогрессирующее нарушение походки. Отличительной особенностью является превалирование спастичности в приводящих и задних мышцах бедра, а также камбаловидных мышцах, которые могут быть слегка асимметричными. На ранних стадиях болезни спастичность возникает при отсутствии слабости конечностей и проявляется только во время ходьбы и исчезает в покое. По мере прогрессирования заболевания спастичность наблюдается

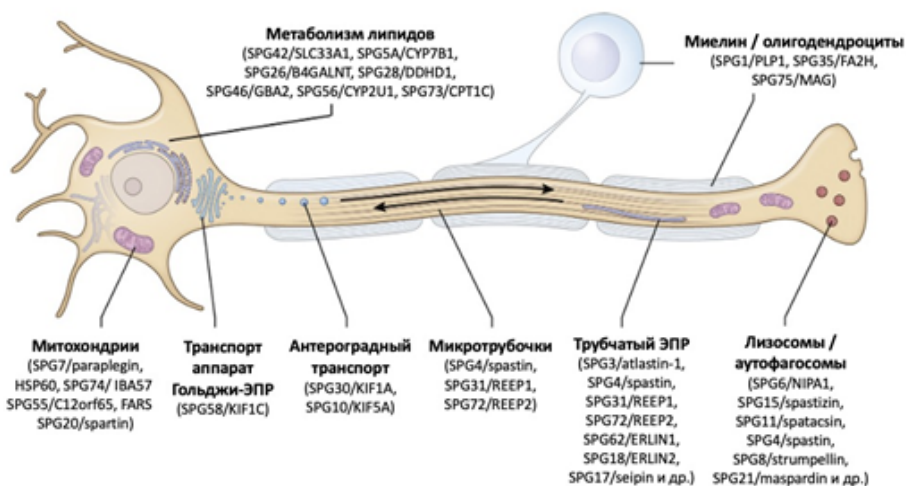


Рис. 1. Механизмы развития наследственных спастических параплегий (по Blackstone С., 2019; адаптировано на русский язык авторами)

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. УНП нейропсихиофизиологических исследований Клиники СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП, dralex89@mail.ru; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора по науке ЯНЦ КМП, проф. МИ СВФУ им. М. К. Аммосова, tata2504@yandex.ru.

и в покое, присоединяются парезы. В верхних конечностях часто определяется гиперрефлексия без спастичности [1, 23].

Мочевые расстройства, связанные с нестабильностью детрузора или диссинергией сфинктера детрузора, наблюдаются часто и возникают преимущественно на поздних стадиях заболевания [12].

У пациентов с НСП также наблюдается нарушение вибрационной чувствительности, которое объясняется дегенерацией задних столбов спинного мозга [22].

По клиническому фенотипу НСП классифицируются на «чистые» («простые», «неосложненные») и «сложные» («комплексные», «осложненные», SPG-плюс синдромы) подтипы. «Чистые» НСП характеризуются наличием пирамидной недостаточности (пара- или тетрапарезов, спастичности, гиперрефлексии, патологических разгибательных знаков), которая может сочетаться с нарушением функции сфинктеров и потерей глубокой чувствительности (вследствие дегенерации задних столбов) [17]. «Сложные» НСП включают помимо спастической параплегии другие неврологические и экстраневральные признаки (табл. 1) [7, 17, 18].

«Чистые» НСП чаще ассоциируются с аутосомно-доминантным типом наследования. «Комбинированный» фенотип заболевания встречается преимущественно в семьях с аутосомно-рецессивным типом наследования и выявляется в странах с высоким уровнем близкородственных браков, где распространенность может достигать 5,75 на 100 000 населения [3, 13, 16].

Аутосомно-доминантные формы НСП. Около 70-80% пациентов с

аутосомно-доминантным типом наследования имеют «чистый» фенотип НСП, из них более 40% обусловлены мутацией в гене *SPAST (SPG4)* [11]. В России, по результатам обследования 90 семей с НСП, доля SPG4 составила 56%, в подгруппе доминантных форм – 68% [4].

Ген *SPAST* расположен на 2-й хромосоме (локус *2p22.3*), состоит из 90 тыс. п.н., содержит 17 экзонов и кодирует энзим спастин, который принадлежит к AAA-протеинам (АТФаза, ассоциированная с различными клеточными активностями). Обнаружены две изоформы спастина: 1) изоформа М87, экспрессия которой выявлена как в спинном, так и в головном мозге; 2) изоформа М1, экспрессия которой определена исключительно в спинном мозге. Функция фермента заключается в разделении длинных микротрубочек на более короткие. Короткие микротрубочки способны быстро и согласованно перемещаться внутри аксона, обеспечивая его рост и образование новых аксональных ветвей [10, 24].

Средний возраст начала SPG4 составляет 31,7 лет, проявляется изолированной спастичностью нижних конечностей с нарушением функции мочевого пузыря, выпадением вибрационной чувствительности или без таковых. В 5–10% случаев может выявляться атаксия и поражение периферических нервов, а когнитивные нарушения, экстрапирамидные расстройства, дизартрия и дисфагия обнаруживаются менее чем у 5% пациентов [19, 22].

SPG3 является вторым по распространенности вариантом аутосомно-доминантных НСП (5-10%), обусловлен мутацией в гене *ATL1*. Ген *ATL1* локализован на 14-й хромосо-

ме (локус *14q22.1*) и кодирует белок атластин-1, который принадлежит к семейству мембраносвязанных, локализованных в эндоплазматических ретикулах ГТФаз, и совместно со спатином участвует в мембранном транспорте, росте аксонов, морфогенезе эндоплазматического ретикула и аппарата Гольджи. Клинически характеризуется «чистой» спастической параплегией, однако в отличие от SPG4 имеет значительно ранний возраст начала заболевания (5,6 лет против 31,7 лет) и частое развитие аксональной моторной невропатии (в 25% случаев) [11, 19].

Третьим по распространенности подтипом аутосомно-доминантных НСП является SPG31, который связан с мутацией в гене *REEP1*. Ген *REEP1* локализован на 2-й хромосоме (локус *2p11.2*), кодирует белок 1, повышающий экспрессию рецептора. Функция данного белка недостаточно изучена, но, вероятно, он участвует в функционировании микротрубочек и ЭПР. SPG31 имеет два пика заболеваемости: в первом и четвертом десятилетиях. Клинически проявляется также «чистой» спастической параплегией, однако частота аксональной невропатии достигает 50% [19, 23].

Аутосомно-рецессивные НПС. Основными подтипами аутосомно-рецессивных форм НПС являются SPG11 и SPG15. Причиной развития SPG11 являются мутации в гене *KIAA1840 (SPG11)*, который локализован на 15-й хромосоме (локус *15q21.1*) и кодирует белок спатаксин, участвующий в росте нейронов и переносе внутриклеточных компонентов. Заболевание дебютирует в возрасте от 4 до 36 лет. В большинстве случаев представлен когнитивными нарушениями

Таблица 1

Клинические проявления «сложных» («комбинированных») НСП (SPG-плюс)

Группа признаков	Клинические проявления
Неврологические признаки	
Мозжечковые нарушения	Атаксия, нистагм, тремор
Поражение периферических нервов	Аксональные и демиелинизирующие невропатии
Когнитивные нарушения	Деменция, умственная отсталость
Миопатия	Наружная офтальмоплегия, птоз
Экстрапирамидные нарушения	Паркинсонизм, хорея, дистония
Пароксизмальные расстройства	Эпилептические припадки
Нейровизуализационные признаки	Лейкодистрофия, тонкое мозолистое тело, атрофия спинного мозга, накопление железа, атрофия мозжечка
Экстраневральные признаки	
Зрительные нарушения	Катаракта, атрофия зрительного нерва, ретинит, дегенерация желтого тела
Дизморфические проявления	Микро- и макроцефалия, лицевые дизморфизмы, низкий рост
Ортопедические аномалии	Сколиоз, вывих бедра, деформации стопы

или трудностями в обучении, спастический парапарез развивается на 2-м десятилетии. Более чем у половины пациентов наблюдаются дизартрия, атаксия, аксональная моторная невропатия или тяжелые мочевые расстройства. Нередко поражаются и верхние конечности, развиваются амиотрофии, *res cavus*, леводопа-чувствительный паркинсонизм, оромандибулярная дистония, эпилептические приступы и снижение остроты зрения вследствие дегенерации желтого пятна [7, 16, 23]. На магнитно-резонансных томограммах головного мозга можно выявить истончение мозолистого тела (SPG11 – наиболее частый вариант НСП с тонким мозолистым телом), симптом «уши рыси», а также легкое расширение желудочков, атрофию коры и мягкие симметричные изменения перивентрикулярного белого вещества (рис. 2) [20, 21, 27].

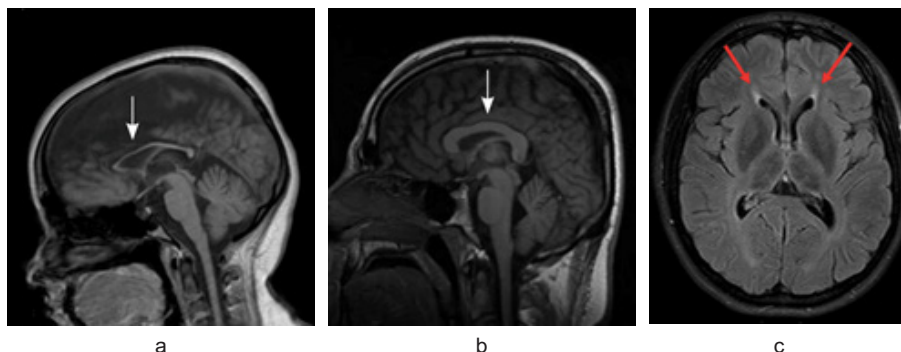


Рис. 2. МРТ головного мозга у пациента с SPG11: а – тонкое мозолистое тело; б – контроль; с – симптом «уши рыси» на FLAIR-режиме МРТ (по F. Da Graca et al., 2019; Rajakulendran S. et al., 2011)

Подтип SPG15 (синдром Kjellin) ассоциирован с мутациями в гене *ZFYVE26*, который локализован на 14-й хромосоме (локус *14q24.1*) и кодирует белок спатизин, участвующий в росте аксонов спинальных нейронов и лизосомальной аутофагии. Аутофагия позволяет клеткам адаптироваться к изменениям окружающей среды, координируя деградацию и утилизацию клеточных компонентов [11]. Клиниче-

ски SPG15 похож на SPG11, хотя аксональная невропатия может быть более выраженной, а паркинсонизм встречается чаще [23].

Подтип SPG7 связан с мутациями в гене *SPG7 / PGN* (локус *16p24.3*), который кодирует белок параплегин – митохондриальную протеиназу, участвующую в деградации мисфолдинговых белков и созревании рибосом [9]. Данный подтип отличается более поздним началом (средний возраст 41,7 года), проявляется спастичностью нижних конечностей в сочетании с мозжечковой атаксией, которая наблюдается у 57–90% пациентов. Кроме того, может быть наличие проксимальной миопатии и прогрессирующей наружной офтальмоплегии. Хотя большинство случаев имеют аутосомно-рецессивный тип, встречаются также редко семьи с аутосомно-доминантным типом наследования [23].

могут быть минимальные неврологические нарушения.

МРТ у большинства пациентов с НСП выявляет истончение спинного мозга. Гиперинтенсивность спинного мозга на T2-взвешенных изображениях должна побудить врача к поиску других приобретенных причин спастического парапареза. Атрофия мозжечка чаще выявляется при SPG7 [20, 23]. В табл. 2 представлены изменения на МРТ при различных подтипах НСП.

Согласно данным табл. 2, истончение мозолистого тела (*thin corpus callosum*) является одним из распространенных МРТ-признаков при аутосомно-рецессивных НСП (особенно при SPG11 и SPG15) и может нацелить на правильный диагноз [1, 14]. В связи с этим мы просуммировали в табл. 3 клинические проявления НСП, сопровождающихся тонким мозолистым телом.

Электронейромиография выявляет дистальную аксональную моторную невропатию у половины пациентов с НСП, чаще при SPG7, SPG11 и SPG15. Транскраниальная магнитная стимуляция обнаруживает выпадение или удлинение времени центрального моторного проведения [7, 23].

В табл. 4 представлена дифференциальная диагностика НСП с другими заболеваниями.

Прогноз. Все подтипы носят прогрессирующий характер, в то же время наблюдается широкая вариабельность темпа нарастания симптомов. Высокая степень инвалидизации и быстрый темп прогрессирования характерны для SPG11. При «чистых» НСП пациенты редко утрачивают функцию передвижения, походка затрудняется за счет спастичности при относительно легкой мышечной слабости или в отсутствии ее, у этих же пациентов возможны периоды стабилизации состояния. Обнаружена зависимость между возрастом дебюта и темпом прогрессирования НСП: при раннем начале наблюдается «мягкое» течение, в то

Диагностика. Для подтверждения молекулярного диагноза НСП необходимо проведение молекулярно-генетического анализа. В то же время ключ к диагнозу дают данные клинической картины, в особенности наличие спастичности, которая развивается при отсутствии мышечной слабости или при ее минимальном проявлении. При анализе родословной следует учитывать, что у некоторых членов семьи

Таблица 2

Нейровизуализационные изменения при НСП (по F. Da Graca et al., 2019)

Признак	Подтипы НСП
Тонкое мозолистое тело	SPG4, SPG7, SPG11, SPG15, SPG18, SPG21, SPG35, SPG46, SPG47, SPG49, SPG50, SPG54
Атрофия спинного мозга	SPG4, SPG6, SPG8
Симптом «уши рыси»	SPG11, SPG15
Расширение желудочков	SPG1, SPG4 (редко)
T2-гиперинтенсивность белого вещества	SPG2, SPG11, SPG5, SPG35
Билатеральный T2-гипоинтенсивный сигнал от бледных шаров	SPG28, SPG35, SPG43
Гидромиелия на грудном отделе	SPG56

Таблица 3

Клинический полиморфизм аутосомно-рецессивных НСП с тонким мозолистым телом

Тип	Локализация гена / продукт	Возраст дебюта	Дополнительные синдромы	Нейровизуализация
SPG7	<i>16q24.3</i> / параплегин	Детский, взрослый	МА, наружная офтальмоплегия, НПВ, сколиоз, атрофия ЗН	Диффузная атрофия коры и мозжечка, ИБВГМ
SPG11	<i>15q21.1</i> / спатаксин	Детский, взрослый	МА, КН, БАС-подобный синдром, амиотрофии, дисфагия, невропатия, ПДЖП	Признак «уши рыси» (“ears-of-the-lynx”), легкая дилатация желудочков, атрофия коры
SPG15	<i>14q24.1</i> / спастизин	Ювенильный, взрослый	Дистальная амиотрофия рук, дизартрия, снижение слуха, дегенерация сетчатки, редко – невропатии, психозы, МА, паркинсонизм, эпилепсия, <i>pes cavus</i>	Диффузная атрофия коры, легкие ИБВГМ
SPG21	<i>15q22.31</i> / маспардин	Ювенильный, взрослый	КН, экстрапирамидные или мозжечковые знаки, бульбарные расстройства	Атрофия лобно-височных отделов
SPG44*	<i>1q42.13</i> / коннексин	Ювенильный, взрослый	МА, КН, снижение слуха, фебрильные судороги, сколиоз	Лейкодистрофия
SPG46*	<i>9p13.3</i> / глюкозил-церамидаза	Детский	МА, кифосколиоз, <i>pes cavus</i> , олигофрения, тремор головы, дизартрия, КН, недоразвитие яичек, бесплодие, катаракта	Вариабельная атрофия коры и мозжечка
SPG50*	<i>7q22.1</i> / AP4M1	Первые годы жизни	Спастический тетрапарез, тяжелая олигофрения, псевдобульбарный синдром, нарушение функции сфинктеров, рекуррентные респираторные инфекции, дизморфизмы, центральное апноэ, судороги	Вентрикуломегалия, атрофия мозжечка
SPG55*	<i>12q24.31</i> / C12ORF65	Детский, юношеский	Прогрессирующее снижение зрения, атрофия ЗН, страбизм, дистальная невропатия, КН, лицевые дизморфизмы	Тонкое мозолистое тело
SPG56*	<i>4q2</i> / CYP2U1	Детский	Аксональная невропатия, дистония, КН	ИБВГМ, кальцификация базальных ганглиев
SPG63*	<i>1p13.3</i> / AMPD2	Детский	Невысокий рост	ИБВГМ
SPG71*	<i>5p13.3</i> / ZFR	Неонатальный	Спастический парапарез	Тонкое мозолистое тело

Примечание. МА – мозжечковая атаксия, НПВ – надъядерный паралич взора, ЗН – зрительный нерв, КН – когнитивные нарушения, ПДЖП – пигментная дегенерация желтого пятна, ИБВГМ – изменения белого вещества головного мозга, * – описаны в единичных семьях.

время как манифестация в позднем возрасте сопровождается быстрым прогрессированием [1, 23].

Лечение. В настоящее время лечение НСП остается симптоматическим и направлено на борьбу со спастичностью, крампи и деформациями. Для сохранения мобильности необходимо раннее использование ортезов на лодыжки и стопы. При использовании ботулинического токсина рекомендуется сочетать с физическими методами реабилитации для получения лучшего результата [1, 15, 23]. Оральные спазмолитики (баклофен и тизанидин) применяются для снижения спастичности, хотя большинство пациентов не отмечают какого-либо эффекта. Это обусловлено тем, что данные препараты плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, следовательно, для получения терапевтического эффекта необходим прием больших доз, что не-

избежно приведет к развитию побочных эффектов. В то же время хороший антиспастический эффект можно получить при интратекальном введении баклофена (intrathecal baclofen therapy – ITB) [2, 23]. Для улучшения ходьбы имеются данные об успешном применении функциональной электрической стимуляции общих малоберцовых нервов с двух сторон и хронической стимуляции спинного мозга [8, 25, 26].

Генная терапия заболевания не разработана, что связывают с многочисленными патофизиологическими механизмами, редкостью определенных генетических подтипов НСП, а также медленным течением в большинстве случаев. Тем не менее, исследования, направленные на изучение специфических методов лечения, продолжают уточняться патофизиологические пути и устанавливаются терапевтические мишени [23].

Заключение. НСП представляют обширную группу заболеваний с широкой клинической и молекулярно-генетической гетерогенностью. Особенно сложной остается диагностика аутосомно-рецессивных подтипов, для которых характерно развитие плюс-симптомов. Внедрение в клиническую практику диагностических панелей существенно помогает диагностике, в то же время недоступность исследования в удаленных от Центральной России регионах и относительная высокая стоимость создают определенные проблемы. Авторы искренне надеются, что информация, представленная в настоящей статье, повысит настороженность врачей-неврологов, педиатров, генетиков, терапевтов в отношении НСП и поможет провести своевременную дифференциальную диагностику для исключения других причин спастических параплегий и улучшит ведение

Таблица 4

Дифференциальная диагностика НСП с другими заболеваниями, сопровождающимися развитием спастического парализа

Заболевание	Клинические особенности
Адренолейкодистрофия	X-сцепленное рецессивное наследование (болеют исключительно лица мужского пола), повышение уровня очень длинноцепочечных жирных кислот в крови, признаки надпочечниковой недостаточности, очаги демиелинизации по данным МРТ головного и спинного мозга, обнаружение мутации в гене <i>ABCD1</i>
Болезнь Пелицеуса-Мерцбахера	Взрослая форма дебютирует в 20-30 лет, проявляется спастическими парезами, интеллектуальными нарушениями и нарушением координации. На МРТ головы выявляется диффузное поражение белого вещества полушарий мозга и кортико-спинальных трактов. Обнаруживаются мутации в гене <i>PLP-1</i>
Боковой амиотрофический склероз	Превалирование парезов над спастичностью, наличие признаков поражения периферического моторного нейрона, прогрессирующее течение, отсутствие наследственной отягощенности, отсутствие нарушений вибрационной чувствительности, развитие бульбарных и дыхательных нарушений, данные ЭМГ (перднероговое поражение)
Детский церебральный паралич, спастическая диплегия (болезнь Литтля)	Наличие повреждающих факторов в перинатальном периоде, непрогрессирующее (стационарное) течение, возможна компенсация неврологического статуса
Спиноцеребеллярные атаксии	Превалирование атаксии (СЦАЗ может начинаться с пареза), превалирование парезов над спастичностью, наличие экстракраниальных поражений (сердца, поджелудочной железы, глаз и кожи при болезни Фридрейха), молекулярно-генетический анализ
Артерио-венозные мальформации спинного мозга	Ступенчатое или подострое начало; подтверждается МРТ или КТ с контрастированием
Паранеопластическая миелопатия	Подострое начало, сочетание с мозжечковой атаксией, полиневропатией, ускорение СОЭ, выявление антинейрональных антител (чаще GAD-65 антитела)
B12-дефицитная миелопатия	Факторы риска (атрофический гастрит, гастрэктомия, резекция желудка и др.), макроцитарная анемия, гиперинтенсивный T2-сигнал от задних столбов спинного мозга на МРТ, низкое содержание витамина B12, обратное развитие при назначении витамина B12
ВИЧ-миелопатия	Положительный анализ на ВИЧ
Сирингомиелия	Диссоциированное расстройство чувствительности, чаще на шейно-грудном уровне, сочетается с status disraphicus или опущением миндалин мозжечка, сирингомиелитическая киста, по данным МРТ
Рассеянный склероз, болезнь Девика	Превалирование парезов над спастичностью, снижение брюшных рефлексов, зрительные расстройства, ремиттирующий характер прогрессирования, наличие очагов демиелинизации в головном и спинном мозге, по данным МРТ

пациентов с рассмотрением также возможности проведения ботулинической терапии и имплантации баклофеновой помпы.

Литература

- Белоусова Е.Д. Наследственные спастические параличи / Е.Д. Белоусова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – №1. – С. 89-95.
- Belousova E.D. Hereditary spastic paraplegia / E.D. Belousova // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2010. – Vol. 1. – P. 89-95.
- Интратекальная баклофеновая терапия в России: результаты годового применения национального регистра / Е.В. Филатов, А.Р. Биктимиров, А.И. Симатов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – №12(1). – С. 79-83.
- Intrathecal baclofen therapy in Russia: results of the annual application of the national register / E.V. Filatov, A.R. Biktimirov, A.I. Simatov [et al.] // Modern technologies in medicine. – 2020. – Vol. 12(1). – P. 79-83. DOI:10.17691/stm2020.12.1.10
- Майорова Н.Г. Случай редкого фенотипа наследственной спастической параличи / Н.Г. Майорова, В.А. Павлов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – № 1(4). – С. 71-74.
- Mayorova N.G. The case of a rare phenotype of hereditary spastic paraplegia / N.G. Mayorova, V.A. Pavlov // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2014. – Vol. 1(4). – P. 71-74.
- Наследственная спастическая параличи 4-го типа у российских больных / Г.Е. Руденская, В.А. Кадникова, О.П. Сидоров [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – №119(11). – С. 11-20.
- Hereditary spastic paraplegia type 4 in Russian patients / G.E. Rudenskaya, V.A. Kadnikova, O.P. Sidorov [et al.] // S.S. Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry. – 2019. – Vol. 119(11). – P. 11-20. DOI:10.17116/jnevro201911911111
- Наследственные атаксии и параличи / С.Н. Иллариошкин, Г.Е. Руденская, И.А. Иванова-Смоленская [и др.]. – М.: МЕДПресс-информ. – 2006. – 416 с.
- Hereditary ataxia and paraplegia / S.N. Illarionovskiy, G.E. Rudenskaya, I.A. Ivanova-Smolenskaya [et al.]. – M.: MEDPress-inform. – 2006. – 416 p.
- Наследственные спастические параличи и генотипы: современные возможности диагностики / Г.Е. Руденская, В.А. Кадникова, Ф.В. Коновалов [и др.] // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса. – М., 2017. – С. 263-266.
- Hereditary spastic paraplegia and genocopy: modern diagnostic capabilities / G.E. Rudenskaya, V.A. Kadnikova, F.V. Kononov [et al.] // Parkinson's disease and movement disorders: a guide for physicians based on the materials of the IV National Congress. – M., 2017. – P. 263-266.
- Трудности диагностики дебюта спастической параличи 11-го типа у ребенка / П.В. Москалева, Е.Э. Вайман, Н.А. Шнайдер [и др.] // Трудный пациент. – 2019. – №17(1-2). – С. 42-48.
- Difficulties in diagnosing the debut of spastic paraplegia type 11 in a child / P.V. Moskalova, E.E. Wyman, N.A. Schneider [et al.] // Difficult patient. – 2019. – Vol. 17(1-2). – P. 42-48. DOI:10.24411/2074-1995-2019-10007
- Хроническая стимуляция спинного мозга при болезни Штрюмпеля: первое клиническое наблюдение / О.А. Гуца, А.А. Кашеев, А.В. Карабанов [и др.] // Неврологический журнал. – 2015. – №20(6). – С. 22-27.
- Chronic spinal cord stimulation in Strumpel disease: the first clinical observation / O.A. Gushcha, A.A. Kashcheev, A.V. Karabanov [et al.] // Neurological journal. – 2015. – Vol. 20(6). – P. 22-27. DOI:10.18821/1560-9545-2015-20-6-22-27
- Aleem A. Hereditary spastic paraplegias. clinical spectrum and growing list of genes / A. Aleem. – 2017. – 32 p. – URL: www.smgebooks.com (дата обращения: 25.05.2020)

10. Baas P.W. Axonal transport of microtubules: the long and short of it / P.W. Baas, C. Vidya Nadar, K.A. Myers // *Traffic*. – 2006. – Vol. 7(5). – P. 490-498. DOI:10.1111/j.1600-0854.2006.00392.x
11. Blackstone C. Hereditary spastic paraplegia / C. Blackstone // *Handbook of clinical neurology*. – 2018. – Vol. 148. – P. 633-652. DOI:10.1016/B978-0-444-64076-5.00041-7
12. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: a clinical and urodynamic evaluation / M. Fournassi, S. Jacquin-Courtois, M. Scheiber-Nogueira [et al.] // *Spinal Cord*. – 2012. – Vol. 50(7). – P. 558-562. DOI:10.1038/sc.2011.193
13. Boukhris A. Tunisian hereditary spastic paraplegias: clinical variability supported by genetic heterogeneity / A. Boukhris, G. Stevanin, I. Feki // *Clin Genet*. – 2009. – Vol. 75(6). – P. 527-536. DOI:10.1111/j.1399-0004.2009.01176.x
14. Expanding the clinical spectrum of SPG11 gene mutations in recessive hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum / A. Al-eem, N. Abu-Shahba, D. Swistun [et al.] // *Eur J Med Genet*. – 2011. – Vol. 54(1). – P. 82-85. DOI:10.1016/j.ejmg.2010.10.006
15. Functional effects of botulinum toxin type-A treatment and subsequent stretching of spastic calf muscles: a study in patients with hereditary spastic paraplegia / M. Niet, S. Bot, B. Warrenburg [et al.] // *J Rehabil Med*. – 2015. – Vol. 47(2). – P. 147-153. DOI:10.2340/16501977-1909
16. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic hallmarks / P. Souza, W. Rezende Pinto, G. Rezende Batistella [et al.] // *Cerebellum*. – 2017. – Vol. 16(2). – P. 525-551. DOI:10.1007/s12311-016-0803-z
17. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms / T. Giudice, F. Lombardi, F. Santorelli [et al.] // *Exp Neurol*. – 2014. – Vol. 261. – P. 518-539. DOI:10.1016/j.expneurol.2014.06.011
18. Klebe S. Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: from SPG1 to SPG72 and still counting / S. Klebe, G. Stevanin, C. Depienne // *Rev Neurol (Paris)*. – Vol. 171(6-7). – P. 505-530. DOI:10.1016/j.neurol.2015.02.017
19. Loureiro J. Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a Portuguese survey / J.L. Loureiro, E. Brandão, L. Ruano // *JAMA Neurol*. – 2013. – Vol. 70(4). – P. 481-487. DOI:10.1001/jamaneurol.2013.1956
20. Neuroimaging in hereditary spastic paraplegias: current use and future perspectives / F. Graça, T. Rezende, L. Vasconcellos [et al.] // *Front Neurol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1-10. DOI:10.3389/fneur.2018.01117
21. Rajakulendran S. Thinning of the corpus callosum and cerebellar atrophy is correlated with phenotypic severity in a family with spastic paraplegia type 11 / S. Rajakulendran, C. Paisán-Ruiz, H. Houlden // *J Clin Neurol*. – 2011. – Vol. 7(2). – P. 102-104. DOI:10.3988/jcn.2011.7.2.102
22. Schüle R. Hereditary spastic paraplegia: clinicogenetic lessons from 608 patients / R. Schüle, S. Wiethoff, P. Martus // *Ann Neurol*. – 2016. – Vol. 79(4). – P. 646-658. DOI:10.1002/ana.24611
23. Shribman S. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches / S. Shribman, E. Reid, A. Crosby // *Lancet Neurol*. – 2019. – Vol. 18(12). – P. 1136-1146. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30235-2
24. Solowska J.M. Hereditary spastic paraplegia SPG4: What is known and not known about the disease / J.M. Solowska, P.W. Baas // *Brain*. – 2015. – Vol. 138(9). – P. 2471-2484. DOI:10.1093/brain/awv178
25. Spinal direct current stimulation (ts-DCS) in hereditary spastic paraplegias (HSP): a sham-controlled crossover study / G. Ardolino, T. Bocci, M. Nigro [et al.] // *J Spinal Cord Med*. – 2018. DOI:10.1080/10790268.2018.1543926
26. The effects of functional electrical stimulation on walking in hereditary and spontaneous spastic paraparesis / J. Marsden, V. Stevenson, C. McFadden [et al.] // *Neuromodulation Technol Neural Interface*. – 2013. – Vol. 16(3). – P. 256-260. DOI:10.1111/j.1525-1403.2012.00494.x
27. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies / L. Ruano, C. Melo, M. Silva [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2014. – Vol. 42(3). – P. 174-183. DOI:10.1159/000358801

Н.А. Соловьева, А.Т. Дьяконова, Н.И. Павлова,
Х.А. Куртанов

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ДОФАМИНТРАНСПОРТНОГО БЕЛКА *SLC6A3/DAT1* С РИСКОМ НИЗКОГО АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.02

УДК 575.22

В статье представлены результаты пилотного исследования впервые проведенного молекулярно-генетического анализа ассоциации полиморфного варианта rs27072 гена дофаминтранспортного белка *SLC6A3/DAT1* с риском низкого адаптационного потенциала в якутской популяции.

Установлено, что большинство участников исследования нуждались в дополнительных источниках положительных эмоций для восстановления психоэмоционального состояния после стресса, что предполагает пониженный уровень адаптационных резервов. Молекулярно-генетический анализ распределения частоты генотипов и аллелей убедительно продемонстрировал, что среди указанных индивидов преобладали носители генотипа GG и аллеля G, тогда как индивиды, не использующие для преодоления стресса дополнительных мер, характеризовались преобладанием гетерозиготного генотипа AG и аллеля A.

Ключевые слова: ген *SLC6A3/DAT1*, полиморфизм, транспорт дофамина, адаптационный потенциал, стресс, якуты.

The article presents the results of the first molecular genetic study of the association of the polymorphic variant rs27072 of the dopamine transport protein gene *SLC6A3/DAT1* with a risk of low adaptive potential in the Yakut population.

It was found that most of the study participants needed additional sources of positive emotions to restore their psychoemotional state after stress, which suggests a lower level of adaptive reserves in the population.

Molecular genetic analysis of the frequency distribution of genotypes and alleles convincingly demonstrated that among individuals in need of additional correction of their psychoemotional state, carriers of the GG and G allele prevailed, while individuals who did not use additional measures to overcome stress were characterized by the predominance of the heterozygous AG genotype and allele A.

Keywords: *SLC6A3/DAT1* gene, polymorphism, dopamine transport, adaptive potential, stress, Yakuts.

СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна – к.м.н., с.н.с. Института биологических проблем криолитозоны ФИЦ ЯНЦ СО РАН, sonata608@yandex.ru; ЯНЦ комплексных медицинских проблем: **ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна** – м.н.с., **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела.

Адаптация человека к окружающим условиям обеспечивает его нормальную жизнедеятельность. Впервые феномен адаптации наиболее подробно был описан в работах физиологов

Г. Селье, И.П. Павлова, И.М. Сеченова [5]. Они рассматривали адаптацию как физиологический процесс поддержания гомеостаза и приспособления организма к внешним меняющимся

условиям. Профессор психофизиологии Ф.Б. Березин под адаптацией понимал процесс сохранения не только физиологического, но и психического гомеостаза; оптимальное постоянное взаимодействие человека с окружающей средой и установку наиболее эффективного соответствия между физиологическими и психологическими факторами, в процессе формирования относительно стабильных психофизиологических отношений [1]. Согласно теории профессора А.Г. Маклакова, адаптация - это не только процесс, но и свойство живого организма [2].

Таким образом, адаптация – это обширное понятие, которое включает в себя приспособление организма к меняющимся или, по-другому, «стрессовым» условиям на всех уровнях организма: физиологическом, психофизиологическом и психологическом, и понимается не только как процесс, но и как свойство личности.

Впервые понятие стресса в медицину ввел американский психофизиолог Уолтер Бредфорд Кенон. Он обратил внимание на то, что организм реагирует на воздействия извне особым образом и это влияет на постоянство его внутренней среды.

Позже канадский физиолог, эндокринолог Ганс Селье использовал понятие стресс в концепции адаптационного синдрома. По его теории, стресс – это неспецифическая реакция адаптации (приспособления) организма на изменившиеся или экстремальные условия. Неспецифичность заключается в том, что организму безразлично, какой раздражитель на него действует: жара или холод, радость или горе - ответная реакция одинакова. Ведущую роль Селье отводил эндокринной системе. При стрессе происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. По цепочке от высших эндокринных органов (гипоталамуса, гипофиза), расположенных в головном мозге, команда поступает к двум небольшим железам, расположенным над почками, – надпочечникам. Они вырабатывают и выделяют в кровь гормоны стресса: глюкокортикоиды (главный из них кортизол) и катехоламины (адреналин и норадреналин). Позднее стало понятно, что в реакции стресса участвует не только эндокринная, но и нервная система [5].

В силу индивидуальных (генетических) особенностей нервной системы каждый человек имеет свой уровень устойчивости к стрессам. На одинаковую ситуацию разные люди реагируют по-разному, все зависит от вну-

тренного состояния человека. Одной из причин низкой стрессоустойчивости, а следовательно и низкого адаптационного потенциала, может быть не только первичное снижение уровня такого нейромедиатора, как дофамин, но и его вторичная недостаточность, опосредованная малым количеством дофаминовых рецепторов. Дофамин - это нейромедиатор, относящийся к «системе вознаграждения» головного мозга, передающий сигналы от одного нейрона к другому, способный вызывать чувство наслаждения или удовлетворения. Известно, что люди с такой недостаточностью чаще склонны к пагубным привычкам, в том числе к «заеданию стресса», им сложнее преодолевать стрессовые ситуации самостоятельно, не прибегая к дополнительным стимуляторам. Предполагается, это связано с тем, что дефицит нейромедиатора обуславливает, во-первых, изначальный низкий эмоциональный фон, а во-вторых - таким людям для получения положительных эмоций необходима более сильная (выраженная) мотивация [6]. Они вынуждены восполнять недостаток положительных эмоций всеми доступными для них способами, только таким образом им удаётся адаптироваться к меняющимся условиям.

Кроме того, немаловажная роль в развитии патологических процессов, связанных с низким адаптационным потенциалом, принадлежит белку-переносчику дофамина, осуществляющему трансмембранный перенос дофамина из синаптической щели обратно в нейроны для повторного использования. Именно его активность определяет количество и длительность пребывания дофамина в синаптической щели, что, в свою очередь, делает данный белок важнейшим регулятором передачи сигналов дофамином в мозге [7].

Работа переносчика дофамина кодируется геном дофамин-транспортного белка *SLC6A3/DAT1*. У человека ген переносчика дофамина *SLC6A3/DAT1* локализован на хромосоме 5 в области p15.3, содержит 12 экзонов и имеет длину 4,2 тыс. п.о. [3, 4]. Механизм

передачи дофамина представлен на рис.1.

Принимая во внимание, что в современном мире проблема появления стресса приобретает особую актуальность, а успешность адаптации человека определяется гено-фенотипическими особенностями его организма, **целью настоящего исследования** явился поиск ассоциации полиморфного варианта rs27072 гена дофамин-транспортного белка *SLC6A3/DAT1* с риском развития низкого адаптационного потенциала в якутской популяции.

Материалы и методы исследования. Всего в исследование было включено 240 индивидов, из которых 177 (73,75%) чел. женского пола и 63 (26,25 %) – мужского. Средний возраст участников исследования составил $44,59 \pm 17,99$ года, средний возраст лиц мужского пола – $44,29 \pm 17,92$ (от 20 до 84 лет), женского пола – $44,71 \pm 18,04$ года (от 20 лет до 81 года). Все участники исследования были отобраны методом «случайной» выборки, проживали на территории Республики Саха (Якутия), являлись якутами и не имели родственных связей между собой. Этническая принадлежность учитывалась до третьего поколения. Исследование проводилось с письменного информированного согласия каждого участника.

Анализ анкетных данных, касающихся психофизиологических характеристик индивидов, был проведен в лаборатории экологической и медицинской биохимии, биотехнологии и радиобиологии Института биологических проблем криолитозоны ФИЦ ЯНЦ СО РАН. Работа по генотипированию полиморфизма rs27072 гена *SLC6A3/DAT1* проводилась в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного

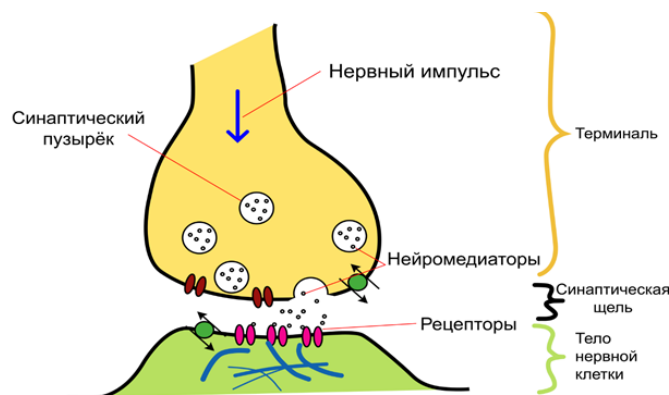


Рис.1. Механизм передачи дофамина

центра комплексных медицинских проблем.

Все участники исследования в зависимости от необходимости дополнительных источников для преодоления стресса и их вида были разделены на 4 группы (в 1-ю вошли те, кто использовал дополнительный прием пищи, во 2-ю – кто восстанавливался с помощью курения, в 3-ю – кто посещал спортзал, в 4-ю – индивиды, не испытывающие необходимость в дополнительных источниках положительных эмоций).

Молекулярно-генетический анализ проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом рестрикционных фрагментов, условия проведения реакций представлены в табл. 1. Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов проводили с использованием эндонуклеазы *MspI* («СибЭнзим», Россия), согласно инструкции (табл. 2).

Результаты амплификации фракционировали в 2 %-ном агарозном геле, с бромистым этидием, при напряжении 120-300 В, в течение 30-45 мин. Документирование и визуализацию ПЦР-амплификата проводили посредством фотографирования в UV-свете с помощью гель-документирующего прибора VilberLourmat (рис. 2). Оценка бэндов проводилась с помощью ДНК-маркера «Pus19» («Thermo Fisher Scientific», USA).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 13 for Windows. Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частоты аллелей между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Опрос показал, что порядка 80 % респондентов испытывали стрессовые ситуации более 4 раз в течение одной недели. Чаще всего, по мнению респондентов, они были связаны с повышенной психоэмоциональной и физической нагрузкой на работе, а также конфликтными ситуациями в семье (коллективе). На вопрос – каким образом участники исследования восстанавливали своё психоэмоциональное состояние, 63,75 % респондентов ответили, что прибегали к дополнительному приему пищи, предпочитая в этот момент мясные блюда или кондитерские изделия; 22,92 % опрошенных восстанавливались с помощью курения; 5 % посещали спортзал; остальные 8,33 % не

Таблица 1

Температурная программа амплификации

Стадия	Температура, °C	Время	Цикл
Первичная денатурация ДНК	95	5 мин	1
Денатурация ДНК	94	30 с	35
Отжиг (присоединение праймеров)	62	30 с	
Элонгация (первичное копирование цепей ДНК)	72	30 с	
Наращивание количества копий цепей ДНК	72	7 мин	1

испытывали необходимость в дополнительных источниках положительных эмоций.

Анализ возрастных показателей индивидов в зависимости от пола и способа восстановления психоэмоционального состояния не выявил достоверных различий. Средний возраст индивидов, использующих в качестве источника положительных эмоций пищу/курение (группа 1) и занятия в спортзале (группа 2), составил $44,1 \pm 17,15$ и $43,77 \pm 17,06$ года соответственно, для индивидов, не использующих источники дополнительных эмоций (группа 3), – $44,19 \pm 16,44$ года.

Результаты сравнительного анализа распределения генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма в группах в зависимости от способа восстановления психоэмоционального состояния представлены в табл. 3. Анализ показал, что значимых различий в распределении частоты генотипов и аллелей при сравнении показателей групп 1, 2 и 3 получено не было, наиболее часто в них встречался гомозиготный генотип GG (от 71,1 до 75,0 %). В свою очередь индивиды из группы 4 характеризовались преобладанием носителей гетерозиготного генотипа AG (45%). Статистически значимые отличия в распределении частоты генотипов и аллелей были получены

Таблица 2

Характеристика длины рестрикционных фрагментов rs27072 гена *SLC6A3/DAT1*

Аллель	Длина фрагмента, п.н.
<i>DAT1</i> *A	217
<i>DAT1</i> *G	80 и 137
AA	217
AG	217, 137, 80
GG	137, 80

при сравнении объединённых данных групп 1-3 с данными группы 4 ($p \leq 0,001$). Так, индивиды из первых трех групп характеризовались преобладающим носительством аллеля G (0,775), а индивиды из группы 4 чаще являлись носителями аллеля A (0,525). Высокая частота носительства аллеля G в группах индивидов, нуждающихся в дополнительных источниках положительных эмоций для восстановления своего психоэмоционального состояния, может свидетельствовать о его негативном влиянии на работу переносчика дофамина, тогда как наличие аллеля A скорее всего выполняет протективную функцию в работе данного переносчика.

Заключение. В результате впервые проведенного в якутской популяции пилотного исследования анализа

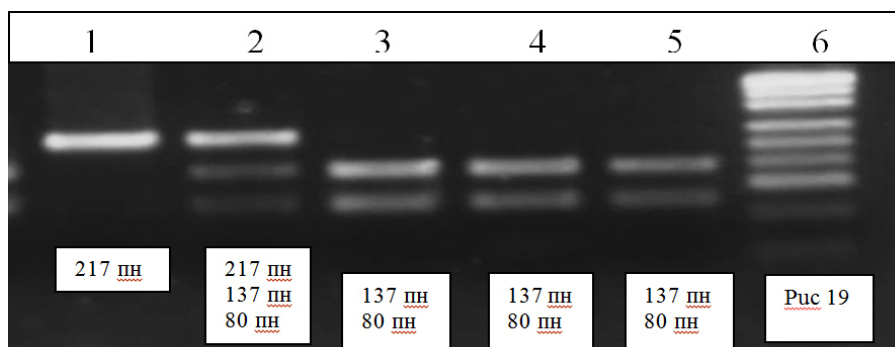


Рис. 2. Электрофореграмма продукта амплификации rs27072 гена *SLC6A3/DAT1* в 2%-ном агарозном геле: п.н. – пар нуклеотидов; 1 – AA генотип (217 п.н.); 2 – AG генотип (217, 137, 80 п.н.); 3, 4, 5 – GG генотип (137, 80 п.н.). Внутренний контроль: 6 – ДНК маркер «Pus19»

Таблица 3

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs27072 гена *SLC6A3/DAT1* в зависимости от способа восстановления психоэмоционального состояния, абс.число (%)

Генотип	Объединенные данные групп 1 и 2 n=208	Группа 3 n=12	Группа 4 n=20
AA	35 (16,83)	1 (8,33)	6 (30)
AG	25 (12,02)	2 (16,67)	9 (45)
GG	148 (71,15)	9 (75)	5 (25)

ассоциации полиморфизма rs27072 гена *SLC6A3/DAT1* с риском развития снижения адаптационного потенциала установлено, что большинство участников исследования нуждались в дополнительных источниках положительных эмоций для восстановления психоэмоционального состояния после стресса, что предполагает пониженный уровень адаптационных резервов в популяции. Также о пониженном уровне адаптационного потенциала свидетельствуют и способы его коррекции: порядка 70% выбирали дополнительное употребление высококалорийной пищи или курение, и лишь 5% исследуемых выбирали спортивные нагрузки.

Молекулярно-генетический анализ распределения частоты генотипов и аллелей убедительно продемонстрировал, что среди индивидов, нуждающихся в дополнительной коррекции своего психоэмоционального состояния, преобладали носители генотипа GG и аллеля G. Тогда как индивиды,

не использующие для преодоления стресса дополнительных мер, характеризовались преобладанием гетерозиготного генотипа AG и аллеля A.

Таким образом, поиск ассоциации полиморфизма rs27072 гена *SLC6A3/DAT1* с риском развития низкого адаптационного потенциала выявил, что аллель G может служить в качестве генетического фактора риска, определяющего более низкий уровень адаптационного потенциала у индивидов якутской популяции, и быть использован как маркер для обоснованного проведения персонализированной коррекции адаптационного потенциала по средствам применения биопрепаратов из тканей растений и животных Якутии. В свою очередь, аллель A может быть использован в качестве маркера, характерного для лиц с более высоким адаптационным потенциалом.

Исследование было проведено в рамках проекта VI.62.1.8. «Разработка биопрепаратов из тканей растений и животных Якутии на основе изучения особенностей их биохимического состава и механизмов адаптации к условиям Севера» (№ 0376-2019-0005 регистрационный номер АААА-А17-117020110055-3) Института биологических проблем криолитозоны ФИЦ ЯНЦ СО РАН и НИР Якутского научного центра комплексных медицинских проблем «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)».

Литература

1. Березин Ф. Б. Психологическая и психофизическая адаптация челове-

ка/ Ф.Б. Березин. -Л.: Наука, 1988. - 260 с. Berezin F. B. Psychological and psychophysical adaptation of man / F.B. Berezin. - L.: Nauka, 1988. - 260 p.

2. Маклаков А.Г. Личностный адаптационный потенциал: его мобилизация и прогнозирование в экстремальных условиях/ А.Г. Маклаков // Психологич. журнал. - 2001. - Т. 22, № 1. - С.16-24.

Maklakov A.G. Personal adaptive potential: its mobilization and forecasting in extreme conditions /A.G. Maklakov // Psychological Journal. - 2001.- Vol. 22. - № 1. - P. 16-24.

3. Марусин А.В. Ассоциация генов подверженности алкоголизму, шизофрении и болезни Альцгеймера с психодиагностическими признаками в популяции русских / А.В. Марусин, А.Н. Корнетов, М.Г. Сваровская // Бюл. сибирской медицины. - 2016. - № 15 (5). - С. 83-96.

Marusin A.V. Association of genes for susceptibility to alcoholism, schizophrenia, and Alzheimer's disease with psychodiagnostic traits in the Russian population / A.V. Marusin, A.N. Kornetov, M.G. Swarovskaya // Bulletin of Siberian medicine. - 2016. - № 15 (5). - P. 83-96.

4. Новикова Е.А. Связь тандемного повтора 48BP VNTR гена DRD4 с избыточной массой тела / Е.А. Новикова, Е.А. Баирова, Л.В. Рычкова // Acta biomedica scientifica. - 2017. - Т. 2, № 5, ч. 1. - С.63-68.

Novikova E.A. The relationship of the tandem repeat 48BP VNTR of the DRD4 gene with overweight /E.A. Novikova, T.A. Bairova, L.V. Rychkova // Acta biomedica scientifica. - 2017. - Vol. 2. - № 5. - Part 1 - P. 63-68.

5. Сороко С. И. Индивидуальные стратегии адаптации человека в экстремальных условиях / С.И. Сороко // Физиология человека. - 2012. - Т. 38, № 6. - С. 78-86.

Soroko S.I. Individual strategies of human adaptation in extreme conditions / S.I. Soroko // Human Physiology. - 2012. - Vol. 38. - № 6. - P. 78-86.

6. Dalley J. Nucleus Accumbens D2/3 Receptors Predict Trait Impulsivity and Cocaine Reinforcement / J. Dalley //Science. - 2007. - Vol. 315. - P. 1267-1270.

7. Ferreri Laura. Dopamine modulates the reward experiences elicited by music / Laura Ferreri, Ernest Mas-Herrero, Robert J. Zatorre // PNAS. - February 26, 2019. - Vol.116 (9). - P. 3793-3798.

Э.А. Алексеева, Л.Н. Шантанова, С.М. Николаев,
И.Ю. Малышев, И.Э. Матханов

РОЛЬ БТШ-70 И ОКСИДА АЗОТА В РЕАЛИЗАЦИИ АДАПТОГЕННЫХ РЕАКЦИЙ НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.03

УДК 615.27:616-009

На модели острого эмоционального стресса изучена роль белков теплового шока (Hsp70) и оксида азота в реализации адаптивных реакций и адаптогенного действия астрагала перепончатого, содержащего в качестве действующих веществ флавоноиды и тритерпены. Курсовое профилактическое введение экстракта астрагала перепончатого в экспериментально-терапевтической дозе 50 мг/кг на фоне острого эмоционального стресса оказывает выраженное стресспротективное действие, препятствуя развитию признаков «триады Селье»: инволюции тимуса, гипертрофии надпочечников, эрозивным повреждениям слизистой желудка. Показано, что молекулярно-клеточным механизмом повышения резистентности к стрессу является активация синтеза Hsp70, а также предупреждение стресс-индуцированной генерации NO, что обусловлено присутствием в экстракте указанных биологически активных веществ, способных активировать экспрессию белков теплового шока и обладающих выраженными антиоксидантными свойствами.

Ключевые слова: острый эмоциональный стресс, Hsp70, NO, адаптогены, астрагал перепончатый.

The role of heat shock proteins (Hsp70) and nitrogen oxide in realization of adaptive reactions and adaptogenic effect of the extract from *Astragalus membranaceus* (Fischer) Bunge containing flavonoids and triterpenes as active substance has been studied on the model of acute emotional stress. The course preventive administration of the extract from *Astragalus membranaceus* in experimental-therapeutic dose 50 mg/kg against the background of the acute emotional stress has a marked stress-protective effect preventing from the development of the "Selye's triad": involution of thymus, hypertrophy of the adrenal glands and erosive injury of the stomach mucosa. It has been shown that the activation of Hsp70 synthesis and prevention of stress-induced NO generation is the molecular-cell mechanism of increased resistance to stress due to the content of the given biologically active substances promoting activation of the heat shock proteins expression and having marked antioxidant properties.

Keywords: acute emotional stress, Hsp70, NO, adaptogenes, *Astragalus membranaceus*.

Активация синтеза белков теплового шока (Hsp) играет важную роль в адаптации к различного рода повреждающим факторам и составляет важный механизм антистрессорной защиты клеток. Стресс-белки (индуцибельные, Hsp), синтезированные в условиях стресса, являются молекулярными шаперонами, способными связываться с гидрофобными сайтами денатурированных или мутантных белков, поврежденных в результате стресса, способствуя дезагрегации аномальных белковых молекул, утилизации поврежденных белков и предотвращая процесс апоптоза [1]. При адаптации организма к таким факторам среды, как гипоксия, стресс и физическая нагрузка, синтез Hsp70 активируется под влиянием NO [3]. Исследованиями последних лет было показано, что оксид азота (NO), который является универ-

сальным регулятором, принимающим участие практически во всех физиологических процессах, протекающих в организме как в центральной нервной системе, так и на периферии, вовлечен в формирование срочной и долгосрочной адаптации и обладает выраженными защитными свойствами при стрессорных воздействиях. В то же время имеются данные, что стресс-индуцированная генерация NO радикала блокирует митохондриальное дыхание, ингибируя цитохром P-450 и гликолиз, что приводит к истощению энергетических ресурсов, нарушению функций белков, развитию утомления и повреждению клеточных структур [2]. Экстракт сухой астрагала перепончатого (ЭСАП) обладает выраженной адаптогенной активностью, повышая неспецифическую резистентность организма к повреждающим воздействиям различной природы [5]. В связи с этим интересным представляется выяснить роль белков теплового шока и NO в реализации адаптивных реакций и адаптогенного действия фитоэкстракта.

Целью исследования явилось определение роли Hsp70 и оксида азота в реализации адаптивных реакций и адаптогенного действия фитоэкстракта на модели острого эмоционального стресса.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на кры-

сах линии Wistar обоего пола массой 160–180 г. Организация, порядок проведения исследований, содержание животных в условиях сертифицированного вивария ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН соответствовали «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Рандомизация животных по группам осуществлялась с учетом пола, возраста, массы. Исследования проводились в соответствии с Правилами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях», ETS № 123 от 18.03.1986 (Страсбург, 1986). Дизайн исследования и протокол экспериментальной апробации согласован с этической комиссией Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 1 от 15.01.2016).

Модель острого эмоционального стресса воспроизводили общепринятым методом водной иммерсии путем однократного помещения животных в клетку с водой (22°C) на 30 мин. Через 2 ч после стрессорного воздействия животных декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли степень гипертрофии надпочечников, количество эрозий слизистой оболочки желудка, а также массу тимуса,

АЛЕКСЕЕВА Эльвира Алексеевна - к.м.н., доцент, зав. кафедрой Медицинского ин-та Бурятского гос. ун-та им. Доржи Банзарова, alecsseevaelvira@mail.ru, orcid.org/0000-0001-8709-6524; Ин-т общей и экспериментальной биологии СО РАН: **ШАНТАНОВА Лариса Николаевна** - д.б.н., проф., зав. лаб., **НИКОЛАЕВ Сергей Матвеевич** - д.м.н., проф., гл.н.с., **МАТХАНОВ Иринчей Эдуардович** - к.м.н.; **МАЛЫШЕВ Игорь Юрьевич** - д.м.н., проф., зав. лаб. НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН.

который затем замораживали и хранили в замороженном виде при -70°C до электрофореза. Оценивали синтез Hsp-70 в тимусе и лейкоцитах (индуцированный тепловым шоком) методом Вестерн-блот анализа с использованием антител к Hsp-70 и реактивов и оборудования фирмы "Bio-Rad" (USA). Количественная обработка полученных иммуноблотов проводилась с помощью компьютерной программы Photoshop. Активность системы NO оценивали по концентрации метаболитов NO нитратов/нитритов с использованием специального редуктора для восстановления нитратов до нитритов [4]. Концентрацию нитритов оценивали с помощью реакции Грисса с последующим спектрометрическим анализом. Животные опытных групп 0 и 1 получали per os в течение 7 дней до эксперимента водный раствор экстракта сухого астрагала перепончатого в дозе 50 мг/кг за 1 ч до кормления. Животным опытной группы 2 вводили препарат сравнения - деалкоголизированный экстракт элеутерококка в объеме 5мл/кг по аналогичной схеме. Контрольной группе аналогично вводили дистиллированную воду. Последнее введение осуществляли за 1 ч до моделирования стресса. Экстракт сухой астрагала перепончатого получен из корней *Astragalus membranaceus* (Fischer) Bunge путем двукратной экстракции 60% этанолом с ультразвуковой обработкой, последующим концентрированием и вакуумной сушкой. Согласно данным ВЭЖХ и ВЭТСХ, в составе средства обнаружено присутствие тритерпенов – астрагалозидов I, II, III и IV, изофлавонов – каликозина, каликозин-7-О-глюкозида и формонетина. Стандартизацию экстракта осуществляли по содержанию изофлавонов (28-49 мг%) и тритерпенов (52-98 мг%) [5].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Критерием значимости при статистических расчетах в данной работе являлось значение показателя вероятности ошибки (p) - не более 5 %, то есть $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Установлено, что острый эмоциональный стресс вызвал характерное для стресс-реакции повреждение слизистой оболочки желудка, преимущественно в виде эрозий, гипертрофию надпочечников и инволюцию тимуса контрольных животных, что сопровождалось увеличением концентрации нитратов/нитритов в плазме крови на

47 %, снижением базального уровня Hsp70 в тимусе крыс на 15 % по сравнению с аналогичными данными интактных животных, в то же время уровень Hsp70 в лейкоцитах контрольной группы животных, индуцированных тепловым шоком *in vitro*, повысился в 4,5 раза. Обнаружено, что курсовое превентивное введение экстракта сухого астрагала перепончатого повышает устойчивость организма к эмоциональному стрессу, о чем свидетельствует уменьшение степени гипертрофии надпочечников на 20%, увеличение относительной массы тимуса на 34 %, а также уменьшение количества эрозий слизистой желудка крыс в 2,8 раза по сравнению с показателями животных контрольной группы (табл.1).

Установлено также, что курсовое введение экстракта астрагала перепончатого на фоне острого эмоционального стресса ингибирует образование NO: концентрация метаболитов NO в плазме крови снижается на 44 % по сравнению с данными животных контрольной группы. Интересно, что курсовое введение астрагала интактным животным индуцирует синтез NO, повышая концентрацию метаболитов NO в плазме крови на 54 % (табл. 2).

На фоне курсового введения астрагала перепончатого интактным животным уровень Hsp70 в тимусе повысился на 45 % ($p < 0,05$), еще более значительное повышение уровня Hsp70, в 2,6 раза по сравнению с контролем, обнаружилось при введении испыту-

Таблица 1

Влияние ЭСАП на выраженность признаков «триады Селье» при остром эмоциональном стрессе ($M \pm m$)

Группа животных	n	Относительный вес, мг/100 г массы		Количество эрозий слизистой желудка на одно животное
		надпочечников	тимуса	
Интактная	6	$17,3 \pm 0,83$	$242,6 \pm 9,18$	0,0
Контрольная (стресс)	6	$22,0 \pm 1,42^*$	$173,4 \pm 19,53^*$	$3,2 \pm 0,52$
Опытная 1 (стресс+ астрагал)	6	$17,5 \pm 0,11^{**}$	$231,7 \pm 13,41^{**}$	$1,1 \pm 0,43^{**}$
Опытная 2 (стресс+элеутерококк)	6	$20,3 \pm 2,19$	$234,7 \pm 23,77$	$1,2 \pm 0,10^{**}$

Примечание. В табл.1-3: * различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с интактом; ** $p < 0,05$ по сравнению с контролем; n – число животных.

Таблица 2

Влияние ЭСАП на концентрацию метаболитов NO в плазме крови при остром стрессорном воздействии, ($M \pm m$)

Группа животных	Концентрация метаболитов NO (нитратов и нитритов), мкмоль/л
Интактная (n=6)	$35,5 \pm 3,43$
Опытная 0 (астрагал) (n=6)	$54,8 \pm 1,76$
Контрольная (стресс) (n=6)	$52,1 \pm 1,54^*$
Опытная 1 (стресс+астрагал) (n=6)	$29,3 \pm 1,62^{**}$

Таблица 3

Влияние ЭСАП на базальный уровень Hsp70 в тимусе и индуцированный тепловым шоком синтез Hsp70 в лейкоцитах на модели острого эмоционального стресса; ОДЕ, ($M \pm SD$)

Группа животных	Содержание Hsp70	
	в тимусе	в лейкоцитах после теплового шока
Интактная	$5,5 \pm 1,85$	$0,6 \pm 0,04$
Опытная 0 (астрагал)	$8,1 \pm 1,26$	$0,8 \pm 0,11$
Контрольная (стресс)	$4,8 \pm 0,68$	$2,9 \pm 0,32^*$
Опытная 1 (стресс+астрагал)	$13,0 \pm 2,04^{**}$	$1,0 \pm 0,13^{**}$

евого средства стрессированным животным (табл.3).

Уровень Hsp70 в лейкоцитах, индуцированных тепловым шоком, у интактных животных, получавших астрагал, повысился на 33%, в то же время в лейкоцитах животных, подвергшихся эмоциональному стрессу, на фоне введения астрагала уровень Hsp70 снизился на 66 % по сравнению с контролем.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что острый эмоциональный стресс вызвал характерное для стресс-реакции повреждение слизистой оболочки желудка, гипертрофию надпочечников и инволюцию тимуса, что сопровождалось увеличением концентрации нитратов/нитритов в плазме крови и снижением базального уровня Hsp70 в тимусе крыс. Курсовое профилактическое введение астрагала перепончатого препятствует развитию признаков «стрессовой триады», превосходя эффект экстракта элеутерококка. Повышение резистентности к эмоциональному стрессу на фоне курсового введения астрагала перепончатого сопровождается выраженной активацией у животных опытной группы экспрессии Hsp-70 в тимусе и лейкоцитах, индуцированных тепловым шоком. Как известно, в клетке существует сложно построенная система протеостаза, система взаимосвязанных белков-шаперонов, часть из которых связывает неправильно свернутые или частично денатурированные белки, а другая часть обеспечивает их АТР-зависимое сворачивание или управляемый протеолиз. Под действием стресса происходит перегрузка системы протеостаза неправильно свернутыми белками, что приводит к гибели клеток и повреждению органов [8]. Нами обнаружено, что курсовое введение экстракта астрагала перепончатого стрессированным животным достоверно повышает уровень Hsp70 в тимусе и предотвращает развитие повреждения внутренних органов. Мы предполагаем, что активация экспрессии Hsp70 в клетках является одним из ключевых механизмов стресс-протективного действия астрагала перепончатого. По данным литературы, адаптогены *Rhodiola*, *Schisandra*, *Eleutherococcus* и их комбинация в качестве ADAPT-232 (с его активным компонентом салидрозидом) стимулируют экспрессию HSF-1 и Hsp70 в изолированной нейроглии и также способствуют усилению экспрессии Hsp70 *in vivo* [10]. Курсовое введение лимонника китайского предотвращает

апоптоз гепатоцитов, вызванный введением TNF- α сенсibilизированным D-галактозамином мышам, что сопровождается увеличением экспрессии Hsp-70 в печени. Шизандрин В, выделенный из *Schisandra chinensis*, обладает нейропротективной, кардиопротективной активностью, обусловленной активацией синтеза Hsp-70 на моделях ишемии-реперфузии миокарда, интенсивной физической нагрузки, эмоционального стресса [11]. Хотя раннее выделение оксида азота за счет активности эндотелиальной синтазы оксида азота важно для поддержания вазодилатации, нами получены данные, подтверждающие повреждающую роль высоких концентраций NO, увеличение продукции которого у подвергнутых острому стрессу животных, по-видимому, вызывает окислительное повреждение клеточных мембран образовавшимся в процессе взаимодействия со свободными радикалами пероксинитритом. Курсовое введение экстракта астрагала перепончатого ограничивает чрезмерную стресс-реакцию и повреждающие эффекты NO у стрессированных животных. Можно предположить, что данный механизм обусловлен присутствием в его составе флавоноидов - каликозина, каликозин-7-О-глюкозида, обладающих, как известно, выраженным антиоксидантным действием. Антиоксидантная активность изофлавоноидов включает предотвращение снижения активности антиоксидантных ферментов, хелатирование ионов железа и меди, участвующих в производстве свободных радикалов, поглощение АФК. Кроме того, антиоксидантную активность проявляют полисахариды астрагала перепончатого, как *in vitro*, так и *in vivo*: повышают активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, уровень восстановленного глутатиона, ингибируют образование МДА. Показано, что полисахариды астрагала перепончатого защищают митохондрии от окислительного повреждения и повышают активность антиоксидантов в митохондриях печени и мозга мыши [9,12]. Таким образом, активация экспрессии Hsp-70 и предупреждение стресс-индуцированной генерации NO в тканях является сочетанным молекулярно-клеточным механизмом реализации стресс-протективного действия астрагала перепончатого, обусловленным присутствием в его составе флавоноидов: изофлавонов – каликозина, каликозин-7-О-глюкозида.

Выводы:

1. Острый эмоциональный

стресс вызвал характерное для стресс-реакции эрозивное повреждение слизистой оболочки желудка, гипертрофию надпочечников и инволюцию тимуса в контрольной группе, что сопровождалось увеличением концентрации нитратов/нитритов в плазме крови на 47 %, снижением базального уровня Hsp70 в тимусе на 15% ($p \leq 0,05$).

2. Курсовое профилактическое введение суммы изофлавонов (28-49 мг%) и тритерпенов (52-98 мг%) астрагала перепончатого в экспериментально-терапевтической дозе 50 мг/кг на фоне острого эмоционального стресса оказывает выраженное стресс-протективное действие, препятствуя развитию признаков «триады Селье»: инволюции тимуса (на 34%), эрозивным повреждениям слизистой желудка (в 2,8 раза), гипертрофии надпочечников (на 20%) ($p \leq 0,05$).

3. Повышение резистентности к эмоциональному стрессу на фоне курсового введения испытуемого средства сопровождается активацией экспрессии Hsp-70 в 2,6 раза ($p \leq 0,05$), что выявляется в условиях *in vivo*, но не *in vitro*.

4. Концентрация метаболитов NO в плазме крови опытной группы на фоне введения суммы изофлавонов (28-49 мг%) и тритерпенов (52-98 мг%) астрагала перепончатого снижалась на 44 %. Введение испытуемого средства интактной группе сопровождалось выраженной активацией системы NO (на 54%) ($P \leq 0,05$).

Литература

1. Гужова И.В. Механизмы работы шаперона Hsp70 в нормальных клетках и при клеточной патологии: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук / Гужова Ирина Владимировна. - СПб., 2004. - 45 с.
2. Guzova I.V. Mechanisms of the Hsp70 chaperone in normal cells and in cellular pathology: author. dis. ... Dr. biol. sciences / Guzova Irina Vladimirovna. - SPb., 2004. - 45 p.
3. Дено оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно-сосудистой системе / Е.Б. Манухина, Г.Ф. Дауни, Р.Т. Маллет [и др.] // Патогенез. - 2012. - №10 (2). - С.19-27.
4. Depot of nitric oxide (NO) and its adaptive role in the cardiovascular system / E.B. Manukhina, G.F. Downey, R.T. Mallet [et al.] // Pathogenesis. - 2012. - №10 (2). - P.19-27.
5. Малышев И.Ю. Стресс-лимитирующая система оксида азота / И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2000. - № 10. - С. 1283 - 1292.
6. Malyshev I.Yu. Stress-limiting nitric oxide system / I.Yu. Malyshev, E.B. Manukhina // Sechenov Russian physiological journal. - 2000. - №10. - P. 1283 - 1292.
7. Редуктор нитратов: патент 2161303 Российская Федерация МПК G01N31/22, G01N27/00, G01N21/00, B01F3/00 / заявитель

и патентообладатель : Круглов С.В., Амелин В.Г., Ларионов Н.П.; подано 27.02.2000. – Опубл. 27.12.2000. – Бюл. № 2000. – 36 с.

Reducer of nitrates: patent 2161303 Russian Federation MPK G01N31 / 22, G01N27 / 00, G01N21 / 00, B01F3 / 00 / applicant and patentee: S.V. Kruglov, V.G. Amelin, N.P. Larionov; filed 27.02.2000. – Publ. 12/27/2000. – Bul. №2000. – 36 p.

5. Способ получения средства, обладающего адаптогенным действием: патент 2582952 Российская Федерация / Д.Н. Оленников, Г.В. Чехирова, Л.М. Танхаева [и др.]; заявитель и патентообладатель ИО и ЭБ СО РАН. – Опубл. 27.04.2016. – Бюл. № 12.

A method of obtaining an agent with an adaptogenic effect: patent 2582952 Russian Federation / D.N. Olennikov, G.V. Chehrova, L.M. Tankhaeva [et al.]; applicant and patentee of IO and EB SB RAS. – Publ. 04/27/2016. – Bul. №12.

6. Чичёва М.М. Белок теплового шока HSP70 модулирует нейродегенеративный процесс в трансгенной модели протеинопатии / М.М. Чичева // Russian Scientist. – 2018. – №2 (1). – С.3-12.

Chicheva M.M. Heat shock protein HSP70 modulates the neurodegenerative process in the transgenic model of proteinopathy / M.M. Chicheva // Russian Scientist. – 2018. – №2 (1). – P.3-12.

7. Asea A. Evaluation of molecular chaperones Hsp 72 and neuropeptide Y as characteristic markers of adaptogenic activity of plant extracts / A. Asea, P. Kaur, A. Panossian, K.G. Wikman // Phytomed. – 2013. – Vol. 20. – P. 1323-1329.

8. Leak R.K. Heat shock proteins in neurodegenerative disorders and aging / R.K. Leak // J. Cell. Commun. Signal. – 2014. – № 8(4). – P. 293-310.

9. Liu P. Anti-Aging Implications of Astragalus Membranaceus (Huangqi): A Well-Known

Chinese Tonic/ P. Liu, H. Zhao, Y. Luo //Aging Dis. – 2017. – №8. – P. 868–886. doi: 10.14336/AD.2017.0816.

10. Panossian A. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity / A. Panossian, G. Wikman // Pharmaceuticals – 2010. – № 3. – P. 188-224.

11. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals / A. Panossian //Annals of the New York Academy of Sciences. –2017. – № 1401 (1). – P. 49-64.

12. Systematic Review of Phytochemistry, Pharmacology and Pharmacokinetics on Astragali Radix: Implications for Astragali Radix as a Personalized Medicine / G.Zhenzhen, L.Yanmei, K. Muyan [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20(6). – P. 1463. doi: 10.3390/ijms 20061463

А.В. Герасимов, Д.К. Гармаева, С.А. Фёдорова,
В.П. Костюченко, А.В. Потапов, Е.Ю. Варакута,
А.А. Денисов, С.В. Логвинов

ИНФРАДИАННЫЙ РИТМ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ И КАЛЬЦИФИКАЦИЯ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.04

УДК 611.814.53:612.4.09

С целью верификации предположения о лунафазной секреторной активности и кальцификации шишковидной железы методами электронной микроскопии исследована динамика отложения мозгового песка и изменения митохондрий в пинеалоцитах у крыс. Сделан вывод о преимущественно мелкодисперсном характере распределения кальцификатов в пинеалоцитах и соединительнотканной строме органа, увеличении их содержания в последнюю четверть синодического месяца после лунафазного сдвига функционального состояния шишковидной железы в сторону более низкой секреторной активности.

Ключевые слова: шишковидная железа, крысы, ультраструктура, кальцификация, инфрадианный ритм.

In order to verify the assumption of lunaphase secretory activity and pineal gland calcification, the dynamics of brain sand deposition and changes of mitochondria in pinealocytes in rats were studied using electron microscopy. It is concluded that the distribution of calcifications in pinealocytes and connective tissue stroma of the organ is mainly fine-dispersed, and their content increases in the last quarter of the synodic month after the lunaphase shift in the functional state of the pineal gland towards lower secretory activity.

Keywords: pineal gland, rats, ultrastructure, calcification, infradian rhythm.

Введение. У животных в суровых условиях выживания на Крайнем Севере шишковидная железа отличается крупными размерами [8]. Благодаря секреции пинеального гормона мелатонина, у них поддерживается

нормальное функционирование генов суточных часов в пейсмейкерных нейронах супрахиазматических ядер гипоталамуса [9]. Проявляет активность гипоталамо-спинально-ганглионарно-пинеальное звено мелатониновой «петли». Организм адаптируется к длительному отсутствию ретино-гипоталамической фотостимуляции, воздействию низкой температуры, других неблагоприятных факторов окружающей среды. Однако секреция мелатонина способствует кальцификации шишковидной железы, что осложняет её функционирование [7]. Отсутствие фотостимуляции при двусторонней энуклеации в эксперименте на песчанках сопровождалось не только усилением выработки мелатонина, но и более выраженной кальцификацией шишковидной железы, тогда как после ганглиозектомии верхних шейных авто-

номных узлов кальцификация вообще не проявлялась [10]. При длительном освещении крыс (45, 90 сут) наблюдались морфологические признаки гипofункции шишковидной железы с уменьшением удельного объёма митохондрий в цитоплазме пинеалоцитов [4]. Митохондрии являются исключительным местом синтеза суточного хронобиотика мелатонина. В пинеалоцитах при активизации деятельности железы мелатонин стимулирует слияние митохондрий и подавляет деление (митофагию) [3]. Кроме суточных биоритмов в шишковидной железе проявляются морфологические признаки лунафазной активности [1, 5, 6]. Изменения митохондрий в пинеалоцитах в различные фазы синодического месяца (29,5 сут), инфрадианный ритм кальцификации шишковидной железы остаются неизученными.

ФГБОУ ВО «Сибирский ГМУ» МЗ России (г. Томск): **ГЕРАСИМОВ Александр Владимирович** – д.м.н., доцент, проф. кафедры, a_gerasimov@sibmail.com, **КОСТЮЧЕНКО Витта Петровна** – к.м.н., ст. препод., **ПОТАПОВ Алексей Валерьевич** – д.м.н., проф., **ВАРАКУТА Елена Юрьевна** – д.м.н., зав. кафедрой, **ДЕНИСОВ Андрей Александрович** – д.м.н., доцент, проф. кафедры, **ЛОГВИНОВ Сергей Валентинович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой; СВФУ им. М.К. Аммосова: **ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, **ФЁДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с.; зав. НИЛ молекулярной биологии Института естественных наук, с.н.с. ЯНЦ КМП

Цель исследования – проанализировать лунафазные изменения митохондрий в пинеалоцитах и явления кальцификации шишковидной железы у крыс.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 150 крысах Вистар в соответствии с правилами лабораторной практики (приказ Минздрава России от 19.06.2003 № 267). Для исключения различий, связанных со стрессом на перенаселение, возрастом, полом, сезоном года и временем суток, самцов массой 180–200 г в течение 29 сут содержали в клетках по 5 особей при постоянной суточной фотофазе и ежедневно в 16 ч, когда активность шишковидной железы достигала минимума, выводили из эксперимента [2]. Железу забирали после декапитации под эфирным наркозом, фиксировали в смеси 4% параформальдегида и 2,5% глутаральдегида на 0,1М какодильном буфере (pH 7,4), постфиксировали в 1%-ном растворе тетраоксида осмия, обезвоживали в этаноле и ацетоне, заключали в смесь смол эпон–аралдит. Срезы изготавливали на ультратоме «Leica EM UC7» (Австрия), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, исследовали в трансмиссионном микроскопе «JEM-100 CX II» (JEOL, Япония). На электронограммах 15×22,5 см с помощью 368-точечной тест-системы подсчитывали удельный объём митохондрий в цитоплазме пинеалоцитов. Данные обрабатывали с помощью пакета программ «Statistica for Windows», версия 7 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение. У крыс гормонпродуцирующие клетки шишковидной железы условно можно подразделить на четыре типа. Тип IA – светлые пинеалоциты с развитой гранулярной эндоплазматической сетью (ГЭС), которые содержат в цитоплазме не только митохондрии, комплекс Гольджи, секреторные гранулы, синаптические ленты, полисомы, но

и осмиофильные тельца с мозговым песком. Тип IB – самые крупные и численно преобладающие светлые пинеалоциты, богатые митохондриями, с комплексом Гольджи, полисомами, единичными цистернами ГЭС, секреторными гранулами и синаптическими лентами. Тип II – тёмные мелкие пинеалоциты с более электронно-плотным матриксом цитоплазмы, чем у светлых клеток, множеством полисом, немногочисленными митохондриями, без секреторных гранул и синаптических лент в цитоплазме – признаков секреторной активности (в состоянии покоя). Тип III – дегенерирующие пинеалоциты.

Удельный объём митохондрий в цитоплазме клеток IB больше в 1,9–3 раза, чем в клетках IA, и в 1,6–1,9 раза, чем в клетках типа II, что позволяет рассматривать клетки IB как главные пинеалоциты, вырабатывающие мелатонин [3]. В клетках типа IA в первую четверть синодического месяца удельный объём митохондрий снижается по сравнению с новолунием в 1,2 раза, в полнолуние по сравнению с предшествующей фазой – возрастает в 1,3 раза и сохраняется на высоком уровне вплоть до новолуния. В новолуние в теле клеток IA осмиофильных телец больше, чем в полнолуние, в отростках – меньше. Внутриклеточный транспорт является энергоёмким процессом, и митохондрии в клетках IA не только участвуют в выработке мелатонина, но и обеспечивают энергией, по-видимому, транспорт осмиофильных телец с мозговым песком. В полнолуние удельный объём митохондрий в клетках IB в 1,1 раза меньше, чем в новолуние, что соответствует ранее опубликованным данным о лунафазных сдвигах функциональной активности шишковидной железы у крыс и мышей [1, 5, 6]. Уменьшение удельного объёма митохондрий в пинеалоцитах IB в первую четверть синодического месяца после завер-

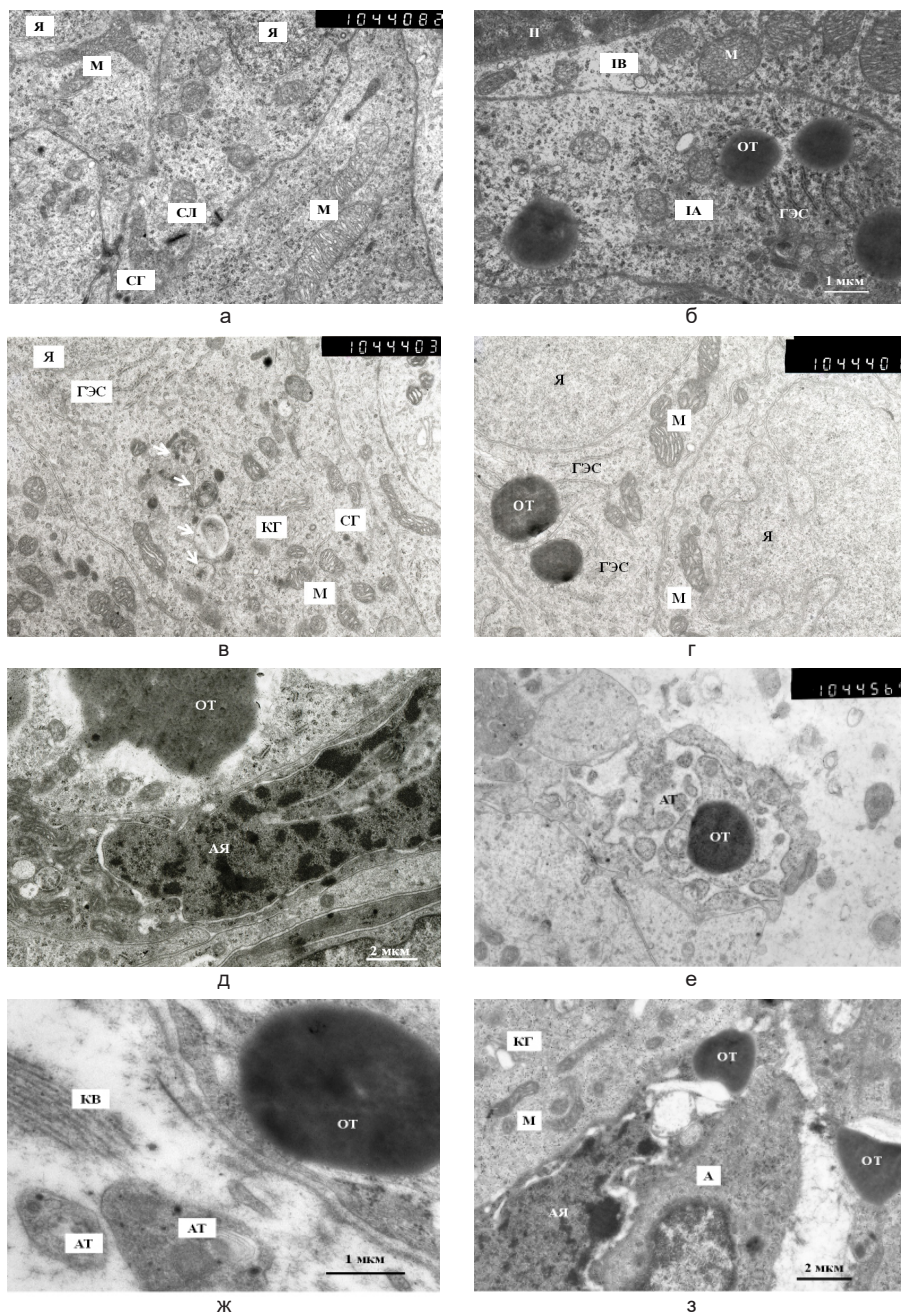
шения фазы активного функционирования, возможно, связано с деструкцией части органелл, участвовавших в синтезе мелатонина. В полнолуние снижается не только секреторная активность шишковидной железы, но и, очевидно, активность внутриклеточных процессов в пинеалоцитах, не принимающих участия в секреции мелатонина и транспортировке осмиофильных телец, поскольку именно в эту фазу достигает минимума удельный объём митохондрий в цитоплазме клеток типа II (таблица).

В новолуние в главных гормонпродуцирующих клетках митохондрии не только увеличиваются в размерах, но и приобретают спиралевидную и разветвлённую Т-образную форму (рисунок, а, б). В следующую фазу синодического месяца митохондрии уменьшаются в размерах, митохондриальный матрикс уплотняется, отдельные органеллы подвергаются кальцификации, претерпевают деструктивные изменения и при участии лизосом превращаются в тельца с осмиофильным матриксом и мелкодисперсными включениями кальцификатов (мозговым песком), характерные для клеток IA (рисунок, в). В полнолуние в части IB клеток с явлениями митофагии оболочка ядра становится складчатой (рисунок, г). Проявляются морфологические признаки запрограммированной гибели пинеалоцитов (рисунок, д). Апоптотические тельца чаще обнаруживаются в последнюю четверть синодического месяца, причём мелкие зёрна кальцификатов из осмиофильных телец и фрагментов цитоплазмы на месте гибели пинеалоцитов попадают в межклеточное пространство и связываются с коллагеновыми волокнами стромы (рисунок, е, ж). Утилизация погибших пинеалоцитов (пинеалоцитофагия) осуществляется, по-видимому, при участии астроцитов также преимущественно в фазу убывающей Луны (рисунок, з).

Лунафазные изменения удельного объёма митохондрий в цитоплазме различных типов пинеалоцитов у крыс в течение синодического месяца, Ме (Q_1 – Q_3)

Фаза (сут)	Тип IA	Тип IB	Тип II
Новолуние (1–7)	6,15° (5,57–7,04)	14,41° (13,84–15,098)	8,81 (7,21–9,32)
Первая четверть (8–15)	5,25*° (4,31–6,08)	15,62° (14,58–16,78)	8,27 (7,12–8,96)
Полнолуние (16–22)	6,82° (6,11–7,24)	12,96*° (11,46–15,02)	7,53* (5,81–8,35)
Последняя четверть (23–29)	6,33° (5,56–6,72)	13,64° (12,20–14,56)	8,48 (7,25–9,86)

Примечание. * – значимые различия с новолунием, ° – с типом II в каждую фазу цикла.



Лунафазные изменения ультраструктуры шишковидной железы у крыс: а-б – новолуние, в – фаза растущей Луны (первая четверть), г-д – полнолуние, е-з – фаза убывающей Луны (последняя четверть), А – астроцит, АЯ – апоптотическое ядро, АТ – апоптотические тельца, ГЭС – гранулярная эндоплазматическая сеть, КВ – коллагеновые волокна, КГ – комплекс Гольджи, М – митохондрии, ОТ – осмиофильные тельца с песчинками кальцификатов, СЛ – синаптические ленты, СГ – секреторные гранулы, Я – ядра пинеалоцитов, IА, IВ и II – типы пинеалоцитов, стрелки – формирующиеся осмиофильные тельца. Увеличение: а – е, з – 10000, ж – 30000

Заключение. Таким образом, у молодых половозрелых крыс кальцификация шишковидной железы проявляется в виде мелкодисперсных отложений мозгового песка в митохондриях и осмиофильных тельцах функционирующих и дегенерирующих пинеалоци-

тов, апоптотических тельцах на месте их гибели и коллагеновых волокнах стромы органа. Кальцификация является следствием лунафазных изменений митохондрий в пинеалоцитах и секреторной активности шишковидной железы. Внутриклеточная кальцифи-

кация пинеалоцитов становится более выраженной в первую четверть синодического месяца после фазы более активного функционирования в новолуние. В фазу угнетения секреторной активности в полнолуние и в последнюю четверть лунного цикла на фоне запрограммированной гибели части пинеалоцитов кальцификаты высвобождаются и откладываются в соединительной ткани.

Литература

1. Морфологические маркёры лунафазных изменений органов у крыс / А.В. Герасимов, В.П. Костюченко, Д.К. Гармаева, С.А. Фёдорова // Якутский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 13–16.
2. Morphological markers for lunaphase changes of organs in rats / A.V. Gerasimov, V.P. Kostyuchenko, D.K. Garmaeva, S.A. Fedorova // Yakutskij medicinskij zhurnal (Yakut medical journal). – 2014. – № 1. – P. 13–16.
3. Diurnal rhythms of pinealocyte ultrastructure, pineal serotonin content and plasma melatonin level in the domestic pig / B. Lewczuk, M. Nowicki, M. Prusik [et al.] // Folia Histochem. Cytobiol. – 2004. – Vol. 42, № 3. – P.155–163.
4. 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.
5. Gerasimov A.V. Morphological changes in the pineal gland of rats under conditions of long-term exposure to bright light / A.V. Gerasimov, V.P. Kostyuchenko, S.V. Logvinov // Bul. Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 150, № 7. – P. 86–88. DOI: org/10.1007/s10517-010-1076-z.
6. Pineal gland as an endocrine gravitation lunasensor: manifestation of moon-phase dependent morphological changes in mice / A.V. Gerasimov, V.P. Kostyuchenko, A.S. Solovieva, A.M. Olovnikov // Biochemistry (Moscow). – 2014. – Vol. 79, № 10. – P. 1064–1074. DOI: org/10.1134/S0006297914100083.
7. Infradian rhythm of the content of secretory granules in pinealocyte cytoplasm in mice and rats / A.V. Gerasimov, V.P. Kostyuchenko, A.V. Potapov [et al.] // Bul. Exp. Biol. Med. – 2018. – Vol. 165, № 2. – P. 276–279. DOI: org/10.1007/s10517-018-4147-1.
8. Pineal calcification, melatonin production, aging, associated health consequences and rejuvenation of the pineal gland / D. Tan, B. Xu, Xi. Zhou, R. Reiter // Molecules. – 2018. – Vol. 23, № 2. – P. 301. DOI: org/10.3390.
9. Ralph C. The pineal gland and geographical distribution of animals / C. Ralph // Int. J. Biometeorol. – 1975. – Vol. 19. – P. 289–303. DOI: 10.1007/BF01451040.
10. Waly N. Circadian pattern of melatonin MT1 and MT2 receptor localization in the rat suprachiasmatic nucleus / N. Waly, R. Hallworth // J. Circadian Rhythms. – 2015. – Vol. 13. – P. 1–7. DOI: 10.5334/jcr.ab.
11. Welsh M. Effects of superior cervical ganglionectomy, constant light and blinding on the gerbil pineal gland: an ultrastructural analysis / M. Welsh // (Abstract) Anat. Rec. – 1977. – Vol. 187. – P. 746.

С.Н. Балашова, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева

ЗАВИСИМОСТЬ АКТИВНОСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ЧЕЛОВЕКА НА ОБЩЕЕ КРАТКОВРЕ- МЕННОЕ ОХЛАЖДЕНИЕ ОТ ИСХОДНОГО СОДЕРЖАНИЯ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.05

УДК 612.13:613.166.9:616.155.34

Проведено изучение активности гемодинамической реакции человека на общее кратковременное охлаждение в холодовой камере в течение 5 мин при температуре -25°C в зависимости от исходного содержания нейтрофилов в периферической венозной крови. Фоновая нейтропения снижает уровень гемодинамической реакции на кратковременное общее охлаждение, обуславливая менее выраженное перераспределение нейтрофилов и лимфоцитов из циркулирующего в маргинальный пул. Достижение необходимого в данных условиях перераспределения требует более значимой вазоконстрикции и высоких концентраций эндотелина-1.

Ключевые слова: гемодинамическая реакция, общее кратковременное охлаждение, нейтрофилы, лимфоциты, эндотелин-1.

The hemodynamic activity of human response to general short-term cooling during 5 minutes in cold chamber at -25°C , depending on the initial content of neutrophils in the peripheral venous blood, was evaluated. Background neutropenia reduces the hemodynamic response to short-term general cooling, resulting in less pronounced redistribution of neutrophils and lymphocytes from the circulating to the marginal pool. The achievement of required in these terms redistribution needs a more significant vasoconstriction and high concentrations of endothelin-1.

Keywords: hemodynamic reaction, general short-term cooling, neutrophils, lymphocytes, endothelin-1.

Введение. Микроциркуляторное русло является системой транспортного кровотока, его функциональное состояние меняется в зависимости от состояния тканей, обеспечиваемых кровью данным участком кровотока [4, 8-10, 19, 22, 29]. Миграция и перфузия клеток обеспечивается значительным замедлением скорости кровотока в капиллярной сети кровеносного русла. При этом создается возможность прилипания клетки к стенке капилляров с последующим выходом её за пределы сосудистого русла [17, 20, 32]. Сосудистая реакция на влияние любого потенциального патогена, как правило, является двухфазной. Вначале наступает кратковременное сужение сосудов и гемоconцентрация в венозной сети. Вазоконстрикторный эффект в самой ранней реакции сосудов на повреждающий фактор установлен у серотонина. Серотонин в зависимости от дозы и времени влияния повреждающего фактора может вызывать

и спазм, и расширение сосудов [12, 16, 36]. Неоднозначные влияния и свойства серотонина включают ещё его способность стимулировать пролиферацию [14]. Влияние гистамина более однозначно. В течение первых 1-1,5 с наступает почти полное угнетение электрической активности гладких мышц венул и снижение кровенаполнения сосуда на 70-85%. Вазодилатация обеспечивает возрастание объема крови и ускорение её текучести. В этой фазе активность агрегации клеток крови уже резко снижается, а венозный отток резко увеличивается. Одновременно с дилатацией сосудов происходит расхождение клеток с формированием щелей путем сокращения преимущественно субплазмалеммального слоя. Затем через 20 с сокращается и поверхностная мембрана эндотелиоцита [1]. Срок жизни гистаминовых щелей или каналов в эндотелии не превышает 10 мин. Восстановление тонуса и проницаемости сосудистой стенки, вызванной серотонином, гистамином, кининами или другими агентами, обеспечивают катехоламины. Spector W.G. и Willoughby D.A. в 1968 г. впервые показали, что ингибиторы ферментов метилтрансферазы, диоксифенилаланин-декарбоксилазы, дофамин- β -оксидазы предотвращают воспаление, вызванное серотонином, гистамином, брадикинином и

калликреином [36]. Затем в 1976 г. D.L. Marciniak, J.J. Maciejko и D.E. Dobbins установили, что норадреналин предупреждает реакцию лимфотока на гистамин [30].

Нейтрофильные гранулоциты мигрируют к очагу патологии на самых ранних стадиях болезни, впрочем, как и при любом другом патологическом процессе нейтрофилы первыми появляются в очаге неблагополучия [23, 25, 39]. В определении направления миграции и в преодолении барьеров между кровью и тканями основную роль играют хемотаксические сигналы и специфические межклеточные взаимодействия, которые могут быть нарушены под воздействием холода. Реакция клетки на холод опосредована наличием как терморецепторов на мембране, так и рецепторов к медиаторам холодового воздействия (катехоламины, цитокины, вазомоторные амины, глюкокортикоиды).

Цель исследования – оценить активность гемодинамической реакции человека на общее кратковременное охлаждение в зависимости от исходного содержания нейтрофилов в периферической венозной крови.

Материалы и методы исследования. Проведено изучение показателей периферической венозной крови у 158 добровольцев до и сразу после нахождения в холодовой камере УШЗ-25Н (Россия) в течение 5

мин при температуре -25°C . Все волонтеры на момент обследования не имели хронических и/или рецидивирующих заболеваний. Обследование проводили с письменного согласия респондентов с соблюдением основных норм биомедицинской этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964, с изменениями и дополнениями на 2013 год).

Для исследования брали периферическую венозную кровь из локтевой вены утром натощак до и после нахождения в холодильной камере. Количество клеток лейкограммы, моноцитогаммы, лимфоцитогаммы, нейтрограммы подсчитывали в мазках крови, окрашенных методом по Романовскому-Гимзе; моноцитогамму определяли по О.Н. Григоровой (1956), лимфоцитогамму – по методу И.А. Кассирского (1970), нейтрограмму – по методу Й. Тодорова (1968). Фагоцитарную активность нейтрофилов изучали с помощью тест-набора химической компании «Реакомплекс» (г. Чита). Выделение мононуклеаров из периферической крови проводили по методу А. Воупн (1976), фенотипирование лимфоцитов – в непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», «Сорбент», г. Москва) и методом проточной цитометрии с помощью аппарата Erics XL фирмы «Beckman Coulter» (США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция). В плазме и сыворотке крови методом твердофазного ИФА на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия) с соответствующими реактивами определяли содержание адреналина и норадреналина («IBL» Германия), эндотелина-1 («Biomedica» Чехия).

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoft, США). Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Кратковременное в течение 5 мин общее охлаждение вызывает снижение содержания нейтрофильных гранулоцитов в венозной крови более чем в 1,5 раза у 56 из 158 обследуемых (35,44%). Известно, что уровень фоновой активности иммунной систе-

мы является фактором, обеспечивающим формирование адаптивной реакции. В связи с этим результаты исследований обследуемых лиц со снижением содержания нейтрофилов были разделены на 2 группы по уровню исходного содержания нейтрофилов. В первую группу вошли лица с нейтропенией, $n=22$ (содержание нейтрофилов $<2,0 \times 10^9$ кл/л), во вторую – с нормальным содержанием нейтрофилов, $n=34$ ($2,0-5,5 \times 10^9$ кл/л). Гемодинамическая реакция на общее охлаждение с переходом нейтрофильных гранулоцитов из циркулирующего в маргинальный пул проявляется более выражено во второй группе обследованных. Это касается и общего содержания нейтрофилов, и клеток в структуре нейтрограммы (таблица). Отсутствие изменения в уровне палочкоядерных форм и нейтрофилов с 5 и более сегментами ядра в первой группе показывает, что в условиях нейтропении реагируют на холодовой фактор клетки функцио-

нально наиболее активные и зрелые. Но и до влияния общего охлаждения содержание палочкоядерных нейтрофилов и клеток с 5 сегментами ядра на фоне нейтропении было заметно ниже ($p<0,05-0,01$).

Миграционная обязанность является основной для гранулоцитов, поскольку и фагоцитарная, и секреторная их функции реализуются в основном в тканях. Под влиянием общего охлаждения фагоцитарная активность нейтрофилов крови практически не снижается в обеих группах обследуемых людей ($57,50 \pm 5,45$ и $52,63 \pm 4,78\%$; $64,55 \pm 4,77$ и $56,36 \pm 3,32\%$). Нейтрофилы выполняют 2 основные функции – фагоцитоз и секреция биологически активных веществ; клетки с повышенной фагоцитарной функцией менее активно секретируют биологически активные субстанции [5, 6]. В этой ситуации можно говорить, что проявления миграционной активности нейтрофилов касаются клеток, инициирующих пре-

Состав клеток периферической венозной крови у лиц с фоновой нейтропенией и нормальным содержанием нейтрофилов до и после кратковременного охлаждения ($M \pm m$)

Клетки, $\times 10^9$ кл/л	Исходное содержание нейтрофильных гранулоцитов			
	$<2,00 \times 10^9$ кл/л		$>2,00 \times 10^9$ кл/л	
	до	после	до	после
Лейкоциты	$3,40 \pm 0,24$	$2,75 \pm 0,18^*$	$4,88 \pm 0,34$	$3,39 \pm 0,37^{**}$
Нейтрофилы	$1,70 \pm 0,11$	$1,19 \pm 0,08^*$	$2,47 \pm 0,12$	$1,65 \pm 0,12^{**}$
Сегментоядерные нейтрофилы	$1,60 \pm 0,10$	$1,11 \pm 0,08^*$	$2,26 \pm 0,12$	$1,53 \pm 0,11^{**}$
Палочкоядерные нейтрофилы	$0,10 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,05$	$0,12 \pm 0,03^*$
Нейтрофилы, 2 сегмента ядра	$0,53 \pm 0,09$	$0,31 \pm 0,06^*$	$0,76 \pm 0,07$	$0,52 \pm 0,05^{**}$
Нейтрофилы, 3 сегмента ядра	$0,70 \pm 0,04$	$0,51 \pm 0,04^*$	$0,94 \pm 0,06$	$0,68 \pm 0,06^{**}$
Нейтрофилы, 4 сегмента ядра	$0,30 \pm 0,04$	$0,23 \pm 0,03^*$	$0,45 \pm 0,07$	$0,27 \pm 0,03^*$
Нейтрофилы, 5 и > сегментов ядра	$0,06 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01^*$
Моноциты (общее содержание)	$0,24 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,03$
Промоноциты	$0,13 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,02$
Зрелые моноциты	$0,11 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01^*$	$0,08 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$
Полиморфоядерные моноциты	$0,05 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,00^*$	$0,04 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$
Эозинофилы	$0,08 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,01$
Натуральные киллеры CD16+	$0,22 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,03^*$
Лимфоциты	$1,38 \pm 0,19$	$1,30 \pm 0,13$	$2,10 \pm 0,14$	$1,49 \pm 0,18^*$
Малые лимфоциты	$0,71 \pm 0,14$	$0,80 \pm 0,14$	$1,04 \pm 0,12$	$0,56 \pm 0,09^*$
Средние лимфоциты	$0,35 \pm 0,08$	$0,23 \pm 0,04^*$	$0,34 \pm 0,06$	$0,17 \pm 0,03^{**}$
Большие лимфоциты	$0,17 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,02^*$	$0,14 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,02^*$
CD3+	$0,34 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,04^*$	$0,34 \pm 0,06$	$0,13 \pm 0,03^{**}$
CD10+	$0,27 \pm 0,04$	$0,19 \pm 0,02^*$	$0,29 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,03^*$
CD71+	$0,30 \pm 0,05$	$0,19 \pm 0,05^*$	$0,36 \pm 0,06$	$0,18 \pm 0,03^*$
CD25+	$0,22 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,05$	$0,17 \pm 0,02^*$
HLADR	$0,25 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,06$	$0,16 \pm 0,02^*$
CD8+	$0,31 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,03^*$	$0,26 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,02^*$
CD4+	$0,26 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,04$	$0,32 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,03^*$
CD95+	$0,20 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,02^*$	$0,25 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,02^*$

* $p<0,05$, ** $p<0,01$.

вентивные реакции защиты, обеспечивающих регуляторные реакции тканей за счет гуморальных медиаторов.

В данном исследовании не установлено изменений общей концентрации моноцитов в обеих группах, но при нейтропении после кратковременного охлаждения в структуре моноцитограммы отмечается снижение содержания зрелых и полиморфноядерных моноцитов. Тканевой пул моноцитов значительно, в 3,5 раза, превышает содержание тканевых нейтрофилов [31], поэтому миграционные процессы моноцитов являются менее интенсивными и проявляются менее выражено.

У людей, для которых характерен более высокий фоновый уровень содержания нейтрофилов, после кратковременного охлаждения регистрируется более значительное снижение концентрации лимфоцитов, чем у лиц с нейтропенией. Эта закономерность выявлена и относительно структуры лимфоцитограммы, и содержания зрелых CD3+, активированных CD25+, CD71+, HLADRII, CD10+, дифференцированных Т-клеток и натуральных киллеров CD16+, а также лимфоцитов, меченных к апоптозу CD95+. Снижение содержания лимфоцитов при нейтропении происходит за счет средних и больших лимфоцитов, содержание малых клеток не меняется. Этот факт является наиболее интересным, поскольку популяция малых лимфоцитов имеет высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, большую проникающую способность и возможность рециркуляции [27, 37]. Клетки способны к рециркуляции благодаря слабой связи лимфоцитов с клетками стромы лимфоидных органов и достаточно высокой степени их подвижности. Лимфоциты (особенно Т-клетки) активно рециркулируют, возвращаясь в лимфоидные органы благодаря механизму «хоминга», основанному на сродстве молекул адгезии лимфоцитов и эндотелиальных клеток лимфоидных органов. Т-лимфоциты рециркулируют более интенсивно, чем В-клетки, для осуществления цикла рециркуляции требуют времени в 4 раза меньше, наиболее активно рециркулируют Т-хелперы [13, 15].

Установлено, что гемодинамическая реакция на общее охлаждение при нейтропении и нормальном уровне нейтрофильных гранулоцитов обеспечивается без участия катехоламинов. На фоне нейтропении содержание норадреналина

составляет 229,80(200,00-361,72) и 190,66(56,60-234,04) пг/мл, адреналина – 28,95(20,76-43,84) и 30,00(23,08-34,64) пг/мл. У лиц с нормальным содержанием нейтрофилов в крови статистически значимых изменений концентрации норадреналина и адреналина также не установлено (112,55(24,80-344,68) и 70,62(45,37-276,60) пг/мл, 39,01(16,16-66,08) и 34,17(25,40-68,62) пг/мл). При нейтропении установлено повышение концентрации эндотелина-1 с 0,36(0,24-0,48) до 0,77(0,25-1,19) fmol/ml, $p=0,028$, частота реакции эндотелина-1 на фоне нейтропении составила $62,50 \pm 9,83\%$; при нормальном уровне содержания нейтрофилов концентрации эндотелина-1 регистрировали в $20,00 \pm 4,45\%$ при средних значениях пептида 0,99(0,56-1,68) и 0,67(0,40-1,06) fmol/ml. Таким образом, при фоновой нейтропении гемодинамическая реакция на общее охлаждение проявляется секрецией эндотелина-1. Эндотелины повышают сосудистую проницаемость, активируют нейтрофилы и тучные клетки, активируют Т-лимфоциты в вилочковой железе, усиливая иммунный ответ [7]. Следует отметить роль эндотелина-1 в качестве ингибитора апоптоза [35]. Эндотелин-1 способствует усилению экспрессии адгезивных молекул на эндотелиальных клетках сосудов и стимулирует, таким образом, агрегацию нейтрофилов, что, в свою очередь, может способствовать эндотелиальной дисфункции [40].

Итак, гемодинамическая реакция на общее кратковременное охлаждение, с переходом нейтрофильных гранулоцитов из циркулирующего в маргинальный пул, выявляется у 35,44% обследованных людей. При нормальном исходном уровне нейтрофилов после охлаждения регистрируется более выраженный переход клеток из циркулирующего в маргинальный пул без участия эндотелина-1, катехоламинов. На фоне нейтропении гемодинамическая реакция на общее охлаждение выражена слабо: содержание циркулирующих нейтрофилов снижается на $0,51 \pm 0,08 \times 10^9$ кл/л, в то время как при нормальном фоновом уровне содержания нейтрофилов указанная разница составила $0,82 \pm 0,07 \times 10^9$ кл/л. Подобное соотношение, но более резко выраженное, установлено и относительно содержания лимфоцитов (соответственно $0,08 \pm 0,02 \times 10^9$ кл/л и $0,61 \pm 0,09 \times 10^9$ кл/л). Фоновая нейтропения снижает активность миграции

лимфоцитов, преимущественно активированных Т-клеток (CD25+, HLA DRII), лимфоцитов с рецепторами к IL-2 и антигенам главного комплекса гистосовместимости класса II. Нейтрофилы обладают способностью к внутрифагосомальной и экстрацеллюлярной дегрануляции, поэтому могут регулировать на аутокринном и паракринном уровнях функциональную активность многих клеток, в том числе и лимфоцитов [5, 26, 33, 41]. Кроме того, экспрессия CD40, CD80, CD86 и HLA-DR определяет способность нейтрофилов выступать в роли антигенпрезентирующих клеток для Т-лимфоцитов [24 34]. Нейтрофильные гранулоциты являются одними из основных участников формирования цитокиновой сети, секретируя практически все известные регуляторные, провоспалительные (IL-1a, IL-1b, CSF, IFN α , IFN γ) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, IL1Ra) цитокины [11, 21]. Нейтропении сопутствует повышение содержания в крови IL-17F и IFN- γ [2, 3]. IL-17 стимулирует нейтрофильную инфильтрацию, в первую очередь активируя миграционную способность [38]. Мы рассматриваем реакцию IL-17 как компенсаторную, активирующую популяцию данных клеток при их недостаточности. IFN- γ повышает эффективность антителозависимой цитотоксичности нейтрофилов и эозинофилов через экспрессию высокоаффинных генов Fc γ R (CD64) [28].

Заключение. Итак, фоновая нейтропения снижает уровень гемодинамической реакции на кратковременное общее охлаждение, обуславливая менее выраженное перераспределение нейтрофилов и лимфоцитов из циркулирующего в маргинальный пул. Достижение необходимого в данных условиях перераспределения требует более значимой вазоконстрикции и высоких концентраций эндотелина-1. Таким образом, эндотелин-1 участвует в реакции перераспределения циркулирующего и маргинального пулов клеток периферической венозной крови. Влияние общего охлаждения в климатической камере при -25°C в течение 5 мин не вызывает реакции со стороны адреналина и норадреналина.

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Роль внеклеточного пула молекул адгезии и коротких пептидов в формировании и исходе адаптивных реакций человека на изменение светового режима» (№ АААА-А17-117033010123-0).

Литература

1. Алексеев О.В. Эндотелиальное сокращение: оперативная структурализация миофибриллярного аппарата при образовании «меченых сосудов» и ее триггерный механизм / О.В. Алексеев, А.М. Чернух // О проблемах микроциркуляции (функция и структура). – М.: Медицина, 1977. – С. 132-134.
2. Alekseev O.V. Endothelial contraction: operative structuralization of the myofibrillar apparatus during the formation of "labeled vessels" and its trigger mechanism / O.V. Alekseev, A.M. Chernukh // On the problems of microcirculation (function and structure). – M.: Medicine, 1977. – P. 132-134.
3. Балашова С.Н. Механизм формирования нейтропении у жителей Арктического региона / С.Н. Балашова // Арктич. исслед.: от экстенсив. освоения к комплекс. развитию: мат-лы I междунар. молодеж. науч.-практ. конф. – Архангельск: САФУ, 2018. – С. 149-152.
4. Balashova S.N. The mechanism of formation of neutropenia in residents of the Arctic region / S.N. Balashova // Arctic research: from extensive development to the complex development: materials of the 1st int. youth. scientific and practical conf. – Arkhangelsk: NARFU, 2018. – P. 149-152.
5. Балашова С.Н. Формирование нейтропении как следствие активации миграции нейтрофилов у практически здоровых людей, проживающих на Севере / С.Н. Балашова, Л.К. Добродеева // Экология человека. – 2018. – № 8. – С. 41-45.
6. Balashova S.N. Formation of neutropenia as a result of activation of neutrophil migration in practically healthy people living in the North / S.N. Balashova, L.K. Dobrodeeva // Human Ecology. – 2018. – №8. – P. 41-45.
7. Бархатов И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека / И.В. Бархатов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 63-69.
8. Barkhatov I.V. Application of laser Doppler flowmetry for assessing violations of the human blood microcirculation system / I.V. Barkhatov // Kazan Medical Journal. – 2014. – T. 95, №1. – S. 63-69.
9. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противоопухолевой защиты / И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, Г.А. Чудилова [и др.] // Иммунология. – 2012. – № 5. – С. 281-287.
10. The dual role of neutrophilic granulocytes in the implementation of antitumor protection / I.V. Nesterova, S.V. Kovaleva, G.A. Chudilova [et al.] // Immunology. – 2012. – №5. – S. 281-287.
11. Долгушин И.И. Нейтрофилы и гомеостаз / И.И. Долгушин, О.В. Бухарин. – Екатеринбург: УрО РАН, 2001. – 277 с.
12. Dolgushin I.I. Neutrophils and homeostasis / I.I. Dolgushin, O. V. Bukharin. – Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2001. – 277 p.
13. Дремина Н.Н. Эндотелины в норме и патологии / Н.Н. Дремина, М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина // Междунар. ж-л прикладных и фундаментальн. исслед. – 2016. – № 10-2. – С. 210-214.
14. Dremina N.N. Endothelin in norm and pathology / N.N. Dremina, M.G. Shurygin, I.A. Shurygin // Internat. J of applied and fundamental research. – 2016. – №10-2. – P. 210-214.
15. Козлов В.И. Исследование колебаний кровотока в системе микроциркуляции / В.И. Козлов, В.Г. Соколов // Применение лазерной доплер. флоуметрии в медицинской практике: мат-лы Второго всеросс. симпозиума. – М., 1998. – С. 8-13.
16. Kozlov V.I. Study of blood flow fluctuations in the microcirculation system / V.I. Kozlov, V.G. Sokolov // Application of laser Doppler flowmetry in medical practice: materials of the II All-Russian symposium. – M., 1998. – P. 8-13.
17. Кречина Е.К. Микроциркуляция в тканях десны пародонта / Е.К. Кречина, В.И. Козлов, В.В. Маслова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 80 с.
18. Krechina E.K. Microcirculation in periodontal gum tissues / E.K. Krechina, V.I. Kozlov, V.V. Maslova – M.: GEOTAR-Media, 2007. – 80 p.
19. Крупаткин А.И. Новые возможности оценки иннервации микрососудов кожи с помощью спектрального анализа колебаний микрогемодинамики / А.И. Крупаткин // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 4. – С. 52-59.
20. Krupatkin A.I. New possibilities for assessing the innervation of skin microvessels using spectral analysis of microhemodynamic oscillations / A.I. Krupatkin // Regional blood circulation and microcirculation. – 2004. – №4. – P. 52-59.
21. Нехаев С.Г. Полиморфно-ядерные лейкоциты как система антиэндотоксикационной защиты организма / С.Г. Нехаев, С.Г. Григорьев // Иммунология. – 2010. – Т.31. № 3. – С. 116-118.
22. Nekhaev S.G. Polymorphic-nuclear leukocytes as a system of antitendotoxic defense of the body / S.G. Nekhaev, S.G. Grigoriev // Immunology. – 2010. – V.31. – №3. – P. 116-118.
23. Сперанская Т.В. Прижизненное изучение влияния антагонистов гистамина и серотонина на процесс воспаления / Т.В. Сперанская, П.И. Александров // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 1975. – Т. 79, № 3. – С. 26-29.
24. Speranskaya T.V. Vital study of the effect of histamine and serotonin antagonists on the process of inflammation / T.V. Speranskaya, P.I. Aleksandrov // Bul. experiment. biology and medicine. – 1975. – V. 79, №3. – P. 26-29.
25. Супрун Е.Н. Рециркуляция лимфоцитов / Е.Н. Супрун // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2014. – № 1 (36). – С. 32-36.
26. Suprun E.N. Recirculation of lymphocytes / E.N. Suprun // Allergy and Immunology in Pediatrics. – 2014. – №1 (36). – P. 32-36.
27. Чернух А.М. Воспаление / А.М. Чернух. – М.: Медицина, 1979. – 448 с.
28. Chernukh A.M. Inflammation / A.M. Chernukh. – M.: Medicine, 1979. – 448 p.
29. Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
30. Yarilin A.A. Fundamentals of immunology / A.A. Yarilin // M.: Medicine, 1999. – 608 p.
31. Акерс Р.П. Эффект вазоактивных веществ на периферических кровеносных сосудах в крысе / Р.П. Акерс, Б.В. Звифач // The American journal of physiology. – 1955. – V. 183, Is. 3. – P. 529-534. DOI: 10.1152/ajplegacy.1955.183.3.529
32. Akers R.P. Effect of vasoactive materials on the peripheral blood vessels in the hamster / R.P. Akers, B.W. Zweifach // The American journal of physiology. – 1955. – V. 183, Is. 3. – P. 529-534. DOI: 10.1152/ajplegacy.1955.183.3.529
33. Амбрус С.М. Регуляция лейкоцитарного уровня / С.М. Амбрус, Ж.М. Амбрус // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1959. – V. 77. – P. 445-486. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1959.tb36920.x
34. Ambrus C.M. Regulation of the leukocyte level / C.M. Ambrus, J.M. Ambrus // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1959. – V. 77. – P. 445-486. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1959.tb36920.x
35. Бхатнагар С. Экзосомы, высвобождаемые макрофагами, инфицированными внутриклеточными патогенами, стимулируют провоспалительный ответ in vitro и in vivo / С. Бхатнагар, К. Шинагав, Ф.Дж. Кастеллино, Дж.С. Шорея // Blood. – 2007. – V. 110(9). – P. 3234-3244. DOI: 10.1182/blood-2007-03-079152
36. Bhatnagar S. Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response in vitro and in vivo / S. Bhatnagar, K. Shinagawa, F.J. Castellino, J.S. Schorey // Blood. – 2007. – V. 110(9). – P. 3234-3244. DOI: 10.1182/blood-2007-03-079152
37. Измерение кровотока на различных глубинах с помощью фотоплетизмографии и лазерной доплерографии / С. Бергстранд, Л.Г. Линдберг, А.С. Эк [et al.] // Skin. Res. Technol. – 2009. – V. 15. – P. 139-147. DOI: 10.1111/j.1600-0846.2008.00337.x
38. Blood flow measurement at different depths using photoplethysmography and laser Doppler techniques / S. Bergstrand, L.G. Lindberg, A-C. Ek [et al.] // Skin. Res. Technol. – 2009. – V. 15. – P. 139-147. DOI: 10.1111/j.1600-0846.2008.00337.x
39. Карпер Х.А. Интраваскулярное выживание трансфузировавшихся пеллер-хуэт-нейтрофилов и эозинофилов / Х.А. Карпер, П.Л. ХOFFMAN // Blood. – 1966. – V. 27. – P.739-743. DOI: 10.1182/blood.V27.5.739.739
40. Carper H.A. The intravascular survival of transfused canine Pelger-Huet neutrophils and eosinophils / H.A. Carper, P.L. Hoffman // Blood. – 1966. – V. 27. – P.739-743. DOI: 10.1182/blood.V27.5.739.739
41. Каскао Р. Нейтрофилы: воины и командиры в иммунной медиации воспалительных заболеваний / Р. Каскао, Х.С. Росарио, Ж.Е. Фонсека // Acta Reumatol. Port. – 2009. – V. 34(2B). – P. 313-326.
42. Cascao R. Neutrophils: warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases / R. Cascao, H.S. Rosario, J.E. Fonseca // Acta Reumatol. Port. – 2009. – V. 34(2B). – P. 313-326.
43. Чой С.М. Лазерная доплерография для определения кожного кровотока / С.М. Чой, Р.Г. Беннетт // Dermatol. Surg. – 2003. – V. 29. – P. 272-280.
44. Choi C.M. Laser Dopplers to determine cutaneous blood flow / C.M. Choi, R.G. Bennett // Dermatol. Surg. – 2003. – V. 29. – P. 272-280.
45. Куассенс Л.М. Воспалительные клетки и рак: думать по-другому! / Л.М. Куассенс, З. Верб // J. Exp. Med. – 2001. – V. 193. – P. 23-26. DOI: 10.1084/jem.193.6.F23
46. Coussens L.M. Inflammatory cells and cancer: think different! / L.M. Coussens, Z. Werb // J. Exp. Med. – 2001. – V. 193. – P. 23-26. DOI: 10.1084/jem.193.6.F23
47. Сшивание нейтрофилов CD11b приводит к быстрому экспонированию молекул, необходимых для презентации антигена и активации Т-клетки / Г.П. Сандиландс, З. Ахмед, Н. Перри [et al.] // Immunology. – 2005. – V. 114. – P. 354-368. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.02114.x
48. Cross-linking of neutrophil CD11b results in rapid cell surface expression of molecules required for antigen presentation and T-cell activation / G.P. Sandilands, Z. Ahmed, N. Perry [et al.] // Immunology. – 2005. – V. 114. – P. 354-368. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.02114.x
49. Ди Карло Е. Нейтрофилы – это антитуморальный иммунный ответ / Е. Ди Карло, Г. Форми, П. Музиани // Chem. Immunol. Allergy. – 2001. – V. 83. – P. 182-203. DOI: 10.1159/000071561
50. Di Carlo E. Neutrophils is the antitumoral immune response / E. Di Carlo, G. Forni, P. Musiani // Chem. Immunol. Allergy. – 2001. – V. 83. – P. 182-203. DOI: 10.1159/000071561
51. Экзосомы, высвобождаемые человеческими нейтрофилами, являются специализированными функциональными единицами / С. Хесс, С. Садаллах, А. Хефти [et al.] // J. Immunol. – 1999. – V. 163, Is. 8. – P. 4564-4573.
52. Ectosomes released by human neutrophils are specialized functional units / C. Hess, S. Sadallah, A. Hefti [et al.] // J. Immunol. – 1999. – V. 163, Is. 8. – P. 4564-4573.
53. Форд У.Л. Трафик лимфоцитов / У.Л. Форд, Дж.Л. Гованс // Seminars in hematology. – 1969. – V. 6. – P. 67-83.
54. Ford W.L. The traffic of lymphocytes / W.L. Ford, J.L. Gowans // Seminars in hematology. – 1969. – V. 6. – P. 67-83.
55. Хуизинг Т.В. Индукция экспрессии рецептора гамма-FC нейтрофилов может использоваться как маркер биологической активности рекомбинантного интерферона-гамма in vivo / Т.В. Хуизинг, С.Е. Ван дер Шотт, Д. Роос, Р.С. Уининг // Blood. – 1991. – V. 77. – P. 2088-2090.
56. Huizinga T.W. Induction of neutrophil FC-gamma receptor I expression can be used as a marker for biologic activity of recombinant interferon-gamma in vivo / T.W. Huizinga, C.E. Van der Schoot, D. Roos, R.S. Weening // Blood. – 1991. – V. 77. – P. 2088-2090.
57. Гумеоу А. Лазерная доплерография для мониторинга и визуализации: новые подходы / А. Гумеоу, В. Стивенберген, Н. Нилсон, Т. Стромберг // Med. Biol. Eng. Comput. – 2007. – V. 45. – P. 421-435. DOI: 10.1007/s11517-007-0170-5
58. Humeau A. Laser Doppler perfusion monitoring and imaging: novel approaches / A. Humeau, W. Steenbergen, H. Nilsson, T. Stromberg // Med. Biol. Eng. Comput. – 2007. – V. 45. – P. 421-435. DOI: 10.1007/s11517-007-0170-5
59. Марциняк Д.Л. Неудача локально введенного гистамина в увеличении лимфооттока и притока белка в присутствии норадреналина в конечностях анестезированных собак / Д.Л. Марциняк, Дж.Дж. Мацеекко, Д.Е. Доббинс // Fed. Proc. – 1976. – V. 35. – P. 851-863.
60. Marciniak D.L. The failure of locally administered histamine to increase lymph flow and protein efflux in the presence of norepinephrine in forelimbs of anesthetized dogs / D.L. Marciniak, J.J. Maciejko, D.E. Dobbins // Fed. Proc. – 1976. – V. 35. – P. 851-863.
61. Мурет Г. Кинетические исследования в норме и патологических состояниях / Г. Мурет, Г. ХOFFMAN // Brit. J. Haematol. – 1973. – V. 24. – P. 275-285. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1973.tb01652.x
62. Meuret G. Monocyte kinetic studies in normal and disease states / G. Meuret, G. Hoffman // Brit. J. Haematol. – 1973. – V. 24. – P. 275-285. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1973.tb01652.x
63. Мурет Г. Кинетика циклической нейтропении и моноцитокinesis в случае циклической нейтропении / Г. Мурет, Т.М. Флиеднер // Blood. – 1974. – V. 43. – P. 565-571. DOI: 10.1182/blood.V43.4.565.565
64. Meuret G. Neutrophil and monocyte kinetics in a case of cyclic neutropenia / G. Meuret, T.M. Fliedner // Blood. – 1974. – V. 43. – P. 565-571. DOI: 10.1182/blood.V43.4.565.565
65. Натан С. Нейтрофилы и иммунитет: вызовы и возможности / С. Натан // Nature Reviews Immunology. – 2006. – V. 6(3). – P. 173-182. DOI: 10.1038/nri1785
66. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities / C. Nathan // Nature Reviews Immunology. – 2006. – V. 6(3). – P. 173-182. DOI: 10.1038/nri1785
67. Полиморфноядерные нейтрофилы доставляют сигналы активации и антигенные молекулы дендритным клеткам: новая связь между лейкоцитами и Т-лимфоцитами / А.М. Меггиованни, Ф. Санчес, М. Робledo-Сармиенто [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2006. – V. 79. – P. 977-988. DOI: 10.1189/jlb.0905526
68. Polymorphonuclear neutrophils deliver activation signals and antigenic molecules to dendritic cells: a new link between leukocytes and T lymphocytes / A.M. Meggiovanni, F. Sanchez, M. Robledo-Sarmiento [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2006. – V. 79. – P. 977-988. DOI: 10.1189/jlb.0905526
69. Шичири М. Эндотелин-1 – это потенциальный фактор для c-Myc-зависимой апоптоза / М. Шичири, Дж.М. Седивы, Ф. Марумо, Я. Хирата // Mol. Endocrinol. – 1998. – V. 12. – P. 172-180. DOI: 10.1210/mend.12.2.0064
70. Shichiri M. Endothelin-1 is a potent survival factor for c-Myc-dependent apoptosis / M. Shichiri, J.M. Sedivy, F. Marumo, Y. Hirata // Mol. Endocrinol. – 1998. – V. 12. – P. 172-180. DOI: 10.1210/mend.12.2.0064
71. Спектор В.Г. Фармакология воспаления / В.Г. Спектор, Д.А. Уиллоуби. –

London: English universities Press Ltd., 1968.

37. Springer T.A. Traffic signals for lymphocytes recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm / T.A. Springer // *Cell*. – 1994. – V. 76, Is. 2. – P. 301-314. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90337-9

38. T cell-derived IL-17 mediates epithelial changes in the airway and drives pulmonary neutrophilia / L.K. Fogli, M.S. Sundrud, S. Goel [et al.]

// *J. Immunol.* – 2013. – V. 191(6). – P. 3100-3111. DOI: 10.4049/jimmunol.1301360

39. The immune system – is it relevant to cancer development, progression and treatment? / R.J. Prestwich, F. Errington, P. Hatfield [et al.] // *Clin. Oncol.* – 2008. – V. 20. – P. 101-112. DOI: 10.1016/j.clon.2007.10.011

40. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response

and sepsis / A. Kowalczyk, P. Kleniewska, M. Kolodziejczyk [et al.] // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2015. – V. 63. – P. 41-52. DOI: 10.1007/s00005-014-0310-1

41. Yang D. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells / D. Yang, Q. Chen, O. Chertov, J.J. Oppenheim // *J. Leukoc. Biol.* – 2000. – V. 68(1). – P. 9-14.

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.06

УДК 54.06:575:576:616

Н.В. Зайцева, Т.С. Уланова, О.В. Долгих, Т.В. Нурисламова АССОЦИАТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ КОНТАМИНАЦИИ БИОСРЕД АРОМАТИЧЕСКИМИ УГЛЕВОДОРОДАМИ И ИММУНОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ У РАБОТНИКОВ НЕФТЕГАЗОДОБЫВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В РАЗЛИЧНЫХ СТАЖЕВЫХ ГРУППАХ

Проведен ассоциативный анализ результатов исследования уровня контаминации биосред ароматическими углеводородами и иммунотропных эффектов у работников различных стажевых групп, занятых на предприятиях по добыче нефти и газа. Анализ результатов исследований позволил выявить цепочки устойчивых ассоциативных связей: содержание ароматических углеводородов в воздухе рабочей зоны – уровень контаминации крови работников бензолом и его гомологами – стаж работы – иммуносупрессия.

Ключевые слова: контаминация биосред углеводородами, CD-маркеры, полиморфизм генов.

The aim of this work was an association analysis of the study results of the biological media contamination level by aromatic hydrocarbons and immunotropic effects in workers of various employment groups working in oil and gas production enterprises.

An analysis of the research results allowed us to identify chains of stable associative relationships: the content of aromatic hydrocarbons in the working area air - the level of blood contamination of workers with benzene and its homologues - work experience - immunosuppression.

Keywords: biological media contamination with hydrocarbons, CD markers, gene polymorphism.

Введение. В числе отраслей хозяйства, определяющих уровень научно-технического прогресса страны и ее экономическое развитие, одно из ведущих мест принадлежит нефтегазодобывающей промышленности. Эта отрасль является базовым сегментом российской промышленности и является достаточно опасной для здоровья ее работников [6]. Нарушение состояния здоровья, связанное с работой на нефтегазодобывающем предприятии, обусловлено комплексом неблагоприятных факторов производственной среды [1, 4]. Основным и постоянным химическим производственным факто-

ром является сумма различных углеводородов (бензол, его гомологи) [5], основной путь поступления которых в организм – ингаляционный. При воздействии паров бензола и его гомологов через органы дыхания в результате диффузии через альвеолярные капилляры происходит прямое попадание контаминантов в кровеносное русло [2], что оказывает негативное влияние на широкий спектр функционально-метаболических систем на молекулярном, клеточном и системном уровнях [3]. Работы по оценке генотоксического эффекта ароматических углеводородов показывают, что профессиональный контакт с данными продуктами является источником окислительного стресса и повреждения ДНК [1]. Сохранение профессионального здоровья, профессионального долголетия при помощи современных технологий, снижение уровня заболеваемости и травматизма – одна из основных задач общества, важнейшая функция государства и основа его социальной политики.

Целью данной работы являлся ассоциативный анализ результатов ис-

следования уровня контаминации биосред ароматическими углеводородами и иммунотропных эффектов у работников различных стажевых групп, занятых на предприятиях по добыче нефти и газа.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись воздух рабочей зоны, биологическая среда (кровь) работающих на объектах нефтегазодобычи (группа наблюдения, n=298) и работников административного аппарата управления (группа сравнения, n=80), в том числе с патологией сердечно-сосудистой системы. Отбор проб воздуха рабочей зоны на содержание ароматических углеводородов: бензола, толуола, этилбензола, о-, м-п-ксилола, проводился в сорбционные трубки с последующей термодесорбцией и анализом на газовом хроматографе «Кристалл-5000». Исследование крови выполнялось методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе, на капиллярной колонке HP-FFAP с детектором ионизации в пламени. В качестве критериев оценки содержания ароматических углеводо-

ФНЦ МПТ УРЗН, г. Пермь: **ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна** – д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель, znv@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-2356-1145, **УЛАНОВА Татьяна Сергеевна** – д.м.н., зав. отделом, ulanova@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0002-9238-5598, **ДОЛГИХ Олег Владимирович** – д.м.н., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-4860-3145, **НУРИСЛАМОВА Татьяна Валентиновна** – д.м.н., зав. лаб., nurtat@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0002-2344-3037.

родов в крови работающих на объектах нефтегазодобычи использовали фоновые региональные уровни.

Определение маркеров дифференциации лимфоцитов (CD95⁺, CD127⁺), уровень экспрессии к фактору некроза опухоли- α 1-го типа TNFR, белков bcl-2, bax, внутриклеточного маркера апоптоза p53-протеина определяли цитофлюориметрическим методом, основанным на взаимодействии соответствующих моноклональных антител к мембранным рецепторам. Сбор данных проводили на проточном цитометре FACSCalibur. Содержание IgG, специфического к бензолу, определяли аллергосорбентным методом.

Изучение встречаемости полиморфизма генов основывалось на методе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе BioRAD CFX96. Выполнено генетическое диагностическое исследование вклада генотипов кандидатных генов в развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы: ген аддукцина *ADD1 rs 4961 Gly460Trp*, цитохром *CYP1A1 rs 1048943 C/T*, рецептор дофамина *DRD2 rs 1800497 C/T*, ген скурфина *FOXP3 rs 37615 47 T(-3499)C*, главный комплекс гистосовместимости *HLA-DRA rs 3135388 C/T*, ген рецептора интегрин *ITGA2 rs 1126643 C807T*, ген окислительного рецептора ЛПНП *OLR1 rs 1050283 C1073T*, ген обратной транскриптазы теломеразы *TERT rs 10054203 C309G*, ген фактора некроза опухоли *TNF rs 1800629 G4682A*, ген опухолевого супрессора *TP53 rs 1042522 Pro72Arg*.

Математические модели, описывающие анализируемые зависимости, оценивали по критерию Фишера ($F>3,86$). Анализ иммунологических исследований и оценку параметров моделей выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0, оценивался параметрический t-критерий Стьюдента и U-Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p\leq 0,05$. Оценка частоты полиморфизмов генов на соответствие произведена по равновесию Харди-Вайнберга. Для парных сравнений также использовалась поправка Бонферони, устанавливающая уровень значимости $p<0,008$.

Результаты и обсуждение. За период проведения наблюдений (апрель-сентябрь 2019 г.) концентрации бензола и его гомологов в воздухе рабочей зоны изменялись: бензола - в диапазоне от 0,0003 до 0,0008 мг/м³, толуола - от 0,0003 до 0,0012, ксилола - от 0,0003 до 0,0025 мг/м³. Одновремен-

ное содержание в воздухе рабочей зоны комбинации высокоопасных химических веществ бензола и его гомологов II класса опасности при длительной экспозиции оказывает суммарное воздействие и усиливает действие друг друга.

В процессе исследований установлено, что средние концентрации бензола, толуола, этилбензола и о-ксилола во всех исследуемых пробах крови работников группы наблюдения были выше, чем в крови работников группы сравнения в 1,5, 1,2, 1,2 и 1,6 раза соответственно. Содержание п, м-ксилола в крови групп наблюдения и сравнения не установлено (табл.1).

Были обследованы работники, находившиеся в контакте с вредными производственными факторами от 1 года и более 20 лет. На основании полученных результатов химического анализа крови (табл. 2) установлено, что среднегрупповое содержание бензола, толуола и о-ксилола в крови лиц рабочих профессий статистически значимо увеличивалось со стажем работы: с 0,00041, 0,00043 и 0,00024 мг/

дм³ соответственно при стаже до 10 лет до 0,00084, 0,00078 и 0,00064 мг/дм³ при стаже 20 лет и более. Содержание бензола, толуола и о-ксилола в крови работников административного аппарата также увеличивалось в зависимости от стажа: с 0,00029, 0,00036 и 0,00016 мг/дм³ соответственно при стаже до 10 лет до 0,00054, 0,00051 и 0,00036 мг/дм³ при стаже 20 лет и более. Средние концентрации бензола, толуола и о-ксилола в крови обследуемых рабочих статистически значимо выше в 1,8 раза ($p<0,05$), чем в крови лиц группы сравнения. Изучение содержания бензола и его гомологов в крови работающих в зависимости от стажа в диапазоне концентраций для бензола 0,00041-0,00084 мг/дм³ и о-ксилола 0,00024-0,00064 мг/дм³ позволило установить значимую зависимость. В процессе моделирования получены статистически значимые линейные зависимости концентрации бензола и о-ксилола, обнаруженных в крови работников предприятия нефтегазодобывающей промышленности, от стажа работы, описываемые урав-

Таблица 1

Сравнительная оценка содержания загрязнителей в крови лиц групп наблюдения и сравнения

Показатель	Фоновые уровни, мг/мл	Группа сравнения (M $\pm$ m), n=80	Группа наблюдения (M $\pm$ m), n=298	P ₁	P ₂
Бензол	0	0,00043 $\pm$ 0,00008	0,00057 $\pm$ 0,00005	0,00	0,00
о-ксилол	0	0,0003 $\pm$ 0,00011	0,00037 $\pm$ 0,00008	0,00	0,00
п, м-ксилол	0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0,01	0,00
Толуол	0	0,00045 $\pm$ 0,00007	0,00054 $\pm$ 0,00004	0,00	0,00
Этилбензол	0	0,00006 $\pm$ 0,00004	0,00009 $\pm$ 0,00004	0,06	0,00

Примечание. P₁ – различие с фоновыми концентрациями по средним значениям; P₂ – межгрупповое различие по средним значениям.

Таблица 2

Результаты биомониторинга работающих на объектах нефтегазодобычи в зависимости от стажа в группах наблюдения и сравнения (концентрация, мг/дм³)

Ингредиент	Группа сравнения (M $\pm$ m)	Группа наблюдения (M $\pm$ m)	Межгрупповое различие по средним (p)
Стаж от 1 до 10 лет (n=185)			
Бензол	0,00029 $\pm$ 0,00012	0,00041 $\pm$ 0,00006	0,00
О-ксилол	0,00016 $\pm$ 0,00012	0,00024 $\pm$ 0,00004	0,00
Толуол	0,00036 $\pm$ 0,00009	0,00043 $\pm$ 0,00006	0,00
Стаж от 11 до 20 лет (n=100)			
Бензол	0,00039 $\pm$ 0,00013	0,00055 $\pm$ 0,00010	0,00
О-ксилол	0,00032 $\pm$ 0,00021	0,00041 $\pm$ 0,00018	0,00
Толуол	0,00045 $\pm$ 0,00013	0,00052 $\pm$ 0,00008	0,00
Стаж более 20 лет (n=93)			
Бензол	0,00054 $\pm$ 0,00012	0,00084 $\pm$ 0,00006	0,00
О-ксилол	0,00036 $\pm$ 0,00026	0,00064 $\pm$ 0,00017	0,00
Толуол	0,00051 $\pm$ 0,00015	0,00078 $\pm$ 0,00004	0,00

нением вида: $y=0,00037+0,00001x$ и $y=0,00013+0,00001x$.

На основании анализа полученных зависимостей можно сделать вывод, что скорость контаминации бензолом и о-ксилолом крови работников группы наблюдения пропорциональна стажу работы и имеет линейную зависимость. Установленный коэффициент детерминации для бензола составил $R^2=0,68$, для о-ксилола коэффициент детерминации стремится к 1 ($R^2=0,81$), что характеризует полученные модели как статистически значимые линейные зависимости.

Наблюдаются статистически значимые отклонения показателей CD-иммунограммы в сравнении с референтным уровнем: повышены содержание транскрипционного фактора p53 у 100,0% работников основных профессий, уровень рецептора гистосовместимости TNFR (75,0% работников), bcl2 (68,8% работников), продукция T-reg лимфоцитов (56,2% работников), активированы проапоптотические факторы – Annexin V негативные клетки (56,2% работников), Annexin V позитивные клетки (87,5% работников), bax (68,8% работников), а также угнетен рецептор клеточной гибели CD95⁺ (87,5% работников), контролирующих агрессию иммунного ответа ($p<0,05$). У работников группы наблюдения выявлено статистически значимое угнетение содержания активационного клеточного маркера CD95⁺, отвечающего за реализацию клеточной гибели, по отношению к группе контроля в 1,4 раза (у 87,5% работников основной группы наблюдения, у 75,0% в контроле). Также наблюдается повышение по отношению к контролю уровня Annexin V негативных клеток в 1,2 раза, что указывает на преимущественную гибель клеток по пути апоптоза (статистически значимых различий не выявлено). Статистически значимо повышен уровень специфической сенсибилизации IgG к бензолу у 51,2% работников основных профессий по отношению к норме. Повышено содержание специфического IgG к бензолу (на 9,6%) по отношению к группе контроля без статистически значимых различий, $p>0,05$. У работников основных профессий полученные данные свидетельствуют о чрезмерной активации скорости жизненного цикла иммунных клеток и одновременном угнетении рецепторной активности иммунокомпетентных клеток.

Сравнительная оценка показателей иммунного статуса работников, стаж

которых превышает 20 лет, с выборкой работников со стажем работы менее 20 лет показала стабильно высокий уровень специфической сенситивности по отношению к группе контроля начиная со «стажевого периода» в 10 лет. Наблюдаемое только в этом периоде статистически значимое угнетение активационного маркера CD95⁺ по отношению к контрольной группе в целом может свидетельствовать о снижении процессов контроля клеточной гибели, что наряду с имеющимися полиморфными изменениями кандидатных генов может привести к формированию негативных эффектов со стороны иммунной (аутоиммунные процессы), нервной (астено-невротический синдром, синдром Альцгеймера), сердечно-сосудистой (гипертония, атеросклероз) систем. Уровень специфической чувствительности к бензолу по критерию IgG к бензолу возрастает с $0,173\pm0,02$ при стаже работы до 10 лет до $0,194\pm0,033$ при стаже >20 лет. Однако одновременно нивелируется статистическая значимость разницы с аналогичной по возрасту группой сравнения, что, вероятно, связано с миграцией работников, проработавших в контакте с вредными условиями труда и переведенных на административные должности в связи с противопоказаниями. Аналогичная тенденция наблюдается в стажевых группах в отношении онкосупрессорного транскрипционного фактора p53.

По отношению к группе контроля установлены повышенные уровни частоты вариантного аллеля следующих генов: гены регуляции процессов нервной системы – ген дофаминового рецептора *DRD2 rs1800497*, гены иммуноассоциированных белков – ген *HLA-DRA rs3135388*, ген его корцептора *TNF rs1800629*, ген теломеры *TERT rs10054203*, ген *p53 rs1042522*; гены, ассоциированные с обменными процессами, патологией сердечно-сосудистой системы – ген рецептора-1 окисленного липопротеина низкой плотности *OLR1 rs1050283* (за счет вариантной гомозиготности), ген интегрин 2 *ITGA2 rs1126643* – α -интегрин, ассоциирован с риском развития коронарного атеросклероза. Для группы контроля характерна избыточная частота полиморфизма гена белка лимфоцитов-супрессоров *FOXP3 rs3761547*, гена переносчика глюкозы – фактора транскрипции *7 TCF7L2-1 rs7903146*, гена детоксикации первой фазы цитохрома *CYP1A1 rs1048943*, гена α -аддуктина *ADD1 rs4961* (транспорт ионов натрия и калия) – склон-

ность к гипертонизации по почечному типу.

Заключение. Анализ результатов исследований позволил выявить цепочки устойчивых ассоциативных связей между следующими показателями: содержание ароматических углеводородов в воздухе рабочей зоны – уровень контаминации крови работников бензолом и его гомологами – стаж работы – иммуносупрессия. Анализ проб воздуха рабочей зоны показал присутствие бензола и его гомологов в 100 % проб на рабочих местах и в помещении административного аппарата. По результатам исследования ассоциативных связей в период с апреля по сентябрь 2019 г. установлено, что изменение концентрации бензола и о-ксилола в крови подчиняется прямой зависимости: стаж работы на объектах нефтегазодобычи более 20 лет формирует избыточность контаминации крови бензолом и его гомологами у исследуемых групп более чем в 2 раза по отношению к уровню контаминации работников, чей стаж не превышает 10 лет. Использование современных иммунологических и генетических технологий позволило выявить, что у работников, контаминированных ароматическими углеводородами, отклонения иммунологических показателей и полиморфные варианты генов, участвующих в иммунорегуляции, тесно ассоциированы с патологией сердечно-сосудистой системы с формированием коронарного атеросклероза.

Литература

1. Бойко В.И. Гигиена производственной и окружающей среды в нефтяной промышленности / В.И. Бойко // Гигиена труда. - 1976. - № 6. - С. 37-39.
2. Бойко В.И. Occupational and environmental hygiene in the oil industry / V.I. Bojko // Gigena truda. - 1976. - № 6. - P. 37-39.
3. Вредные химические вещества. Галоген и кислородсодержащие органические соединения: справочное издание / А.Л. Бандман, Г.А. Войтенко, Н.В. Волкова [и др.]; под ред. В.А. Филова и др. - СПб.: Химия, 1994. - 688 с.
4. Harmful chemicals. Halogen and Oxygen-Containing Organic Compounds: A Reference Book / A.L. Bandman, G.A. Voitenko, N.V. Volkova [et al.]; Ed. V.A. Filova and others. - SPb.: Chemistry, 1994. - 688 p.
5. Зайцева Н.В. Нарушения белкового состава крови человека в условиях воздействия ароматических углеводородов / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, А.В. Тарантин // Экология человека. - 2013. - № 7. - С. 15-25.
6. Zajceva N.V. Violations of the protein composition of human blood under the influence of aromatic hydrocarbons / N.V. Zajceva, M.A. Zemljanova, A.V. Tarantin // Jekologija cheloveka. 2013. - № 7. - P. 15-25.
7. Охрана труда в химической промышлен-

ности / Г.В. Макаров, А.Я. Васин, Л.К. Маринина [и др.]. - М.: Химия, 1989. - 496 с.

Labor protection in the chemical industry / G.V. Makarov, A.Ja. Vasin, L.K. Marinina [et al.]. - M.: Himija, 1989: 496.

5. Российская энциклопедия по медицине

труда / под ред. Н.Ф. Измерова. - М.: Медицина, 2005. - 653 с.

Russian Encyclopedia of Occupational Medicine / ed. N.F. Izmerov. - M.: Medicina, 2005: 653.

6. Шамсияхметова Г.И. Профессиональные заболевания на предприятиях нефтяной про-

мышленности / Г.И. Шамсияхметова // Молодой ученый. - 2016. - № 16. - С. 460-463.

Shamsiahmetova G. I. Occupational diseases at the enterprises of the oil industry / G. I. Shamsiahmetova // Molodoj uchenyj. - 2016. - № 16. - P. 460-463.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

И.В. Аверьянова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ И ГАЗОАНАЛИЗА ПРИ ОЦЕНКЕ ОТВЕТНЫХ РЕАКЦИЙ НА РЕРЕСПИРАЦИЮ У МОЛОДЫХ ЖИТЕЛЕЙ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО РЕГИОНА

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.07

УДК 612.176+612.014.43+612.899

Изучены особенности влияния дыхания в замкнутом пространстве (ререспирация) на показатели кардиогемодинамики и газообмена с целью выявления степени реактивности систем – как маркеров степени напряжения функционального состояния при адаптации к экстремальным условиям Северо-Востока России. Установлено, что степень выраженности перестроек парасимпатического звена вегетативной нервной системы взаимосвязана с гемодинамическим и газовым паттернами в ответ на гипоксически-гиперкапническое воздействие и вместе являются высокоинформативными показателями для оценки степени напряжения функционального состояния при проживании в различных регионах Крайнего Севера.

Ключевые слова: юноши, ререспирация, сердечно-сосудистая система, газоанализ, вариабельность сердечного ритма, природно-климатические зоны.

The features of the effect of breathing in a confined space (re-respiration) on the parameters of cardiohemodynamics and gas exchange were studied in order to identify the degree of reactivity of the systems - as markers of the degree of stress in the functional state during adaptation to the extreme conditions of the North-East of Russia. It was found that the severity of rearrangements of the parasympathetic link of the autonomic nervous system is interrelated with hemodynamic and gas patterns in response to hypoxic-hypercapnic exposure and together they are highly informative indicators for assessing the degree of tension in the functional state when living in various regions of the Far North.

Keywords: young men, re-respiration, cardiovascular system, gas analysis, heart rate variability, natural and climatic zones.

Введение. Механизмы компенсации умеренных форм гипоксии, гиперкапнии или их комбинации в здоровом организме имеют определенное приспособительное значение в формировании адаптационных реакций, направленных на повышение устойчивости организма к целому комплексу экстремальных факторов [1]. Изменение кардиоритмов в ответ на возмущающий фактор является универсальной оперативной реакцией целостного организма в ответ на любое воздействие внешней среды и характеризует баланс между тонусом симпатического и парасимпатического отделов [8]. При этом известно, что анализ вариабельности сердечного ритма (BCP) в покое позволяет количественно оценить текущее функциональное состояние

организма, а при проведении функциональных проб – определить его адаптационные резервы [6].

Поэтому одной из задач нашего исследования являлось изучение перестроек газоанализа, сердечно-сосудистой системы и кардиоритма в процессе гипоксически-гиперкапнического воздействия с целью выявления степени реактивности систем – как маркеров степени напряжения при адаптации к экстремальным условиям Северо-Востока России, в частности при проживании в континентальной и приморской природно-климатической зонах. При этом исследование предполагает, что степень ответных реакций, лабильности этих систем, на основе количественной оценки влияния на сердечный ритм каждого из звеньев вегетативной нервной системы (ВНС), а также ответных реакций показателей гемодинамики и газоанализа, будет являться объективным критерием функционального состояния, степени напряжения – одним из количественных показателей адаптированности к

условиям Севера, учитывая которые можно оценить адаптационные резервы организма в целом.

Материал и методы исследования. Проба с ререспирацией была проведена юношам-европеоидам г. Магадан (214 чел.), г. Сусуман (57), г. Анадырь (45).

В качестве функционального теста использовалась проба с возвратным дыханием (ререспирация) без поглощения CO₂. Непосредственно перед проведением пробы у обследуемых с использованием портативного газоанализатора производства ООО «НПК «Карбоник» определялось содержание CO₂ (%) и O₂ (%) в выдыхаемом ими воздухе. Для проведения пробы обследуемому необходимо было совершить 3 глубоких выдоха в пластиковый герметичный мешок (типа Дугласа), откуда в дальнейшем производился процесс вдоха и выдоха общей продолжительностью 3 мин, при этом нос закрывался зажимом [4]. После завершения пробы с возвратным дыханием оставшаяся в герметичном меш-

ке газовая смесь с помощью того же прибора анализировалась по уровню содержания CO_2 и O_2 (%).

В состоянии покоя перед выполнением пробы с возвратным дыханием и в процессе ее 3-минутного выполнения с использованием прибора «Варикард» и программного обеспечения VARICARD-KARDi производилась запись кардиоритмограммы на основе методических рекомендаций группы Российских экспертов [2]. В дальнейшем анализировались показатели кардиоритма с последующей оценкой на его основе исходного типа вегетативной регуляции, что подробно представлено в работе [4].

С использованием автоматического тонометра Nessei DS-1862 (Япония) анализировались показатели систолического (САД, мм рт. ст.) и диастолического (ДАД, мм рт. ст.) артериального давления в состоянии покоя перед пробой и на пике пробы (конец 3-й мин), с одновременной регистрацией в эти же периоды уровня оксигемоглобина (HbO_2 , %) с помощью пульсоксиметра «NPB-40» (США). Все исследования проводились в первой половине дня в помещении с комфортной температурой 19-21 °С.

Критерием включения в исследование являлись ЖЕЛ (жизненная емкость легких) не менее 3200 мл и отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен комиссией по биоэтике ФГБУН ИБПС ДВО РАН

(№001/019 от 29.03.2019 г.). От всех обследуемых было получено письменное информированное согласие до включения в исследование.

Результаты подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ «Statistica 7.0» Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро-Уилка. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 процентилей, а параметрических - как среднее значение и его ошибка ($M \pm m$). В случае сравнения связанных выборок статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок с нормальным распределением и непараметрического критерия Уилкоксона для выборок с распределением, отличающимся от нормального. При сравнении несвязанных выборок статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок с параметрическим распределением и непараметрического критерия Манна-Уитни для выборок с ненормальным распределением. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным или меньше 0,05 [3].

Результаты и обсуждение. Основные показатели сердечно-сосудистой системы, газообмена и сатурации артериальной крови у молодых жителей различных регионов Дальневосточного региона (Магаданская

область: г. Сусуман, г. Магадан, и Чукотский автономный округ: г. Анадырь) представлены в табл. 1. Анализ показателей сердечно-сосудистой системы позволил установить, что при проведении ререспираторной пробы наблюдаются региональные особенности ответных реакций показателей САД, ДАД, ЧСС. Так, магаданцы характеризовались более низкими показателями САД на фоне и на пике ререспирации. В то же время диастолическое артериальное давление в процессе ререспирации статистически значимо увеличивалось во всех изучаемых группах, с наименее выраженной динамикой у анадырских юношей. С учетом различных паттернов ответных реакций системы гемодинамики нами был проведен расчет степени реактивности без учета знака динамики (повышение, снижение) как отражения лабильности системы в ответ на возмущающий фактор. Увеличение ЧСС и АД в ответ на возмущающий фактор - это, несомненно, типичные приспособительные реакции организма, при этом степень реактивности имела ряд особенностей в зависимости от региона проживания обследуемых. Так, в группе магаданских юношей в ответ на пробу с ререспирацией степень выраженности увеличения САД составила 7%, ДАД - 17, а ЧСС - 6%, что в целом составило 30% реактивности сердечно-сосудистой системы. В группе анадырцев наблюдалось менее выраженное, относительно сверстников-магаданцев, увеличение ДАД (на 6%) с одновременным увеличением на 9% САД и на

Таблица 1

Показатели сердечно-сосудистой системы, газообмена и сатурации артериальной крови в состоянии покоя и при выполнении ререспирации у молодых жителей-европеоидов различных регионов Северо-Востока России

Изучаемый показатель	Изучаемая группа			Уровень значимости различий		
	Магадан (1)	Сусуман (2)	Анадырь (3)	1-2	2-3	1-3
Фон						
САД, мм рт.ст.	124,0±0,7 *	127,9±1,3 *	127,2±1,4 *	p<0,01	p=0,72	p<0,05
ДАД, мм рт.ст.	76,3±0,8 *	77,1±1,2 *	73,3±1,2 *	p<0,05	p<0,05	p=0,50
ЧСС, уд./мин	70,9±0,8 *	74,1±1,0 *	71,3±1,0 *	p<0,001	p<0,05	p=0,22
Концентрация CO_2 в выдыхаемом воздухе, %	3,8±0,1 *	4,2±0,1 *	3,2±0,1 *	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Концентрация O_2 в выдыхаемом воздухе, %	16,3±0,1 *	15,8±0,1 *	17,1±0,1 *	p<0,001	p<0,001	p<0,001
HbO_2 , %	98,5±0,1 *	98,5±0,1 *	98,6±0,1 *	p=0,74	p=0,51	p=0,76
Ререспирация						
САД, мм рт.ст.	133,0±1,1	136,2±1,2	138,1±2,2	p<0,05	p=0,49	p<0,05
ДАД, мм рт.ст.	89,5±1,1	86,9±1,1	77,6±1,7	p<0,05	p<0,001	p<0,01
ЧСС, уд./мин	75,1±0,9	85,3±1,6	81,3±1,4	p<0,001	p<0,05	p<0,001
Концентрация CO_2 в выдыхаемом воздухе, %	7,1±0,1	8,4±0,2	6,6±0,2	p<0,001	p<0,001	p<0,05
Концентрация O_2 в выдыхаемом воздухе, %	12,5±0,1	10,7±0,2	13,1±0,2	p<0,001	p<0,001	p<0,05
HbO_2 , %	96,2±0,2	95,2±0,1	96,6±0,1	p<0,001	p<0,001	p<0,05

Примечание. В табл.1-2 * различия фон-проба.

14 - ЧСС. Тогда как у сусуманцев увеличение САД составило 6%, ДАД – 13 и ЧСС – 15%, что в сумме составило 34% против 29% в группе анадырцев.

Анализ полученных данных выявил выраженные межгрупповые региональные отличия относительно показателей газоанализа в состоянии покоя, где более низкие показатели концентрации углекислого газа и более высокие показатели концентрации кислорода в выдыхаемом воздухе были отмечены у обследуемых анадырцев, а самые высокие величины концентрации CO_2 и самые низкие O_2 были зафиксированы в группе сусуманцев. Межгрупповых различий относительной показателя сатурации артериальной крови выявлено не было. Анализ результатов газообмена указывает на то, что в трех анализируемых группах во время ререспирации происходит статистически значимое увеличение концентрации углекислого газа и снижение кислорода с одновременным уменьшением сатурации артериальной

крови. Данные изменения были в большей степени выражены в группе лиц континентальной зоны проживания. Так, уровень снижения содержания в мешке кислорода в группе сусуманцев составил 10,7%, а повышение CO_2 достигало 8,4%, а в группе магаданцев и анадырцев снижение концентрации кислорода было меньшим и достигало 12,5 и 13,1%, а углекислого газа - не превышало 7,1 и 6,6% соответственно. При отсутствии значимых различий сатурации артериальной крови в состоянии покоя во время гипоксически-гиперкапнического воздействия данный показатель снизился до 96,2% у магаданцев, 96,6 у анадырцев и 95,2% у сусуманцев.

Как показывают результаты исследования, в ответ на пробу с возвратным дыханием отмечается более выраженная степень потребления кислорода в группе юношей континентальной зоны проживания, о чем свидетельствуют самые высокие показатели ΔO_2 - 5,1% против 4,0% снижения

в группе юношей из г. Анадырь и 3,8% у магаданцев. Аналогичная тенденция отмечена и относительно показателя концентрации углекислого газа, величина которого в группе сусуманцев (ΔCO_2 4,2%) превосходила аналогичные характеристики, выявленные у обследуемых магаданцев (3,3) и анадырцев (3,4%). При этом необходимо указать и на то, что самые высокие значения разницы фон-проба относительно сатурации артериальной крови также наблюдались в группе сусуманцев (3,3%). В целом, проанализировав суммарную динамику в процентах с учетом степени снижения /повышения показателей газоанализа в ответ на пробу у юношей трех регионов проживания, мы выявили, что для юношей г. Магадана и г. Анадырь данная величина (Δ газоанализа) составила 9,4%, а для юношей г. Сусуман – 12,6%.

В табл. 2 представлены характеристики ВСП в состоянии покоя и при выполнении пробы с ререспирацией у юношей-жителей различных регио-

Таблица 2

Показатели кардиоритма в состоянии покоя и при выполнении пробы с ререспирацией у молодых жителей-европеоидов различных регионов Северо-Востока России

Изучаемый показатель	Фон									Уровень значимости различий		
	Магадан			Сусуман			Анадырь					
	Ме	25	75	Ме	25	75	Ме	25	75	Магадан– Сусуман	Сусуман– Анадырь	Магадан– Анадырь
MxDMn, мс	368,2 *	290,0	459,6	404,5	322,3	539,5	377,0	285,0	418,1	p<0,01	p<0,01	p=0,44
RMSSD, мс	46,2 *	36,5	65,4	61,7	50,4	75,0	48,2 *	32,1	66,3	p<0,001	p<0,001	p=0,96
pNN50, %	21,4 *	13,6	35,1	34,1 *	23,2	44,1	23,9 *	11,2	47,5	p<0,001	p=0,14	p=0,81
SDNN, мс	68,0 *	54,0	84,7	73,9	62,3	93,5	66,3 *	47,5	84,2	p=0,11	p<0,05	p=0,47
Mo, мс	827,6 *	774,0	928,0	779,0 *	711,4	875,6	822,4 *	728,0	879,0	p<0,001	p=0,14	p=0,25
AMo50, мс	30,5 *	25,0	38,5	29,0	25,8	34,6	31,7*	24,3	39,9	p=0,49	p=0,38	p=0,59
SI, усл. ед.	48,6 *	31,1	79,7	44,8	30,8	58,2	49,0	36,5	94,1	p=0,37	p=0,15	p=0,27
TP, мс²	3751,9 *	2387,2	5871,0	4375,0	2577,3	6429,2	3765,9*	1906,5	4940,4	p<0,05	p=0,22	p=0,36
HF, мс²	873,5 *	501,4	1543,1	1579,4*	922,7	2599,7	912,4*	374,8	1938,9	p<0,001	p<0,01	p=0,98
LF, мс²	1351,6	928,6	2118,8	1306,7	799,6	2034,7	1310,6	838,2	1577,4	p=0,69	p=0,35	p=0,17
VLF, мс²	592,9 *	363,7	968,8	531,7*	328,0	866,7	572,0*	373,8	1000,0	p=0,26	p=0,31	p=0,95
LF/HF, усл. ед.	1,6 *	1,0	2,7	0,8 *	0,6	1,2	1,2 *	0,6	2,3	p<0,001	p<0,05	p=0,13
IC, усл. ед.	2,5 *	1,6	3,9	1,2 *	0,9	1,9	2,1 *	1,0	3,5	p<0,001	p<0,01	p=0,28
Ререспирация												
MxDMn, мс	395,5	318,3	498,5	431,0	367,0	561,4	363,0	294,3	443,3	p<0,001	p<0,01	p=0,24
RMSSD, мс	61,7	46,5	82,7	70,0	55,4	88,7	58,8	41,2	85,7	p=0,12	p=0,12	p=0,48
pNN50, %	38,3	25,6	53,4	41,4	27,4	53,3	35,4	20,3	48,3	p=0,75	p=0,22	p=0,21
SDNN, мс	78,3	62,1	105,5	78,9	64,5	99,8	76,3	57,5	89,4	p=0,70	p=0,37	p=0,22
Mo, мс	774,3	676,8	875,7	678,7	621,1	776,1	725,3	676,4	777,4	p<0,001	p<0,05	p<0,05
AMo50, мс	26,5	21,5	31,4	29,0	22,7	32,1	28,6	22,9	35,8	p=0,10	p=0,53	p<0,01
SI, усл. ед.	43,3	27,5	65,5	45,2	32,3	73,0	52,2	39,5	79,7	p=0,77	p=0,18	p<0,05
TP, мс²	4948,7	2974,9	7236,5	4105,8	3141,9	7761,3	4556,7	2126,0	7308,3	p=0,27	p=0,93	p=0,46
HF, мс²	2002,3	1107,4	3488,0	2139,7	1180,0	3277,4	1803,6	739,9	4170,6	p=0,88	p=0,79	p=0,54
LF, мс²	1292,0	750,7	2359,3	1107,8	722,6	2197,2	1066,3	605,3	2169,7	p=0,26	p=0,84	p=0,43
VLF, мс²	498,1	284,3	824,4	382,5	261,8	700,0	413,5	240,1	997,9	p=0,12	p=0,54	p=0,67
LF/HF, усл. ед.	0,6	0,3	1,2	0,5	0,4	0,8	0,7	0,4	1,1	p=0,59	p=0,44	p=0,77
IC, усл. ед.	0,9	0,5	1,7	0,8	0,5	1,2	0,9	0,6	1,7	p=0,50	p=0,33	p=0,63

нов Северо-Востока России. Анализ изменений показателей ВСР в ответ на пробу с ререспирацией свидетельствует об увеличении активности автономного регуляторного контура в связи с увеличением частоты дыхания, что всегда происходит при значительных гипоксических и гиперкапнических воздействиях. В наших исследованиях показано, что кратковременное гипоксически-гиперкапническое воздействие приводит к перестройкам показателей кардиоритма, которые имеют ряд различий в зависимости от региона проживания. Так, в целом, данные перестройки сопровождаются ростом мощности спектра в HF и увеличением рNN50 на фоне уменьшения Mo, VLF, LF/HF и IC. В группе магаданцев и анадырцев помимо вышеперечисленных изменений было отмечено возрастание RMSSD, SDNN на фоне снижения AMo, что отражает активацию парасимпатического звена ВНС, и не было зафиксировано в группе сусуманцев.

Необходимо отметить, что показатели высокочастотного компонента спектра ВСР - HF, значимо более низкие фоновые величины которых были отмечены у магаданцев и анадырцев, на пике ререспирации статистически не различались. Увеличение TP было отмечено лишь в группе магаданцев и анадырцев, что обусловлено выраженным увеличением высокочастотного компонента спектра ритма сердца в ответ на ререспирацию у обследуемых этих групп. Такая динамика обусловлена значительным ростом HF у юношей приморской зоны проживания (более чем на 129% у магаданцев и на 97% у анадырцев), что, несомненно, является отражением высокой степени активации парасимпатического звена и, в конечном счете, определяющим структуру кардиоритма во время ререспирации, тогда как в группе сусуманцев увеличение HF не превышало 35%. В настоящее время показатель HF, являющийся маркером вагусной активности [5], связывают с синусовой аритмией, суть которой состоит в обеспечении оптимальной концентрации газов в крови и оптимизации газообмена при дыхании путем сопоставления перфузии с ЧСС [9,10], и отмечают связь со скоростью потребления кислорода [7].

Исходя из этого, мы можем предположить, что столь выраженное увеличение высокочастотного компонента спектра ВСР у юношей приморской зоны проживания (г. Магадан, г. Анадырь) направлено на повышение скорости газообмена в альвеолах, что свидетельствует о повышении эф-

фективности использования кислорода и выведения углекислого газа и сопоставимо с показателями Δ газоанализа, меньшие величины которых отмечены в группе магаданцев и анадырцев (9,4%). При этом необходимо отметить, что такие перестройки показателей ВСР у юношей трех регионов Северо-Востока России происходили на фоне значимого уменьшения VLF-компонента спектра кардиоритма.

Проанализировав ответную реактивность показателей кардиоритма на ререспирацию, путем суммирования в процентах степени ответных реакций без учета знака (снижения или повышения), мы выявили, что для группы магаданцев степень реактивности ВСР составила 463%, для анадырцев – 348, а в группе сусуманцев данная величина не превышала 171 %.

Заключение. Таким образом, анализ перестроек показателей кардиоритма, гемодинамики и газоанализа свидетельствует о наличии региональных особенностей в поддержании функционального состояния организма в ответ на гипоксически-гиперкапническую пробу. Полученные нами данные указывают на то, что в ответ на гипоксически-гиперкапническое воздействие происходят качественно одинаковые сдвиги в показателях ВСР, характеризующие активацию парасимпатического звена вегетативной нервной системы, но степень их выраженности зависит от региона проживания. Так, выраженное увеличение активности парасимпатического звена ВНС, и в частности высокочастотной составляющей ритма сердца (HF), было отмечено в группах юношей приморской зоны проживания, что является фактором, обеспечивающим оптимальный газообмен при выполнении пробы с ререспирацией, и находит свое подтверждение в более низких величинах ΔCO_2 , ΔO_2 , ΔHbO_2 , что наблюдается на фоне меньшей выраженности реакции со стороны САД, ДАД, ЧСС, которая составила 30% у магаданцев, 29 - в группе анадырцев и 34% у сусуманцев.

Хотелось бы отметить, что более выраженная степень ответных реакций газоанализа сопоставима с высокой реактивностью на пробу показателей сердечно-сосудистой системы, что наблюдалось на фоне ареактивности показателей вариабельности сердечного ритма в группе юношей г. Сусуман.

Таким образом, полученные нами данные достаточно наглядно демонстрируют тот факт, что основные характеристики сердечно-сосудистой системы, кардиоритма, сатурации ар-

териальной крови и, в большей степени, величины газообмена при анализе разницы фон-проба могут выступать показателем степени нагрузки в ответ на воздействие факторов, различных по экстремальности. При этом наиболее специфичными, отражающими различия в перестройках изучаемых систем в ответ на ререспирацию у испытуемых трех групп, являются показатели ΔCO_2 , ΔO_2 , ΔHbO_2 , а также степень реактивности сердечно-сосудистой системы и показателей кардиоритма.

Существенным аспектом, установленным в процессе исследований, является то, что наиболее оптимальные показатели гемодинамики и газообмена, кардиоритма, а также степень их реактивности в ответ на пробу с ререспирацией демонстрировали юноши приморской зоны проживания (г. Магадан и г. Анадырь), что указывает на хороший уровень их адаптации к окружающим природно-климатическим условиям и лучшие функциональные резервы организма по сравнению с молодыми людьми континентальной зоны проживания (г. Сусуман).

Литература

1. Агаджанян Н.А. Гипоксические, гипоксические и гиперкапнические состояния / Н.А. Агаджанян, А.Я. Чижов. – М.: Медицина, 2003. – 93с. <https://search.rsl.ru/ru/record/01002386001>
2. Агаджанян Н.А. Hypoxic, hypoxic and hypercapnic states / N.A. Agadzhanjan, A. Ja. Chizhov. – M: Medicina, 2003. – 93 p.
3. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – Т. 24. – С.65-83. <http://www.vestiar.ru/article.jsp?id=1267>
4. Analysis of Heart Rate Variability When Using Different Electrocardiographic Systems (Methodical Recommendations) / R.M. Baevskij, G.G. Ivanov, L.V. Chirejkin [et al.] // Bulletin of Arrhythmology. – 2001. – Vol. 24. – P. 65-83.
5. Боровиков В. Статистика. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. (2-е издание) / В. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688с. <http://www.statosphere.ru/books-arch/statistica-books/bor-kat.html>
6. Borovikov V. Statistica. Statistica. The Art of Analyzing Data on a Computer: For Professionals / V. Borovikov. – Spb.:Piter, 2003. – 688p.
7. Максимов А.Л. Информативность пробы с ререспирацией для оценки устойчивости организма юношей к сочетанному действию гипоксии и гиперкапнии / А.Л. Максимов И.В. Аверьянова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т.103, №9. – С. 1058-1068. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25950101>
8. Maximov A.L. Informative value of a re-breathing test in assessing young males' resistance to the combined impact of hypoxia and hypercapnia / A.L. Maximov, I.V. Averyanova // Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova. – 2017. – T. 103, No. 9. – P. 1058-1068. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25950101>

enova. – 2017. – V.103 (9). – P. 1058-1068.

5. Grossman P. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity/ P. Grossman, F.H. Wilhelm, M. Spoerle // *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. – 2004. – V.287 (2). – 728-734. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00825.2003>

6. Malliani A. Importance of appropriate spectral methodology to assess heart rate variability in the frequency domain / A. Malliani, M. Pagani, F. Lombardi // *Hypertension*. – 1994. – V. 24. – P. 140–142 <https://doi.org/10.1161/01.hyp.24.1.140>

7. Perini R. The influence of exercise intensity on the power spectrum of heart rate variability / R. Perini, C. Orizio, G. Baselli [et al.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 1990. – V. 61. – P. 143–148. <https://doi.org/10.1007/bf00236709>

8. Sassi R. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society/ R. Sassi, S. Cerutti, F. Lombardi, M. Malik, H.V. Huikuri [et al.] // *Ep Europace*. – 2015 – V.17. – P. 1341-

1353. <https://doi.org/10.1093/europace/euv015>

9. Shamilov B.T. Evaluating the physiological significance of respiratory sinus arrhythmia: looking beyond ventilation-perfusion efficiency / B.T. Shamilov, J. Paton // *J. Physiol.* – 2012. – V. 590 (8). – P. 1989-2008. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.222422>

10. Yasuma F. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heart beat synchronize with respiratory rhythm? / F. Yasuma, J. Hayano // *Chest J.* – 2004. – V.125 (2). – P. 683-690. <https://doi.org/10.1378/chest.125.2.683>

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.08

УДК 616.248:577.118:612.015.31]-053

Е.Н. Супрун, Г.П. Евсеева, С.В. Супрун, О.А. Лебедько, Т.В. Пивкина

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Обследованы дети с бронхиальной астмой (БА). Обнаружено, что, несмотря на единый геохимический регион проживания, у пациентов с БА выявлены достоверные снижения содержания меди, селена, цинка и повышение свинца, никеля, кобальта в крови. По мере нарастания тяжести БА отмечено более выраженное падение уровня селена, меди и рост свинца, марганца, лития. Степень воздействия солей металлов (свинца, селена) на мембраны эритроцитов у пациентов с БА достоверно зависит от степени тяжести заболевания. Полученные данные открывают возможности индивидуализации прогнозирования, диагностики и коррекции микроэлементных нарушений у больных с БА.

Ключевые слова: микроэлементы, бронхиальная астма, дети, трансформация мембран эритроцитов.

Children with bronchial asthma (BA) were under study. In spite of the same geochemical region of residence, BA patients were found to have significantly lower levels of copper, selenium and zinc and higher levels of lead, nickel and cobalt in their blood sera. Decreased selenium and copper levels and increased lead, manganese and lithium levels were found to coincide with the increase in the BA severity. The impact of metal (lead, selenium) salts on RBC membrane transformation in asthmatic patients significantly depends on BA severity. The data obtained open the way for individualized prediction, diagnosis and correction of trace element imbalance in BA patients.

Keywords: trace elements, bronchial asthma, children, RBC membrane transformation.

Введение. Регистрация детей с бронхиальной астмой (БА) достигла 15% среди детской популяции Земли [9]. Согласно официальной статистике, в России около 10% детей страдает БА [2], но реальные цифры значительно выше – 15-20% [3]. Распространенность БА в нашем веке возрастала во всем мире; у подростков Хабаровского края в период с 2005 по 2015 г. этот показатель вырос в два раза (среди подростков с 12% до 24%, среди детей до 14 лет – с 11% до 18%) [8]. Такой рост обусловлен изменением совокупного генотипа населения развитых стран, в связи с чем он практически не поддается коррекции, поэтому усилия медицинского сообщества направлены на

повышение эффективности контроля БА. Однако несомненная наследственная предрасположенность как главный фактор развития БА модифицируется воздействием окружающей среды [4,6]. Ряд проведенных в нашей стране исследований показал, что распространенность БА в различных регионах страны может различаться почти в три раза; структура тяжести БА также имеет свои особенности [1, 10]. Эти различия ставят перед нами задачу по выявлению факторов, приводящих к своеобразию течения БА в конкретном месте проживания. Одним из аспектов, обуславливающих различия среды, являются геохимические особенности провинций. Для Хабаровского края характерно повышенное содержание марганца, меди, хрома, кобальта, цинка, молибдена и недостатка селена, техногенное загрязнение свинцом, содержание которого значимо выше фонового [5, 7, 11, 12]. Однако факторы внешней среды воздействуют одинаково на всех членов локальной популяции, но ассоциируемые с ними нарушения имеют место лишь в определенном проценте случаев, в связи с чем большой интерес представляет изучение содержания

микроэлементов и их включенность в метаболические процессы при бронхиальной астме.

Материалы и методы исследования. На первом этапе исследования нами изучено содержание ряда микроэлементов (Ni, Co, Cu, Li, Mn, Se, Pb, Zn, Fe) в сыворотке крови и ее форменных элементах у 314 детей, проживающих в Хабаровском крае. Основная группа – болеющие БА – составила 135 пациентов, группа сравнения – 189, группы рандомизированы по полу и возрасту. Исследование содержания микроэлементов проводилось методом атомно-абсорбционной спектрометрии (Hitachi-Z3000, Япония). С целью оценки влияния изменений содержания микроэлементов на клеточно-молекулярном уровне у детей с БА обследовано 40 пациентов, проведение оценки трансформации эритроцитов как модели состояния клеточных мембран организма в целом методом визуализации на световом микроскопе в нативном мазке взвеси цельной крови и при воздействии солей свинца и селена in vitro. Свинец выбран в качестве типового токсиканта, а селен – как эссенциальный элемент, недостаточность которого наиболее выражена

Хабаровский филиал ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД: СУПРУН Евгений Николаевич – к.м.н., с.н.с.; доцент ДГМУ, evg-suprun@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-1089-8884, ЕВСЕЕВА Галина Петровна – д.м.н., гл.н.с., orcid.org/0000-0002-7528-7232, СУПРУН Стефания Викторовна – д.м.н., гл.н.с., orcid.org/0000-0001-6724-3654, ЛЕБЕДЬКО Ольга Антоновна – д.м.н., директор филиала, зав. лаб., orcid.org/0000-0002-8855-7422, ПИВКИНА Татьяна Владимировна – врач-лаборант.

в нашем регионе, кроме того первый этап показал достоверное различие в уровнях их содержания в группе сравнения и у пациентов с БА. Клиническое состояние детей с БА оценивалось согласно стандартам GINA-2015, функциональное состояние бронхолегочной системы - методом оценки функции внешнего дыхания. Исследования проводились в соответствии с принципами текущего пересмотра Хельсинской декларации (64-th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013) и одобрены Этическим комитетом НИИ ОМид. При статистическом анализе результатов исследования использовались средства автоматизации расчетов (программа Statistica, версия 10.0) с использованием стандартных статистических методов.

Результаты и обсуждение. В ходе исследований выявлено статистически значимое снижение содержания никеля, цинка в сыворотке и меди, селена в форменных элементах крови; повышение концентрации кобальта в форменных элементах, свинца в сыворотке и форменных элементах крови (табл. 1) у пациентов, страдающих БА, относительно детей группы сравнения.

Обращает на себя внимание относительное снижение, наряду с селеном, микроэлементов, широко распространенных в нашем геохимическом регионе (меди, цинка) у больных БА, что может свидетельствовать о нарушениях их усвоения, а не поступления. Относительно более низкое содержание селена и высокое токсикантов – свинца и никеля – ожидаемо, исходя из патогенетической модели заболевания.

При сравнении содержания микроэлементов у пациентов с БА различной степени тяжести обнаружен ряд достоверных отличий: выявлено снижение содержания меди в форменных элементах крови у больных с тяжелой степенью заболевания в сравнении с легкой и средней, снижение содержания селена, как в сыворотке крови, так и в форменных элементах, по мере нарастания тяжести заболевания. Отмечено повышение содержания лития в форменных элементах крови детей с тяжелой астмой в сравнении с пациентами с легкой и средней степенью тяжести заболевания; повышение содержания марганца в форменных элементах и свинца в сыворотке крови у детей с тяжелой БА в сравнении с больными с легкой степенью заболевания (табл. 2).

Исходя из полученных данных, следует, что с утяжелением течения заболевания связаны изменения со-

держания и направленности по тем же элементам, достоверные различия которых отмечалась при сравнении пациентов с БА и практически здоровых детей. Результаты свидетельствуют о важности их роли в патогенезе заболевания.

При исследовании влияния выбранных нами микроэлементов на трансформацию эритроцитарной мембраны выявлены статистически значимые различия в её показателях под воздействием солей свинца между пациентами с различной степенью тяжести БА, а также группой сравнения (табл. 3).

Обнаружен ряд достоверных и патогенетически значимых корреляционных связей между степенью тяжести заболевания и показателями трансформации эритроцитов: сильная обратная связь ($R=-0,74$) с количеством дискоцитов под воздействием свинца, сильная прямая связь с числом пере-

ходных форм эритроцитов ($R=0,73$ и сфероидов ($R=0,92$) при воздействии свинца, сильная обратная связь ($R=-0,70$) с числом эхиноцитов также под воздействием свинца.

То есть свинец в большей степени повреждает клеточные мембраны у больных с более тяжелым течением БА, что выражается в большем снижении количества нормальных форм эритроцитов – дискоцитов и, соответственно, повышении переходных и деструктивных форм. Что касается конкретного пути трансформации, то наличие обратной сильной корреляционной связи с числом эхиноцитов, позволяет предположить, что свинец стимулирует трансформацию по стоматоцитарному пути. Для селена также был выявлен ряд значимых корреляционных связей с трансформацией эритроцитарных мембран у детей с БА, обнаружена прямая сильная связь

Таблица 1

Содержание микроэлементов у детей с БА, мкмоль/л

МЭ	Группа сравнения (n=189)	Больные БА (n=135)	P
Ni _c	0 (0 – 0,1509)	0 (0 – 0)	<0,001
Co _{эл}	0,9601±0,086	1,2038±0,0638	<0,05
Cu _{эл}	10,6514±0,658	6,424±0,2699	<0,001
Se _{эл}	1,9608±0,186	1,2675±0,1321	<0,001
Pb _c	0 (0 – 0,1737)	0,0051 (0 – 0,0167)	<0,01
Pb _{эл}	1,2778±0,1786	1,8066±0,0654	<0,05
Zn _c	39,273±0,6937	34,0539±1,961	<0,05

Таблица 2

Содержание микроэлементов в зависимости от тяжести БА, мкмоль/л

МЭ	БА легкая (n=32)	БА средней тяжести (n=88)	БА тяжелая (n=15)
Cu _{эл}	6,5685±0,6116	6,7743±0,3798	4,9589±0,4878* ^o
Li _{эл}	1,4049±0,0994	1,4664±0,078	1,8168±0,156* ^o
Mn _{эл}	1,3209±0,1288	1,6323±0,1295	2,0246±0,2635*
Se _c	1,5676±0,264	1,048±0,0672	0,6963±0,1127** ^o
Se _{эл}	1,5508±0,357	1,2213±0,1373	0,8371±0,074* ^o
Pb _c	0,0087 (0 – 0,0191)	0 (0 – 0,013)	0,0058 (0 – 0,013) *

Примечание. Статистическая значимость различий показателей групп легкой и тяжелой степени БА: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$, различий показателей групп средней и тяжелой степени БА: $^o p \leq 0,05$;

Таблица 3

Трансформация эритроцитарных мембран под воздействием Pb *in vitro*, %

Форма эритроцитов	Группа сравнения	БА легкая	БА средняя	БА тяжелая
Дискоциты	83,00	68,64	63,64	58,25
Переходные	23,93	27,18	30,15	36,20
Деструктивные	1,58	3,53	4,89	5,48

Примечание. Статистическая значимость различий показателей групп разной степени тяжести БА с группой сравнения и между собой: $p \leq 0,05$.

($R=0,75$) между количеством сфероидов, образующихся под воздействием селена и степенью тяжести БА, и сильная обратная связь ($R=-0,81$) между дегенеративными формами эритроцитов, образующимися под воздействием селена вообще, и сфероцитами ($R=-0,79$) в частности, и показателями FEV1. То есть благоприятное воздействие селена тем выше, чем более тяжелая астма имеет место у конкретного пациента.

Заключение. В ходе исследования обнаружено, что, несмотря на единый геохимический регион проживания, имеет место дисбаланс микроэлементов у детей с БА относительно группы сравнения: статистически значимое снижение содержания таких элементов, как медь, селен, цинк, и повышение свинца, никеля, кобальта. Определены корреляционные взаимосвязи между изменениями микроэлементного статуса и степенью тяжести заболевания. По мере нарастания тяжести БА отмечены снижение селена, меди и нарастание свинца, марганца, лития. Воздействие солей металлов (свинца, селена) на функциональное состояние клеточных мембран, по данным трансформации эритроцитов у пациентов с БА, статистически значимо зависит от степени тяжести заболевания, что также подтверждено корреляционными связями. Полученные данные открывают возможности индивидуализации прогнозирования диагностики и коррекции микроэлементных нарушений у детей, больных БА.

Литература

1. Батожагарлова, Б.Ц. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) / Б.Ц. Батожагарлова, Ю.Л. Мизерницкий, М.А. Подольная // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, №4. – С. 59-69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
2. Batozhargalova, B.Ts. Metaanalysis of asthma-like symptoms and bronchial asthma prevalence in Russia (according to ISAAC data) / B.Ts. Batozhargalova, Yu.L. Mizernitsky, M.A. Podolnaya // Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. – 2016. – №61 (4). – P. 59-69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
3. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / Мин-во здравоохранения РФ. – М., 2016. – 76 с.
4. Clinical Recommendations. Bronchial Asthma // Russian Federation Ministry of Health. – Moscow, 2016. – 76 p.
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2017. – 160 с.
6. National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention": 5-th edition revised and expanded. Moscow: Original-Maket, 2017. – 160 p.
7. Оконенко Т.И. Состояние загрязнения атмосферного воздуха и влияние аэрополлютантов на обращаемость больных бронхиальной астмой / Т.И. Оконенко, Д.В. Гатилов, С.В. Макаров // Вестник Новгородского гос. ун-та им. Ярослава Мудрого. – 2013. – Т. 71, №1. – С. 27-30.
8. Okonenko T.I. Atmospheric pollution state and effect of air pollutants on incidence of asthmatic outpatient visits / T.I. Okonenko, D.V. Gatilov S.V. Makarov // Annals of Yaroslavl-the-Wise Novgorod State University. – 2013. – №71 (1). – P. 27-30.
9. Особенности микроэлементного статуса крови у детей Приамурья / С.В. Супрун, В.К. Козлов, Г.П. Евсеева [и др.] // Дальневосточ. медицинский журнал. Приложение. – 1997. – №2. – С. 71- 73.
10. Specifics of blood trace element status in children of Amur River Region / S.V. Suprun, V.K. Kozlov, G.P. Evseeva [et. al.] // Far East Med J. Addendum. – 1997. – №2. – P. 71- 73.
11. Панасенкова, Е.В. Влияние антропогенной нагрузки на течение и формирование бронхиальной астмы у детей / Е.В. Панасенкова, Т.В. Косенкова, Т.И. Легонькова // Профилактич. и клинич. медицина. – 2013. – №4. – С. 13-19.
12. Panasenkov, E.V. Kosenkova TV, Legonkova TI. Effect of anthropogenic stress on bronchial asthma onset and course in children / E.V. Panasenkov, T.V. Kosenkova, T.I. Legonkova // Preventive and Clinical Medicine. – 2013. – №4. – P. 13-19.
13. Супрун С.В. Анемические состояния у беременных женщин (клинико-патогенетические аспекты, исходы) / С.В. Супрун, В.К. Козлов. – Хабаровск: Изд. дом «Арно», 2013. – 305 с.
14. Suprun S.V. Anaemic conditions in pregnant women (clinical and pathogenetic aspects, outcomes) / S.V. Suprun, V.K. Kozlov. – Khabarovsk: Publishing house "Arno", 2013. – 305 p.
15. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края / Г.П. Евсеева, Г.Н. Холодок, Н.В. Морозова [и др.] // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2016. – №61. – С.31-35.
16. Epidemiology of bronchopulmonary diseases in children and teenagers of Khabarovsk Kray / G.P. Evseeva, G.N. Kholodok, N.V. Morozova [et al.] // Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology. – 2016. – №61. – P. 31-35.
17. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. (Updated 2017), 2017. – 159 p. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>
18. Kamaltynova Ye.M. Comparative epidemiological characteristics of bronchial asthma according to data of International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) / Ye.M. Kamaltynova, I.A. Deyev, Ye.G. Belonogova // Bulletin of Siberian medicine. – 2009. – №4. – P. 92-98.
19. The contents of trace elements in lung tissue in fetuses with developmental abnormality / G.P. Evseeva, S.V. Suprun, N.M. Ivakhnishina [et al.] // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2017. – Vol. 41(1). – P. 83. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.03.339
20. Trace elements and cell membranes at pregnancy / S.V. Suprun, G.P. Evseeva, T.N. Larina [et al.] // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2017 – Vol. 41(1). – P. 21. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.03.093

Л.С. Эверт, С.А. Бахшиева, Н.Ю. Гришкевич, Н.С. Шибанова,
Ю.Р. Ахмельдинова

ХАРАКТЕРИСТИКА И КОМОРБИДНЫЕ АССОЦИИ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ШКОЛЬНИКОВ ХАКАСИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.09

УДК 616.8-009.17-057.874(571.513)

Для оценки частоты встречаемости возрастно-половых особенностей и коморбидных ассоциаций астенического синдрома (АС) у школьников Хакасии обследованы школьники г. Абакан 12-17 лет обоего пола с АС и без АС. Выявлено, что АС регистрируется у 9,8% школьников, с большей частотой у девочек, чаще у некоренного населения, чем коренного, распространенность АС нарастает с возрастом. Отличительная особенность коморбидности АС у школьников Абакана – ее более выраженная сопряженность с цефалгиями (как частыми, так и нечастыми эпизодическими), частыми болями в животе и спине.

Ключевые слова: школьники, астенический синдром, головные боли, боли в животе, боли в спине.

To assess the frequency of occurrence of age-sex characteristics and comorbid associations of asthenic syndrome (AS) in schoolchildren of Khakassia, schoolchildren of the city of Abakan 12-17 years old of both sexes with AS and without AS were examined. It was revealed that AS is recorded in 9.8% of schoolchildren, with a higher frequency in girls, more often in the non-indigenous population than in the indigenous, the prevalence of AS increases with age. A distinctive feature of AS comorbidity in schoolchildren of Abakan is its more pronounced association with cephalgias (both frequent and infrequent episodic), frequent pains in the abdomen and back.

Keywords: schoolchildren, asthenic syndrome, headaches, abdominal pain, back pain.

Введение. Важнейшим направлением современной педиатрии является проведение скрининговых эпидемиологических исследований функциональных соматических расстройств (functional somatic disorders - FSD) в детских подростковых популяциях с обязательным учетом этносоциальных факторов и возрастно-половых различий. Такие необъяснимые с медицинской точки зрения расстройства составляют до 50% обращений к специалистам различного профиля, они связаны с существенными физическими и психологическими нарушениями и могут оказывать негативное влияние на функциональное состояние и благополучие детей и молодых людей в долгосрочной перспективе [16].

Функциональные соматические расстройства часто встречаются у детей и подростков, они включают в себя физические симптомы, которые либо несоразмерны, либо несовместимы с анамнезом, физикальным обследованием, лабораторными и другими ре-

зультатами исследований [13]. В число FSD входят, в частности, такие расстройства, как астенический синдром, рецидивирующие головные и абдоминальные боли, боли в спине. Результаты ряда проведенных в последнее время исследований показывают, что FSD связаны с функциональными различиями в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции, дисбалансом вагусно-симпатического тонуса, повышением регуляции иммунно-воспалительной функции и первичными когнитивно-эмоциональными реакциями, которые обеспечивают и усиливают реактивность на угрожающие раздражители, тем самым способствуя субъективному переживанию соматических симптомов [11].

Астенический синдром (АС) является одним из клинических вариантов FSD у детей и подростков. Это психопатологический синдром, характерными проявлениями которого являются состояние общей слабости, чрезмерной истощаемости, раздражительность, нарушение внимания и памяти. В переводе с греческого астения означает слабость, бессилие и это наиболее характерный симптом данного заболевания. Ребенок постоянно чувствует усталость, слабость, обессиленность, разбитость, нередко на этом фоне развивается апатия.

Рецидивирующая головная боль (РГБ) – наиболее часто встречающееся функциональное соматическое расстройство, встречающееся у детей и подростков. Боль может быть вызвана механическим, химическим или

термическим воздействием на чувствительные рецепторы, имеющиеся в мягких тканях головы – коже, мышцах, в стенках поверхностных артерий головы, твердой мозговой оболочке, в сосудах основания мозга. Один из типовых механизмов развития частых головных болей связан с нарушением сосудистой регуляции. Наличие эпизодов головной боли (особенно частых) негативно влияет на школьные и социальные функции, на качество жизни.

По данным зарубежных популяционных исследований, периодические головные боли – одна из наиболее частых жалоб в подростковом возрасте. Среди школьников 7–15 лет головными болями страдают от 26 до 82%. При этом первичные головные боли выявляются в педиатрической практике у 18,6–27,9% детей и подростков, преимущественно в виде мигрени и головных болей напряжения (ГБН) [9]. Согласно данным исследований различных авторов, частота встречаемости головной боли возрастает от 3–8% среди дошкольников до 57–82% у подростков [7]. Распространенность головных болей у детей широко варьируется в зависимости от региона проживания, методологии, генетических различий и используемых диагностических критериев. Так, распространенность головных болей в детской популяции Италии составляет 41,0% [9], Германии – 53,2 [5], Норвегии – 29,8 (Zwart J. и соавт., 2004), Швеции – 24,4 [12], Турции – 46,2 [17], Китая – 9,7 [8], Иордании – 24,0 [10], Индии – 25,5 [14], Кореи – 29,1 [15] и Кувейта – 28,8% [6].

ЭВЕРТ Лидия Семеновна – д.м.н., гл.н.с. НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН; проф. ФГБОУ ВО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова», orcid.org/0000-0003-0665-7428, lidia_evert@mail.ru; ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ; **БАХШИЕВА Светлана Алексеевна** – врач педиатр, ассистент кафедры, orcid.org/0000-0002-2709-8373; **ГРИШКЕВИЧ Наталья Юрьевна** – к.м.н., доцент, orcid.org/0000-0002-8643-201X; **ШИБАНОВА Нина Семеновна** – к.м.н., доцент, **АХМЕЛЬДИНОВА Юлия Ринатовна** – студентка, orcid.org/0000-0001-6233-6472.

По данным российских исследований, распространенность цефалгии в детской популяции колеблется в широком диапазоне – от 6,8 до 82%, по-видимому, это объясняется различиями в выборе как групп исследования, так и диагностических критериев для интерпретации головной боли у детей [1]. Н.А. Шнайдер [3] также считает, что неоднородность полученных данных связана с разницей в методологии эпидемиологических исследований. Истинный уровень распространенности ГБ в детской популяции может быть выше, так как многие подростки, испытывающие ГБ небольшой и средней интенсивности, не обращаются за медицинской помощью.

Другим расстройством, относящимся к FSD, является синдром *рецидивирующей боли в животе* (РБЖ). В подавляющем большинстве случаев не удается выявить какую-либо органическую причину абдоминальных болей. Нередко они вызваны переживаниями, стрессами либо иными психологическими факторами. Достаточно часто боль в животе является признаком неорганических (психогенных, функциональных) расстройств желудочно-кишечного тракта. Чаще такие боли являются редкими, кратковременными, слабой или средней интенсивности, проходящими самостоятельно или после простого изменения диеты, симптоматического использования спазмолитиков, ферментных и антисекреторных препаратов.

Рецидивирующие боли в животе возникают у 7–25% детей. С.Ю. Терещенко и соавт. [2] указывают, что РБЖ у подростков имеют коморбидность с широким спектром других симптомов (рецидивирующей головной болью, болями в спине, головокружением и астеническим синдромом). Учитывая, что в основе развития этих состояний имеют место психосоматические патогенные компоненты, авторы считают, что диагностика и лечение РБЖ у подростков должны требовать оценки и коррекции состояния их психического здоровья.

Еще одним представителем психосоматических болевых синдромов являются дорсалгии. Дорсалгия – это боль в спине, независимо от происхождения, характера, сопутствующих симптомов и точной локализации болевого синдрома. В зависимости от локализации, принято выделять три основных вида боли в спине – цервикалгия, торакалгия и люмбалгия. В ряде случаев выделяют комбинированные типы боли, например, церви-

ко-торакалгия или церви-дорсалгия. Все типы болей в спине можно разделить на две большие категории – боль вертеброгенного происхождения (причина боли – патология позвоночника) и боль, истинная причина которой лежит за пределами позвоночного столба, или невертеброгенная дорсалгия (психогенная, миофасциальный синдром, миозит). Интенсивность боли может варьировать в пределах от умеренной до интенсивной.

В настоящее время чрезвычайно актуальной, требующей безотлагательного решения, является и проблема коморбидных ассоциаций данных расстройств (в том числе – астенического синдрома) с обязательным учетом этногеографических, возрастных и гендерных различий [4,17]. В связи с вышесказанным, цель нашего исследования – оценка частоты встречаемости возрастнo-половых особенностей и коморбидных ассоциаций астенического синдрома у школьников Хакасии.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были учащиеся 4 общеобразовательных учебных заведений г. Абакан – административного центра Республики Хакасия. Обследован 1351 школьник 12–17 лет, из них 666 (49,3%) мальчиков и 685 (50,7%) девочек, средний возраст обследованных $15,3 \pm 1,2$ года. Основную группу составили 132 подростка с АС, в контрольную группу включено 1219 школьников без АС. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол от 06.05.2020 г.). Обследование проводили после получения письменного информированного согласия на участие в исследовании родителей подростков младше 15 лет или самих подростков в возрасте старше 15 лет.

В применяемую нами скрининговую анкету, разработанную проф. С.Ю. Терещенко с соавт. [2], включены вопросы о наличии и частоте болей (головных, абдоминальных и болей в спине – дорсалгий). Боли в животе и спине считали частыми, если они отмечались чаще 2 раз в месяц, редкими – 1–2 раза в месяц, отсутствие болей – если болей не бывает вообще или они отмечаются реже 1 раза в месяц. Критериями рецидивирующей головной боли (РГБ) являлись наличие и частота головной боли за последние 3 мес.: если голова болела не чаще 1 раза в месяц (или не болела вообще), делали вывод об отсутствии РГБ; при частоте головной боли от 1 до 15 дней в месяц – РГБ считали редкой, при частоте головной боли более 15 дней в месяц – РГБ рас-

ценивали как частую. Наличие астенического синдрома оценивали по одному из разделов скрининговой анкеты. Критерием наличия АС была сумма баллов, присвоенных вопросам данного раздела, ≥ 10 баллов, при величине суммы баллов < 10 – делали вывод об отсутствии АС.

Статистическая обработка полученных данных проведена методами непараметрической статистики в программе «Statistica 12». Результаты анализа представлены в виде % доли и границ доверительного интервала, оцененного по методу Вилсона. Достигнутый уровень значимости различий (p) для бинарных признаков оценивался по критерию χ^2 Пирсона. Различия между группами считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ частоты встречаемости АС у подростков различных возрастнo-половых групп. Показано, что астенический синдром регистрировался значительно чаще у девочек – 7,5% (101/1351, ДИ=6,2–9,0%), чем у мальчиков – 2,3% (31/1351, ДИ=1,6–3,2%; $p < 0,0001$). АС отмечался чаще в старшей возрастной группе – 6,0% (81/1351, ДИ=4,9–7,4%), чем в младшей – 3,8% (51/1351, ДИ=2,9–4,9%), хотя выявленные различия не достигали уровня статистической значимости ($p_{1-2} = 0,4244$). По результатам сравнительного анализа частоты встречаемости АС у школьников коренного (хакасы) и некоренного (европеоиды) подросткового населения установлено, что большей встречаемостью АС отличались школьники некоренного населения – 5,8% (78/1351, ДИ=4,7–7,1%) по сравнению с коренным – 4,0% (54/1351, ДИ=3,1–5,2%; $p_{1-2} = 0,0298$).

Одной из задач нашего исследования было изучение частоты встречаемости у подростков рецидивирующих головных болей (РГБ) как проявлений функциональных соматических расстройств. Было установлено, что в целом, во всей популяции включенных в обследование подростков, эпизодическая головная боль с частотой от 1 до 15 дней в месяц встречалась у 32,6% (440/1351), ДИ= 30,1–35,1%; частая головная боль регистрировалась у 6,2% (84/1351), ДИ= 5,0–7,6%, и не отмечалось эпизодов цефалгии (или они были реже 1 раза в месяц) у большего числа обследованных – у 61,2% (827/1351), ДИ= 58,6–63,8%. Всего редкие и частые цефалгии регистрировались у 524 подростков из 1351 обследованного, что составило 38,8%.

Сравнительный анализ частоты встречаемости и выраженности РГБ у подростков с астеническим синдромом иллюстрирует рисунок, а.

Наиболее высоким был % подростков без рецидивирующих цефалгий в группе без АС – 64,5% (786/1219, ДИ=61,8-67,1%) по сравнению с группой с АС – 31,1% (41/132, ДИ= 23,8-39,4%). Различия между сравниваемыми группами были статистически значимыми: $p1-2 < 0,0001$, $df=1$, $\chi^2=56,02$. Редкие цефалгии значительно чаще регистрировались у школьников с АС – 53,8% (71/132, ДИ=45,3-62,1%) против 30,3% (369/1219, ДИ=27,8-32,9%) при этом выявленные различия имели статистическую значимость: $p1-2 < 0,0001$, $df=1$, $\chi^2=29,99$. Частые цефалгии также в большей степени были характерны для школьников с АС – 15,1% (20/132, ДИ=10,0-22,2%; $p1-2 < 0,0001$, $df=1$, $\chi^2=20,02$).

В структуру функциональных соматических расстройств включены рецидивирующие абдоминальные боли. Нами было установлено, что во всей выборке обследованных редкие боли в животе (1-2 раза в месяц) встречались у 39,3% (531/1351), ДИ= 36,7-41,9%; частые боли в животе регистрировались у 9,9% (134/1351), ДИ=8,4-11,6% и не отмечалось эпизодов РБЖ (или они были реже 1 раза в месяц) у большего числа обследованных – 50,8% (686/1351), ДИ= 48,1-53,4%.

Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости РБЖ у подростков с астеническим синдромом иллюстрирует рисунок, б. Наиболее высока была численность подростков, которых не беспокоили эпизоды абдоминальных болей, в группе без АС – 53,1% (647/1219, ДИ=50,3-55,9%) и меньше была доля таких лиц среди обследованных с АС – 29,5% (39/132, ДИ=22,4-37,8%; $p1-2 < 0,0001$, $df=1$, $\chi^2=26,39$). Частота встречаемости редких эпизодов абдоминальных болей была сопоставимой в группах с АС и без АС. Частые боли в животе значительно чаще отмечались у школьников с АС – 25,8% (34/132, ДИ=19,1-33,8%; $p1-2 < 0,0001$, $df=1$, $\chi^2=41,08$).

Периодически возникающие боли в различных отделах спины (в шейном, грудном или поясничном отделе) с частотой 1-2 раза в месяц отмечались у 41,6% (542/1303, ДИ=38,9-44,3%) обследованных школьников. Частые эпизоды дорсалгий были характерны для 15,0% (195/1303, ДИ=13,1-17,0%). Не беспокоили боли в спине 43,4% подростков (566/1303, ДИ= 40,8-46,1%; $p1-2 < 0,0001$, $df=1$, $\chi^2=28,84$).

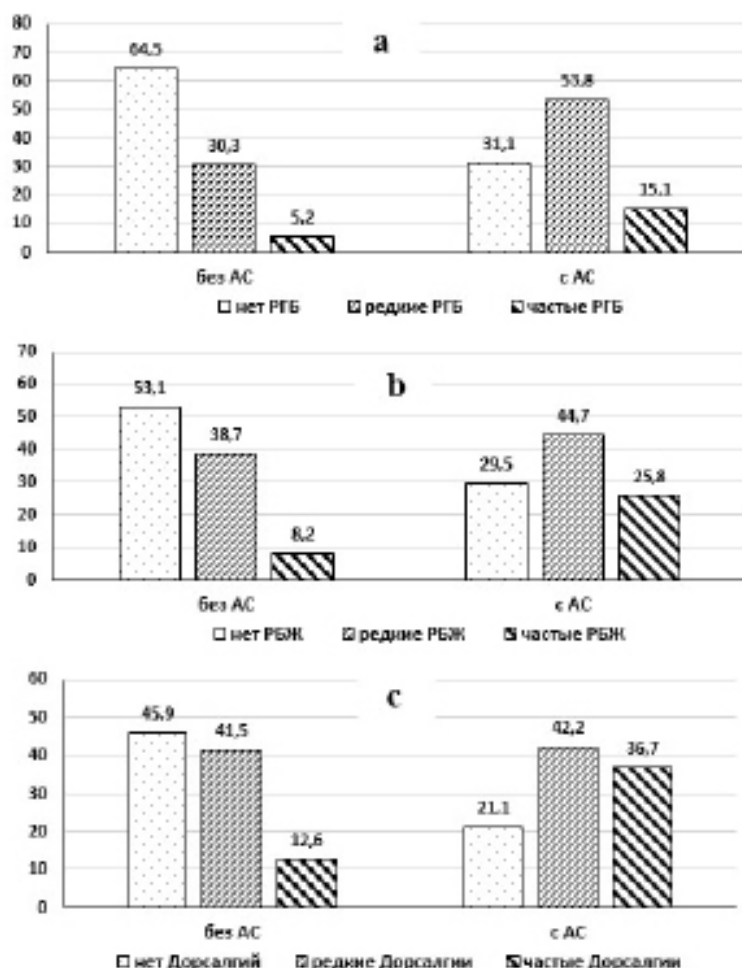
Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости дорсалгий у подростков с АС иллюстрирует рисунок, с. Число подростков с частыми дорсалгиями было значительно выше в группе с АС в сравнении с обследованными без АС – соответственно 36,7% (47/128, ДИ=28,9-45,3%) и 12,6% (148/1175, ДИ=10,8-14,6%), $p1-2 < 0,0001$, $df=1$, $\chi^2=52,78$. Соотношение подростков с редкими болями в спине было сопоставимым в сравниваемых группах и не зависело от наличия АС (соответственно 42,2 и 41,5%, $p1-2=0,8864$). Вместе с тем численность школьников без эпизодов дорсалгий в анамнезе была значительно больше в группе без АС – 45,9% (539/1175, ДИ=43,0-48,7%) против 21,1% (27/128, ДИ=14,9-29,0%) обследованных с АС ($p1-2 < 0,0001$, $df=1$, $\chi^2=28,84$).

Заключение. По результатам скринингового обследования 1351 школьника 12-17 лет из 4 общеобразовательных учреждений г. Абакан уста-

новлено, что частота встречаемости АС составила 9,8% всей выборки обследованных, астенический синдром чаще характерен для девочек (7,5%), чем мальчиков (2,3%). Выявлена тенденция к большей распространенности АС в старшей возрастной группе (6,0%) в сравнении с младшей (3,8%). Большей встречаемостью АС отличаются школьники некоренного населения (5,8%), чем коренного (4,0%).

Во всей выборке обследованных распространенность рецидивирующих цефалгий оказалась равной 38,8%. В структуре РГБ редкие эпизоды цефалгий составили 32,6%, частые – 6,2%, отсутствие цефалгий – 61,2%. Из 1351 обследованного доля подростков с редкими болями в животе составила 39,3%, с частыми – 9,9% и с отсутствием РБЖ – 50,8%. Выявлена общая численность подростков с дорсалгиями, как редкими эпизодами (41,6%), так и частыми (15,0%).

У подростков с астеническим син-



Структура РГБ (а), РБЖ (б), дорсалгий (с) у подростков без АС и с АС, %. Статистическая значимость различий по критерию χ^2 Пирсона (р) для всех показателей - $p1-2 < 0,0001$, кроме: для показателя «редкие РБЖ» $p1-2=0,1817$, «редкие дорсалгии» - $p1-2=0,8864$

дромом проанализирована частота встречаемости и структура сопутствующих данному синдрому функциональных соматических расстройств – рецидивирующих болевых синдромов (головных болей, болей в животе и спине). Показано, что астенический синдром имеет статистически значимые коморбидные ассоциации с рецидивирующими цефалгиями, как редкими (53,8% против 30,3% в группе без АС), так и частыми (15,1% против 5,2% в группе без АС). С наличием АС в большей степени ассоциируются частые боли в животе (25,8% против 8,2% у лиц без АС) и частые дорсалгии (соответственно 36,7% и 12,6%).

Сейчас во многих исследованиях в области психосоматической патологии делается акцент на то, что наличие сопутствующих расстройств у детей с функциональными соматическими симптомами усложняет их лечение, а в случае несвоевременной диагностики и отсутствия лечения может привести к формированию хронической психосоматической патологии. Это свидетельствует о целесообразности и необходимости индивидуально ориентированного подхода к подросткам, имеющим коморбидные функциональные соматические расстройства, и их своевременной коррекции.

Выводы:

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

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

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

Литература

- Алиджанова Д.А. Патогенетические механизмы развития головной боли напряжения у детей и принципы ее профилактики / Д.А. Алиджанова, Е.Н. Маджидова, М.А. Нурмухамедова // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 1. – С. 5-10. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-5-10
- Alidzhanova D.A. Pathogenetic mechanisms of development of tension headache in children and principles of its prevention / D.A. Alidzhanova, Y. N. Madzhidova, M.A. Nurmukhamedova // Siberian Medical Review. – 2017. – № 1. – P. 5-10. DOI: 10.20333 / 2500136-2017-1-5-10
- Рецидивирующие боли в животе у подростков: сопутствующие заболевания и их взаимосвязь с психоэмоциональными факторами, маркерами дефицита железа и воспалительного процесса / С.Ю. Терещенко, М.В. Шубина, Н.Н. Горбачева [и др.] // Забайкальский мед. вестник. – 2014. – № 2. – С. 55–59.
- Recurrent abdominal pain in adolescents: concomitant diseases and their relationship with psychoemotional factors, markers of iron deficiency and inflammation / S.Yu. Tereshchenko, M.V. Shubina, N.N. Gorbachev [et al.] // Transbaikalian med. messenger. – 2014. – № 2. – P. 55-59.
- Шнайдер Н.А. Эпидемиология головных болей / Н.А. Шнайдер, А.В. Кондратьев, А.В. Шулмин // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – 23. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22811> (дата обращения: 07.05.2020).
- Schneider N.A. Epidemiology of headaches / N.A. Schneider, A.V. Kondratyev, A.V. Shulmin // Modern problems of science and education. – 2015. – №6. – P. 23. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22811> (date of access: 05/07/2020).
- Abdominal pain and asthenia as common clinical features in hospitalized children for giardiasis / P. Almirall, F.A. Núñez, J. Bello [et al.] // Acta Trop. – 2013. – Vol. 127(3). – P. 212-5. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.05.005.
- Albers L. Migraine and tension type headache in adolescents at grammar school in Germany – burden of disease and health care utilization / L. Albers, Andreas M. Straube, Mirjam N. Landgraf [et al.] // The Journal of Headache and Pain. – 2015 (First Publication: 4 June 2015).

6. Al-Hashel Jasem Yousef. Prevalence and Burden of Primary Headache Disorders in Kuwaiti Children and Adolescents: A Community Based Study / Jasem Yousef Al-Hashel, Samar Farouk Ahmed, Raed Alroughani // Front Neurol. – 2019. – № 10. – P. 793. Published online 2019 Jul 30. DOI: 10.3389/fneur.2019.00793

7. Blume HK. Headache of childhood: an overview / HK. Blume // Pediatrician Ann. – 2017. – № 46. – P. 155–65. 10.3928 / 19382359-20170321-02

8. Headache prevalence among children and adolescents in Shanghai, China / Z. Jin, L. Shi, J.J. Wang [et al.] // J Clin Neurosci. – 2013. – № 20. – P. 117-21. 10.1016 / j.jocn.2012.02.020

9. Headache prevalence and related symptoms, family history and treatment habits in a representative population of children in Alba, Italy / Cinzia Cavestro, Francesca Montrucchio, Paola Benci [et al.] // Pediatrician Neurol. – 2014. – № 51. – P. 348-53. 10.1016 / j.pediatrneurol.2014.05.022

10. Hussein F.A. The prevalence of headaches and migraines among schoolchildren in Jordan / F.A. Hussein, A.B. Hussein // Sudan J. Public Health. – 2006. – № 1. – P. 307–8.

11. Kozłowska K. Functional somatic symptoms in childhood and adolescence / K. Kozłowska // Curr Opin Psychiatry. – 2013. – Vol. 26(5). – P. 485-92. DOI: 10.1097/YCO.0b013e-3283642ca0.

12. Lorell K. The prevalence of headache in Swedish schoolchildren with an emphasis on intense type of headache / K. Lorell, B. Larsson, O. Aig-Olofsson // Cephalgia. – 2004. – № 24. – P. 380-8. 10.1111 / j.1468-2982.2004.00681.x

13. Malas N. Pediatric Somatic Symptom Disorders / N. Malas, R. Ortiz-Aguayo, L. Giles [et al.] // Curr Psychiatry Rep. – 2017. – Vol. 19(2). – P. 11. DOI: 10.1007/s11920-017-0760-3. PMID: 28188588 Review.

14. Mehta S. Study of various social and demographic variables associated with primary headache disorders in 500 schoolchildren of central India / S. Mehta // J Pediatr Neurosci. – 2015. – № 10. – P. 13-7. 10.4103 / 1817-1745.154319

15. Primary headaches in children and adolescents - experience at the only headache center in Korea / J.D. Jung, Y.T. Lee, I.G. Lee [et al.] // BMC Neurol. – 2018. – № 18. – P. 70. 10.1186 / s12883-018-1073-9

16. Psychological interventions for children with functional somatic symptoms: a systematic review and meta-analysis / I.Ya. Bonvani, K.Kh. Kalleso, K.A.M. Janssens [et al.] // J pediatrician. – 2017. – Vol. 187. – P. 272-281.

17. The prevalence of headache and its association with socioeconomic status among schoolchildren in Istanbul, Turkey / U. Işık, A. Topuzoğlu, P. Ay [et al.] // Headache. – 2009. – Vol. 49(5). – P. 697-703. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2009.01339.x.

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

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ МАРКЕРОВ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.10

УДК616.72-002-031.13

Исследовалась диагностическая ценность определения концентраций маркеров костного ремоделирования (С-телопептида коллагена I типа, P1NP, 25-ОН витамина D) в сыворотке крови пациентов с ревматоидным артритом (РА) путем построения ROC-кривых для прогнозирования развития остеопороза (ОП).

Выявлено, что данные маркеры костного ремоделирования обладают хорошим качеством и могут быть использованы для прогнозирования развития ОП у пациентов с РА.

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

The diagnostic value of determining the concentrations of bone remodeling markers (type I collagen C-telopeptide, P1NP, 25-OH vitamin D) in the blood serum of patients with rheumatoid arthritis (RA) by constructing ROC curves to predict the development of osteoporosis (OP) was under study.

It was revealed, that these bone remodeling markers are of good quality and can be used to predict the development of OP in patients with RA.

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

Введение. В основе патогенеза остеопороза (ОП) при ревматоидном артрите (РА) лежит нарушение равновесия между процессами создания и разрушения костной ткани [3]. Кость является метаболически активной структурой, которая подвергается постоянному ремоделированию на протяжении всей жизни. Формирование кости происходит при помощи остеобластов. Вновь сформированная кость содержит органический матрикс, который состоит в основном из коллагена первого типа, подвергнутого процессу минерализации. Процесс резорбции костной ткани находится под контролем остеокластов - больших многоядерных клеток, которые вначале изолируют один из сегментов костной поверхности, образуя лауну. Далее в условиях подкисленной среды происходит растворение минерального компонента, а под действием кислых протеаз - деградация органических компонентов, в том числе и коллагена. При оптимальных физиологических условиях резорбция кости

происходит примерно через 10 дней, а формирование кости занимает около 3 мес. До 20% скелета он может быть заменен ремоделированием каждый год [8].

Различные биомолекулы, выделяющиеся в кровообращение во время резорбции и формирования кости, называются маркерами костного обмена [2].

Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, 3, 6, 11, ФНО- α , ГМ-КСФ) способны стимулировать резорбцию кости и принимают участие в регуляции локальных и системных воспалительных реакций. Хроническое воспаление при РА связано с гиперпродукцией ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6 и недостатком синтеза противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10. В ремоделировании костной ткани участвует также группа цитокинов и их рецепторы - RANKL, RANK и остеопротегерин (OPG) [1].

Большую роль в развитии ОП имеет нарушение синтеза и метаболизма витамина D. Дефицит 25-ОН витамина D вызывает усиление процесса костной резорбции за счет нарушения формирования кости и отрицательного кальциевого баланса. Так же происходит торможение активации Т-лимфоцитов и пролиферации клеток [7].

Среди маркеров костного ремоделирования выделяют маркеры формирования кости и маркеры костной резорбции.

Н-концевой пропептид проколлагена

на типа 1 (P1NP) представляет собой пептиды, полученные в результате посттрансляционного расщепления молекул проколлагена 1-го типа протеазами на N-конце. PINP происходят преимущественно из пролиферирующих остеобластов и фибробластов с небольшим вкладом со стороны кожи, сухожилий, дентина и хрящей. PINP является предпочтительным для клинического использования в качестве маркера образования кости. Первоначально PINP присутствует в виде тримерапропептидов из 3 белковых цепей в коллагене типа 1 и впоследствии превращается в мономерные формы в кровотоке. Соответственно, анализы могут измерять как мономерный, так и тримерный PINP (общий PINP) или только тримерный PINP (неповрежденный PINP) [5, 6].

С-концевой телопептид коллагена 1-го типа является продуктами деградации коллагена типа 1 кости, генерируемого активностью фермента катепсина К. Нативный С-концевой телопептид коллагена 1-го типа существует в двух формах: α - и β -изомеризованных. Эти изомеризованные формы подвергаются дальнейшей изомеризации с образованием D и L форм. Спонтанная β -изомеризация α -изоформ происходит со старением белка. Следовательно, измененное соотношение α - и β -изомеризованных форм происходит с образованием новой кости, как при физиологических условиях, таких как

растущие дети, так и при патологических состояниях, таких как ревматические заболевания.

Цель работы - изучить диагностическую ценность определения концентраций маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови пациентов с ревматоидным артритом путем построения ROC-кривых для прогнозирования развития остеопороза.

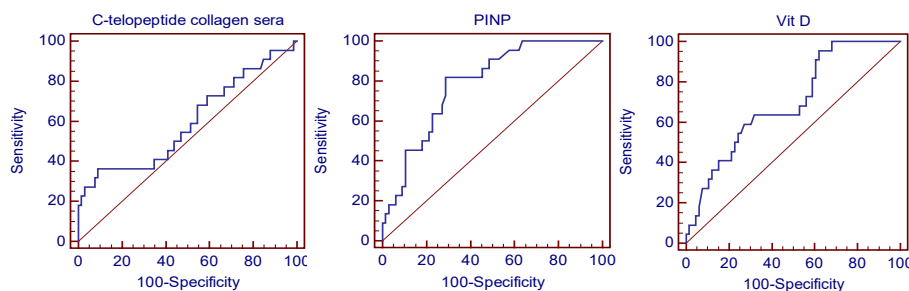
Материалы и методы исследования. Мы наблюдали 88 пациентов (все женщины) в возрасте от 21 до 81 года (средний возраст 47,51±9,63 года). Средняя длительность заболевания составляла 7,92±5,21 мес. Диагноз РА устанавливался в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010. После проведения остеоденситометрии диагноз ОП был поставлен 22 пациенткам, 66 больных не имели признаков ОП.

У всех пациентов определяли уровень 25-ОН витамина D в сыворотке крови методом ИФА с использованием коммерческих наборов 25(OH) Vit D ELISA. Специфическая последовательность коллагена 1-го типа в сыворотке крови определялась методом ИФА ELISA kit Procollagen 1 N-terminal Propeptide (PINP) SEA957Hu (CLOUD-CLONE CORP., США). Для определения CrossLaps в сыворотке крови использовался набор реагентов для количественного определения продуктов деградации коллагена 1-го типа методом ИФА с использованием коммерческих наборов CrossLaps ELISA kit (IDS, Великобритания).

Для статистической обработки использовался программный пакет «STATISTICA 10.0 для Windows». Оценку нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова-Смирнова. Статистическую значимость различий между группами определяли методами вариационной статистики (ANOVA). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» (протокол № 1 от 19 марта 2018 г.).

Результаты и обсуждение. Для анализа диагностической точности лабораторных тестов были построены характеристические (ROC) кривые с чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp) для каждого значения порога отсечения от 0 до 1 с шагом 0,01. ROC-кривые оценивались методом вычисления площади под кривой (AUC – Area Under Curve), которая изменялась от 0,5 (отсутствие диагностической эффективности теста) до 1,0 (максимальная эффективность



ROC-кривая, характеризующая диагностическую ценность определения С-телопептида коллагена 1-го типа (а), P1NP (b), 25-ОН витамина D (с) в развитии ОП при РА

теста). Данное вычисление позволяет сделать вывод о прогностической значимости лабораторного теста [4].

Кривые для статистически значимых лабораторных тестов представлены на рисунке. Данные о площади под кривыми, точках принятия диагностического решения (отсечных точках) представлены в таблице.

Данные таблицы показывают, что значение площади под ROC-кривой (0,595) характеризует хорошее качество лабораторного теста С-телопептида коллагена 1-го типа для диагностики ОП при РА. Оптимальное значение отсечной точки С-телопептида коллагена 1-го типа равно 0,988 нг/мл. Нами определено, что при данном значении отсечной точки специфичность метода равна 90,91%, а чувствительность – 36,36%.

Путем оценки аналогичных ROC-кривых также была изучена диагностическая ценность определения N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) и 25-ОН витамина D в сыворотке крови.

Значение площади под ROC-кривой (0,785) характеризует хорошее качество лабораторного теста P1NP для диагностики ОП при РА. Оптимальное значение отсечной точки P1NP равно 50,225 нг/мл. Выявлено, что при данном значении отсечной точки специфичность метода равна 71,21%, а чувствительность – 81,82%.

Значение площади под ROC-кривой (0,696) характеризует хорошее каче-

ство лабораторного теста 25-ОН витамина D для диагностики ОП при РА. По аналогии с вышеприведенными примерами, вычислено, что оптимальное значение отсечной точки 25-ОН витамина D равно 58,741 нг/мл, при данном значении отсечной точки специфичность метода равна 37,88%, а чувствительность – 95,45%.

Заключение. Согласно современным представлениям, определение маркеров костного ремоделирования рекомендуется перед началом терапии ОП, а также в динамике для контроля эффективности лечения. Также исследование данных маркеров показано при решении вопроса о необходимости назначения повторных курсов терапии. Существенным плюсом является неинвазивность данной методики. В комбинации с исследованием минеральной плотности костной ткани методом DXA определение маркеров костного ремоделирования значительно повышает уровень первичной диагностики и позволяет на более ранних стадиях выявлять пациентов с более высоким уровнем риска развития ОП.

Одним из общепринятых методов оценки диагностической точности лабораторных тестов является построение ROC-кривой и вычисление площади под ROC-кривой (AUC). Данная модель позволяет рассчитать значения показателей чувствительности Se и специфичности Sp теста.

Выводы. При исследовании диа-

Основные описательные характеристики ROC-кривой

Показатель	С-телопептид коллагена I типа	P1NP	25-ОН витамина D
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,595	0,785	0,696
Стандартная ошибка ^a	0,0765	0,0509	0,0624
95% доверительный интервал ^b	0,485 to 0,698	0,685 to 0,866	0,589 to 0,790
Z статистика	1,238	5,608	3,146
Уровень значимости P (Площадь = 0,5)	0,2159	<0,0001	0,0017

Примечание. ^aDeLong et al., 1988, ^b Биномиальная точность.

гностической ценности С-телопептида коллагена 1-го типа методом построения ROC-кривых было выявлено, что определение данного маркера в диагностике ОП при РА обладает хорошим качеством (площадь под кривой 0,595). При анализе ROC-кривых определена точка принятия диагностического решения для С-телопептида коллагена 1-го типа (0,988 нг/мл). Данному значению соответствует чувствительность 36,36% и специфичность 90,91%.

Исследование диагностической ценности Р1NP методом построения ROC-кривых показало, что он является ценным маркером в диагностике ОП при РА (площадь под кривой 0,785). На основании анализа ROC-кривых была предложена новая точка принятия диагностического решения для Р1NP (50,225 нг/мл). При использовании данной отсечной точки специфичность метода составила 71,21%, чувствительность 81,82%.

При исследовании диагностической ценности 25-ОН витамина D методом построения ROC-кривых было выявлено, что определение данного маркера в диагностике ОП при РА обладает хорошим качеством (площадь под кривой 0,696). При анализе ROC-кривых определена точка принятия диагностического решения для 25-ОН витамина D (58,741 нг/мл). Данному значению соответствует чувствительность 95,45% и специфичность 37,88%.

Литература

1. Дыдыкина И.С. Изучение локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом / И.С. Дыдыкина, П.О. Кожевникова // Науч.-практич. ревматология. – 2019. – Т. 57, №3. – С. 328-332.
2. Dydykina I.S. The study of local and generalized bone loss in patients with rheumatoid arthritis / I.S. Dydykina, P.O. Kozhevnikova // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2019. – V. 57, № 3. – P.328-332.
3. Carey J.J. Biochemical markers of bone turnover / J.J. Carey, A.A. Licata, M.F. Delaney // Clin Rev Bone Miner Metab. – 2006. – №4. – P.197–212.
4. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology / B. Clarke // Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. – №3. – P.131–139.
5. Davis J. The Relationship between Precision-Recall and ROC Curves / J. Davis, M. Goadrich // Proc. Of 23 International Conference on Machine Learning. – Pittsburgh, PA, 2006.
6. Difference between total and intact assays for N-terminal propeptide of type I procollagen reflects degradation of pN-collagen rather than denaturation of intact propeptide / M.-K. Koivula, V. Ruotsalainen, M. Björkman, S. Nurminen, R. Ikäheimo, K. Savolainen [et al.] // Ann Clin Biochem. – 2010. – №47. – P.67–71.
7. Garnero P. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis / P. Garnero, P. Vergnaud, N. Hoyle // Clin Chem. – 2008. – №54. – P.188–96.
8. Li Y. Vitamin D receptor (VDR) genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration / Y. Li, J. Zhu, C. Gao, B. Peng // J Genet Genome. – 2015. – V. 42, №4. P.135–140.
9. Zaidi M. Skeletal remodelling in health and disease / M. Zaidi // Nature Med. – 2007. №13. – P.791–801.

О.С. Олифирова, А.А. Козка, Е.А. Волосенкова,
Л.К. Решетникова

СОВРЕМЕННЫЙ КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОТМОРОЖЕНИЙ II СТЕПЕНИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.11

УДК 617-089:616-08-031.81

Изучались результаты применения антиоксидантной терапии и гипербарической оксигенации (ГБО) в комплексном лечении больных с отморожениями II степени.

Выявлено, что раневой процесс у пациентов основной группы (ОГ) с отморожениями II степени протекал более благоприятно, чем в группе клинического сравнения (ГКС). Применение антиоксидантов и ГБО позволило снизить интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активизировать систему антиоксидантной защиты, уменьшить гиперпродукцию провоспалительных интерлейкинов (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α) у больных ОГ. За счет ликвидации персистирующего воспаления и активации репаративных процессов уменьшились продолжительность и интенсивность болевого синдрома у больных в ОГ, а также сократились сроки заживления ран по сравнению с ГКС.

Ключевые слова: отморожение, дигидрокверцетин, гипербарическая оксигенация, раневой процесс.

The results of the use of antioxidant therapy and hyperbaric oxygenation (HBO) in the complex treatment of patients with the II-degree frostbite were under study.

It was revealed that the wound process in MG patients with the II degree frostbites was more favorable than in clinical comparison group (CCG). The use of antioxidants and HBO allowed to reduce the intensity of lipid peroxidation processes and activate the antioxidant defense system, reduce the hyperproduction of pro-inflammatory interleukins (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α) in patients of the main group. Due to the elimination of persistent inflammation and activation of reparative processes, the duration and intensity of pain in patients of the main group decreased, as well as the time for wound healing in comparison with CCG.

Keywords: frostbite, dihydroquercetin, hyperbaric oxygenation, wound process.

ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: **ОЛИФИРОВА Ольга Степановна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, olif.oc@mail.ru, **КОЗКА Александра Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры, **ВОЛОСЕНКОВА Елена Алексеевна** – ассистент кафедры, **РЕШЕТНИКОВА Лариса Константиновна** – к.м.н., ассистент кафедры.

Введение. Отморожения являются одним из наиболее распространенных и тяжелых видов термической травмы, так как в группе риска оказываются практически все люди, вступающие в контакт с низкими температурами. Удельный вес холодовой травмы среди всех хирургических заболеваний достигает 10% [7]. По данным Амурской областной клинической больницы, пострадавшие от холода в 2018 г.

составили в среднем 9,8% от общего числа госпитализированных. Проблема отморожений является предметом различных исследований, отражающих вопросы диагностики и лечения на разных этапах течения холодовой травмы [4,5,11].

В раневом процессе при отморожениях выделяют несколько периодов: дореактивный, ранний и поздний реактивный; гранулирования, эпителиза-

ции, рубцевания; отдаленных последствий. Кроме того, различают несколько степеней глубины поражения (от I до IV) [8]. Если своевременно оказанная помощь в дореактивном периоде дает хороший лечебный эффект, то в позднем реактивном периоде врачам приходится сталкиваться с образовавшимися некрозами и их распространением на окружающие ткани, присоединением микробной инфекции, сепсиса и полиорганной недостаточности [4, 10]. В раннем реактивном периоде проблемы лечения обусловлены преимущественно глубиной проникновения холодового агента. При отморожениях II степени происходит омертвление рогового и зернистого слоев эпидермиса, нарастание отека с возникновением волдырей, заполненных прозрачным экссудатом. Раны отличаются значительной болезненностью при прикосновении, отмечается тугоподвижность в межфаланговых суставах, повышенная чувствительность кожи [8]. Основной задачей при лечении отморожений II степени является улучшение микроциркуляции, предупреждение тромбообразования в зоне поврежденных тканей и предотвращение их некроза, а также активация регенераторно-репаративных процессов. Результатом адекватного лечения этой группы пострадавших должна стать самостоятельная эпителизация ран.

Одним из аспектов изучения молекулярной основы раневого процесса при термических поражениях является исследование роли свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ). Установлено, что воздействие низких температур на организм экспериментальных животных сопровождается активацией свободнорадикальных процессов, ведущих к денатурации и инактивации белка, нарушению деления и роста клеток [9]. В связи с этим актуален поиск современных методов лечения отморожений, патогенетически способствующих коррекции ПОЛ.

Для достижения этой задачи могут быть использованы антиоксиданты в качестве ингибиторов процессов ПОЛ и активаторов процессов репаративной регенерации [6]. К их числу относится природный антиоксидант – биофлавоноид дигидрохверцетин (таксифолин), полученный из древесины лиственницы даурской (лиственницы Гмелина) [1, 3].

Кроме того, одним из методов, активирующим регенераторно-репаративные процессы, является гипербарическая оксигенация (ГБО). Терапевтиче-

ский эффект ГБО связан с активацией каскадов биохимических реакций, приводящих к образованию факторов роста, цитокинов и других веществ, участвующих в заживлении раны. Установлено, что ГБО способствует усилению ангиогенеза и синтеза коллагена в ране, повышению эффективности антибактериальной терапии [2].

Учитывая вышеизложенное, представляется целесообразным современный подход с включением в комплексное лечение отморожений II степени антиоксидантной терапии и ГБО.

Цель исследования – изучить результаты применения антиоксидантной терапии и гипербарической оксигенации в комплексном лечении больных с отморожениями II степени.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ результатов лечения 43 больных с отморожениями II степени, получавших лечение в ожоговом отделении ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». Мужчины – 32 чел. (74,4%), женщины – 11 (25,6%). Локализация отморожений: верхние конечности – у 13 больных (30,2%), нижние конечности – у 30 (69,8%). Критерии включения: возраст – от 18 до 58 лет; локализация отморожений: верхние, нижние конечности; длительность раневого процесса – от 10 дней и более; сроки поступления в стационар с момента холодовой травмы – от 6 ч до 24 ч. Критерии исключения: отморожения III-IV степени.

Для сравнительного анализа результатов лечения из общего числа больных были выделены две группы. Основную группу (ОГ) исследования составили 22 больных, группу клинического сравнения (ГКС) – 21. Больные ОГ и ГКС были сопоставимы по полу, возрасту, степени поражения. Больным ОГ проводилась антиоксидантная терапия биофлавоноидом дигидрохверцетином и арабиногалактаном (1:3) в виде биологически активной добавки (БАД) перорально и порошка дигидрохверцетина – местно на раневую поверхность. Одновременно с антиоксидантной терапией проводили 10 сеансов ГБО. В ГКС применяли общепринятое лечение. В комплекс лечебных мероприятий в обеих группах входила согревающая, сосудорасширяющая, антибактериальная и симптоматическая терапия.

Комплексное лечение больных ОГ заключалось в следующем: через день до полного заживления после тщательного туалета раны с удалением отслоенного эпидермиса и обработкой антисептиком (0,5%-ным

раствором хлоргексидина биглюконата) выполняли перевязки с порошком дигидрохверцетина. Его наносили на раневую поверхность при микробной обсемененности не более 10^{3-4} м.т. на 1 см^2 слоем 1-2 мм. Поверх укладывали асептическое покрытие «Парапран». Одновременно проводили ГБО 1,5-1,8 атм продолжительностью 40 мин ежедневно в течение 10 дней и назначали пероральный прием БАД, содержащей дигидрохверцетин и арабиногалактан (1:3), по 1 капсуле 2 раза в день во время еды ежедневно в течение 10 дней. Анализ результатов проводили на основании показателей течения раневого процесса, клинических данных, уровня содержания провоспалительных интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) в 1-й и 10-й дни лечения.

Активность процессов ПОЛ оценивали по содержанию в крови диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). Содержание ДК и МДА определяли в липидных экстрактах из сыворотки крови спектрофотометрически, на основании их способности к светопоглощению в ультрафиолетовой части спектра.

Состояние АОЗ изучали по количественному содержанию в сыворотке крови витамина «Е» и церулоплазмينا. Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови измеряли фотоэлектрокалориметрически. Содержание витамина «Е» определяли в липидных экстрактах из сыворотки крови по цветной реакции с дипиридиллом и FeCl_3 .

Интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α исследовали методом ИФА стандартными наборами реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). В качестве нормальных значений интерлейкинов использованы контрольные показатели, прилагаемые к набору реагентов «Вектор-Бест»: IL-1 β – 0-11 пг/мл, IL-6 – 0-10, IL-8 – 0-10, TNF- α – 0 – 5 пг/мл.

Статистический анализ осуществляли методами описательной статистики. Проверка данных на нормальность распределения проводилась визуально по гистограмме и с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Количественные параметры при нормальном распределении приведены в виде среднеарифметической (М) и средней ошибки средней (m); в случаях, когда распределение отличалось от нормального, – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й нижние квартили). Для анализа различий при нормальном распреде-

лении и данных применяли критерий t Стьюдента. Если распределение существенно отличалось от нормального, использовали непараметрические методы: для сравнения независимых выборок – критерий Уитни-Манна, при анализе повторных изменений – критерий Вилкоксона, критерий знаков. Значимость различий качественных показателей определяли с помощью критерия χ^2 и двухстороннего точного метода Фишера для четырехпольной таблицы. Степень отличия считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе результатов исследования отмечено более гладкое течение раневого процесса у пациентов ОГ по сравнению с ГКС. Длительность болевого синдрома по шкале ВАШ в ОГ составила $5,7 \pm 0,4$ см, а температурной реакции – $3,4 \pm 0,3$ дня, что меньше, чем в ГКС – $8,1 \pm 0,5$ см и $6,5 \pm 0,3$ дня соответственно ($p < 0,05$).

У больных ОГ, получавших антиоксидантную терапию и ГБО, отмечены более ранние сроки появления эпителизации ($2,3 \pm 1,3$ дня) и полного заживления раны самостоятельной эпителизацией ($11,8 \pm 1,7$ дня), чем в ГКС ($4,3 \pm 1,6$ и $18,9 \pm 2,1$ дня соответственно; $p < 0,05$). Динамика течения раневого процесса у пациентов ОГ представлена на рисунках: до лечения (рис. 1) и после лечения (рис. 2).



Рис. 1. Отморожение II степени левой стопы, 1-е сут после травмы



Рис. 2. Отморожение II степени левой стопы, 11-е сут после травмы на фоне лечения антиоксидантами и ГБО

Показатели ПОЛ (ДК, МДА) и АОЗ (витамин «Е», церулоплазмин) к началу лечения в ОГ и ГКС не имели существенных отличий. Однако к 10-му дню лечения у пациентов ОГ с отморожениями II степени отмечено значимое снижение содержания продуктов ПОЛ по сравнению с ГКС. Показатели ДК в сыворотке крови уменьшились на $7,7\%$ (с $43,3 \pm 0,7$ до $40 \pm 0,6$ нмоль/мл; $p < 0,01$), МДА – на $25,7\%$ (с $6,2 \pm 0,2$ до $4,6 \pm 0,1$ нмоль/мл; $p < 0,01$), тогда как в ГКС ДК – на $2,2\%$ (с $43,3 \pm 0,5$ до $42,4 \pm 0,5$; $p = 0,27$), МДА – на $4,9\%$ (с $6,0 \pm 0,1$ до $5,7 \pm 0,1$; $p = 0,17$).

В этот же период времени содержание компонентов АОЗ возросло значительно больше в ОГ, чем в ГКС. У пациентов ОГ содержание в сыворотке крови витамина «Е» увеличилось на $17,3\%$ (с $19,7 \pm 0,3$ мг/100 мл до $23,1 \pm 0,3$ мг/100 мл; $p < 0,01$) и церулоплазмينا – на $14,8\%$ (с $19,7 \pm 0,3$ мг/100 мл до $23,1 \pm 0,5$ мг/100 мл; $p < 0,01$), а в ГКС – только на $4,2\%$ (с $41,9 \pm 0,8$ до $43,7 \pm 0,3$; $p = 0,37$) и $1,1\%$ (с $20,2 \pm 0,3$ до $20 \pm 0,2$; $p = 0,68$) соответственно.

Полученные данные свидетельствуют об активации провоспалительных интерлейкинов в крови больных с отморожениями II степени в обеих группах на момент поступления в стационар по сравнению с нормальными показателями. В ОГ установлено повышение уровня IL-1 β в 25,8 раза до $130,7$ [13,9; 216,7] пг/мл при норме < 5 пг/мл; IL-6 – в 28,7 раза до $122,4$ [89,9; 213,7] пг/мл при норме $< 4,1$ пг/мл; IL-8 – в 3,4 раза до $202,9$ [67,7; 267] пг/мл при норме < 62 пг/мл и TNF- α – в 4,5 раза до $35,4$ [13,7; 67] пг/мл при норме $< 8,2$ пг/мл.

В ГКС у больных также отмечалось увеличение уровня IL-1 β в 23,8 раза до 124 [17; 292] пг/мл при норме < 5 пг/мл; IL-6 – в 27,2 раза до $115,6$ [35; 216,7] пг/мл при норме $< 4,1$; IL-8 – в 3,8 раза до $230,4$ [60,2; 325,6] пг/мл при норме < 62 и TNF- α – в 4,9 раза до $41,9$ [14; 79,6] пг/мл при норме $< 8,2$ пг/мл.

В процессе комплексного лечения с использованием антиоксидантов и ГБО у больных ОГ отмечено существенное снижение уровней IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α к 10-му дню лечения. В ОГ уровень содержания в сыворотке крови IL-1 β снизился на $41,7\%$ (с $130,7$ [13,9; 216,7] пг/мл до $77,4$ [8,0; 115,8] пг/мл; $p < 0,01$); IL-6 – на $44,5\%$ (с $122,4$ [89,9; 213,7] до $66,8$ [12,9; 100]; $p < 0,01$); IL-8 – на $34,6\%$ (с $202,9$ [67,7; 267] до $130,7$ [54,6; 228,6]; $p < 0,01$) и TNF- α – на $54,7\%$ (с $35,4$ пг/мл [13,7; 67] до $16,2$ [6,7; 48,9] пг/мл; $p < 0,01$). В

отличие от значимой динамики показателей интерлейкинов в ОГ, у больных ГКС на 10-й день лечения уровень провоспалительных интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) практически не изменился.

За счет более активного течения репаративных процессов в среднем длительность стационарного этапа лечения в ОГ составила $12,0 \pm 0,4$ дня по сравнению с ГКС – $20,7 \pm 0,3$ дня.

Проведенные исследования показали эффективность использования антиоксидантной терапии и ГБО в комплексном лечении больных с отморожениями II степени по сравнению с общепринятым лечением. Чрезмерная и длительная гиперпродукция провоспалительных интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) поддерживает состояние персистирующего воспаления, что замедляет репарацию в ране. Этому же способствует интенсивность процессов ПОЛ. Применение предложенного метода позволило снизить уровень провоспалительных интерлейкинов и продуктов ПОЛ, а также повысить активность АОЗ, способствуя активации репаративных процессов. Таким образом, применение антиоксидантной терапии (порошок дигидрохверцетина и БАД, содержащий дигидрохверцетин и арабиногалактан) с ГБО в комплексном лечении отморожений II степени патогенетически обоснованно и сопровождается значительным противовоспалительным эффектом. Результатом лечения явилось сокращение сроков заживления ран и длительности пребывания больных ОГ в стационаре в 1,7 раза.

Выводы

1. Применение антиоксидантной терапии дигидрохверцетином и ГБО в комплексном лечении отморожений II степени патогенетически обоснованно и благоприятно влияет на течение раневого процесса.

2. За счет активации репаративных процессов сроки стационарного этапа лечения больных с отморожениями II степени сократились в 1,7 раза.

Литература

1. Антиоксиданты в профилактике холодового стресса и перегревания / В.А. Доровских и др. – Благовещенск: ГБОУ ВПО Амурская ГМА, 2014. – 124 с.
Antioxidants in the prevention of cold stress and overheating / V.A. Dorovskikh [et al.]. - Blagoveshchensk: FSBEI HPE the Amur SMA, 2014. – 124 p.
2. Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии ран у детей / В.Г. Багаев, В.В. Сергеева, А.А. Боброва [и др.] // Раны и раневые инфекции. – 2014. – Т.1, № 2. – С. 31-37.

Hyperbaric oxygenation in complex therapy of wounds in children / V.G. Bagaev, V.V. Sergeeva, A.A. Bobrova [et al.] // Wounds and wound infections. - 2014. - Vol. 1. № 2. - P. 31-37.

3. Лавитол (дигидрохверцетин) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.ametis.ru/production/lavitol-dihydroquercetin>, свободный. - Загл. с экрана. - Яз. рус.

Lavitol (Dihydroquercetin) [electronic resource]. - Access mode: <https://www.ametis.ru/production/lavitol-dihydroquercetin>, free. - Title from the screen. - Rus.

4. Лечебная тактика при отморожениях / В.К. Гостищев, К.В. Липатов, А.В. Бородин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2010. - № 6. - С. 10-15.

Therapeutic tactics in frostbites / V.K. Gostishchev, K.V. Lipatov, A.V. Borodin [et al.] // Surgery. N.I. Pirogov Journal. - 2010. - № 6. - P. 10-15.

5. Предупреждение развития некроза при отморожениях с оледенением тканей / Р.З. Алексеев, М.И. Томский, А.С. Гольдерова [и др.] // Международный журнал прикладных и

фундаментальных исследований. - 2015. - № 8 (часть 1) - С. 35-41.

Prevention of necrosis in frostbites with tissue glaciation / R.Z. Alekseev, M.I. Tomsy, A.S. Golderova [et al.] // International journal of applied and fundamental research. - 2015. - № 8 (part 1) - P. 35-41.

6. Разработка и исследование гидрофильных гелей с фитиновой кислотой и ксимедоном для лечения ожоговых ран в эксперименте на крысах / Н.Б. Мельникова, М.В. Сидорова, Д.С. Малыгина [и др.] // Медицинский альманах. - 2014. - № 3 (33). - С. 165-169.

Development and research of hydrophilic gels with phytic acid and xymedon for the treatment of burn wounds in an experiment on rats / N.B. Melnikova, M.V. Sidorova, D.S. Malygina [et al.] // Medical almanac. - 2014. - № 3 (33). - P. 165-169.

7. Шакиров Б.М. Наш опыт лечения местной холодовой травмы конечностей / Б.М. Шакиров, К.Р. Тагаев // Вестник экстренной медицины. - 2017. - X (1). - С. 29-32.

Shakirov B.M. Our experience in the treatment

of local cold injury of extremities / B.M. Shakirov, K.R. Tagaev // Bulletin of emergency medicine. - 2017. - X (1). - P. 29-32.

8. Шаповалов К.Г. Отморожения в практике врача анестезиолога-реаниматолога / К.Г. Шаповалов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2019. - Т. 16, №1. - С. 63-68.

Shapovalov K.G. Frostbites in the practice of an anesthesiologist-resuscitator / K.G. Shapovalov // Bulletin of anesthesiology and resuscitation. - 2019. - Vol. 16, № 1. - P. 63-68.

9. Bhattacharya S. Reactive oxygen species and cellular defense system / S. Bhattacharya // Free radicals in human health and disease. - 2015. - P. 17-29.

10. Frostbite and other problems of skin exposure to cold / J. Hassi, E. Lehmuskallio, J. Juhani [et al.] // Duodecim. - 2005. - Vol. 121, № 4. - P. 454-461.

11. Wilderness medical society practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite: 2014 update / S.E. McIntosh, M. Opacic, L. Freer [et al.] // Wilderness Environ Med. - 2014. - Vol. 25, № 4. - P. 43-54.

Б.М. Гасанова, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас, Ф.И. Чотчаева АУДИТ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА БЕРЕМЕННЫХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ И АНЕМИЕЙ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.12

УДК 61.618.2

В статье приведены результаты исследования беременных с анемией различного генеза. Установлены отличия развития дефицита железа — истинного и функционального, секвестрация которого в макрофагах связана с хроническим воспалительным или аутоиммунным процессом в организме беременной женщины.

Анмию хронических заболеваний (АХЗ) отличала активность острофазовых реакций воспаления. Плацентарная дисфункция определяла большую перинатальную заболеваемость в группе с АХЗ в сравнении с беременными с железодефицитной анемией за счет значительных метаболических сдвигов. Низкую активность адаптационных механизмов следует рассматривать как следствие хронической гипоксии на фоне особенностей метаболизма при «инфект-анемии» — хронической иммуностимуляции, определяемой вектором продукции цитокинов по Th-1 варианту.

Ключевые слова: анемия железодефицитная, анемия хронических заболеваний, перинатальная заболеваемость, оксидативный стресс.

The article presents the results of studies in a sample of pregnant women with anemia of various genesis. Differences in the development of iron deficiency — true and functional — have been established, the sequestration of which in macrophages is associated with a chronic inflammatory or autoimmune process in the body of a pregnant woman.

Anemia of chronic diseases (ACD) was characterized by the activity of acute phase inflammation reactions. Placental dysfunction resulted in large perinatal morbidity in the group with ACD compared to IDA patients due to significant metabolic changes. The low activity of adaptive mechanisms should be considered as a consequence of chronic hypoxia on the background of metabolic features in "infect anemia" - chronic immunostimulation determined by the cytokine production vector according to the Th-1 variant.

Keywords: iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases, perinatal outcomes, oxidative stress.

Введение. Анемия — глобальная проблема здравоохранения, затра-

гивающая почти 529 млн женщин репродуктивного возраста, включая 38% всех беременных [34].

Дефицит железа (ДЖ) — одна из наиболее значимых в спектре микронутриентной недостаточности и ведущая причина анемий в мире [13].

Утверждение, что программирование долгосрочного здоровья плода определяется пищевым статусом матери, подтверждает значимую роль железа с прочими эссенциальными микронутриентами в обеспечении процессов роста, развития и метаболизма плаценты [20].

Железо — важный минерал для поддержания клеточного гомеостаза и кофактор биологических реакций, отвечает за перенос электронов с образованием двухвалентной (Fe 2+) и трехвалентной (Fe 3+) форм, транспорт кислорода, синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и образование АТФ [11].

В организме человека железо существует в сложных формах, связанных с белком (гемопротеином) в виде гемовых соединений (гемоглобин или миоглобин), гемовых ферментов или негемовых комплексов [4]. Потребности

ГАСАНОВА Бахтыкей Мусалавовна — к.м.н., докторант Мединститута РУДН, г. Москва, gsbhms69@gmail.com; **ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** — к.м.н., врач гинеколог Медицинского центра женского здоровья, г. Москва, polina.ml@mail.ru; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** — д.м.н., зав. кафедрой Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, nduglas@yandex.ru; **ЧОТЧАЕВА Фатима Исмаиловна** — зав. Респ. перинатальным центром, г. Черкесск, asiyat1967@mail.ru.

беременных в железе резко возрастают: до грамма требуется на развитие и функционирование плаценты и рост плода [14]. Перинатальные последствия ДЖ в периконцептуальном периоде ассоциированы с нарушением регуляторных механизмов транспортировки – эмбриональных и плацентарных, пониманием генеза анемии [30].

Эффективность лечения анемии связывают с пониманием генеза ДЖ – истинного при железодефицитной анемии (ЖДА) или функционального, при котором изменения гомеостаза связаны с инфекционными, воспалительными или аутоиммунными заболеваниями [7,16].

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) связана с нарушением пролиферации эритроидного ростка на фоне острофазовых реакций воспаления, повышения С-реактивного белка, избыточной продукции провоспалительных цитокинов [26]. ДЖ при урогенитальных и воспалительных заболеваниях органов мочеполовой системы соответствует термину «инфект-анемия» [3].

Новые данные о сложном гомеостазе железа указывают на необходимость уточнения при анемии особенностей не только феррокинетики, но и метаболизма, связанного с наличием хронических и инфекционно-воспалительных заболеваний. Контролируемая ферритином регуляция высвобождения железа выступает молекулярно-клеточным механизмом защиты при его дефиците и избыточном количестве [8,21]. Содержание ферритина, глобулярного комплекса из 24 белковых субъединиц, в плазме менее 15 мкг/л указывает на истощение запасов железа [36,37]. Ферритин считается эндогенным антиоксидантом ввиду способности к секвестрации потенциально токсичного лабильного железа [9].

Потребность в обеспечении кислородом плаценты и растущего плода сопровождается развитием оксидативного стресса (ОС) [27]. Потеря физиологического баланса между генерацией окислительных видов (малонового альдегида) и антиоксидантного потенциала сыворотки крови (каталазы, глутатионпероксидазы, тиоловых соединений) сопровождается «окислительным взрывом» [6]. Избыток свободных радикалов связывают с дефектностью ферментов антиоксидантной системы и повреждением механизмов элиминации токсичных метаболитов при хронических воспалительных заболеваниях, акушерских осложнениях [31,33].

ДЖ сопровождается риском клеточ-

но-мембранной дезорганизации, способствует окислительному повреждению эритроцитов и фетоплацентарной единицы, развитию инфекционно-воспалительных процессов [15].

Внутриутробное развитие плода при ДЖ программируется структурно-функциональной несостоятельностью плаценты, ворсинчатого дерева и особенностями васкуляризации [17].

Высокую перинатальную заболеваемость связывают со снижением биодоступности железа в кровотоке матерей с анемией и нарушением его переноса через плаценту к плоду [25].

Анмию связывают с задержкой внутриутробного развития, преждевременными родами (ПР), низким весом младенцев, риском материнской и пренатальной смертности, снижением когнитивных способностей и нарушением психомоторного развития новорожденных [23]. Вероятность неблагоприятных исходов для плода при низком уровне гемоглобина матери (<110 г/л) показана в обзоре, включающем 272 исследования, метаанализ 95 исследований, как и для матери (послеродовое кровотечение, преэклампсия и переливание крови) [24]. Хроническую гипоксию беременных с анемией связывают с развитием стрессовой реакции, приводящей к избыточной продукции кортикотропин-рилизинг-гормона, выступающего триггером ПР. Недонашивание и низкий вес новорожденных чаще отмечали при уровне гемоглобина беременных менее 7 г/дл [29].

Влияние тяжести анемии и сроков манифестации ДЖ на исходы беременности дискутируется [5]. Развитие анемии в 3-м триместре связывают с меньшей частотой недонашивания, маловесности, в том числе для гестационного срока [18].

Данные о влиянии особенностей гомеостаза железа и оксидантного профиля крови перспективны с позиций прогнозирования перинатальных рисков.

Цель: оценить характер нарушений обмена железа и оксидантный профиль крови беременных с анемией, их влияние на перинатальные исходы.

Материалы и методы исследования. Обследовано 310 беременных с анемией (гемоглобин менее 110 г/л, сывороточное железо менее 5,8 мкмоль/л): I группа – с ЖДА (n=108), II – с АХЗ («инфект-анемией») (n=202). В контрольную группу вошли 34 женщины с физиологической беременностью (ФБ).

Критерии включения: одноплодная прогрессирующая беременность, на-

личие анемии до беременности. Получено информированное согласие женщины на использование биологического материала в научных целях.

В 14-16 нед. беременности в выборке женщин с анемией оценивали общий анализ крови, трансферрин, ферритин (тест-система ИФА-ферритин (Санкт-Петербург)), общий белок крови, сывороточное железо (тест-система Iron (Fe) rx-series, «RANDOX»).

Распределение по типам анемии проводили на основании уровня белков острой фазы – С-реактивного белка (СРБ), ферритина. Выполнена оценка оксидантного уровня крови: малонового диальдегида (МДА), каталазы эритроцитов и сыворотки крови; церулоплазмينا, сульфгидрильных групп (SH-групп) с помощью тест-систем.

Цитокиновый профиль беременных с анемией оценивали на основании соотношения провоспалительного интерферона-гамма (IFN- γ) к интерлейкину-4 (IL-4).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы Statistica 10.0 (производитель StatSoft Inc., США). Проверку выборки на соответствие нормальному распределению выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали: оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение; частоту признаков с дискретными значениями. Для выявления различий признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Анализ межгрупповых различий по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 , менее пяти – точного двустороннего теста Фишера. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст беременных с АХЗ составил $27,4 \pm 3,4$ года, ЖДА – $26,8 \pm 3,7$ года, без значимых межгрупповых отличий. Анемия умеренной степени тяжести выявлена у 228 беременных (73,5%), средней – у 82 (26,5%).

Анамнез беременных с АХЗ отличался преобладанием синуситов и заболеваний верхних дыхательных путей (47,0% против 12,9%, $p=0,0005$), нижних отделов бронхолегочной системы (27,2 и 6,5%, $p=0,0006$), болезней почек (33,2 и 12,9%, $p=0,0008$). Воспалительные заболевания матки и придатков выявлены практически

у половины беременных с АХЗ и четверти – с истинным железодефицитом ($p=0,0009$).

Принадлежность беременных к категории с высоким инфекционным риском определял факт обострения хронических экстрагенитальных заболеваний (хронического пиелонефрита, бронхолегочных заболеваний) – в 3,5 раза ($p=0,0005$), гестационного пиелонефрита – 3 раза ($p=0,005$). Сонографические маркеры внутриутробного инфицирования плода и преждевременного созревания плаценты у беременных с АХЗ отмечали практически в 3 раза чаще, чем с ЖДА (16,3% против 6,0%, $p<0,05$). Эпизоды острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) (с температурным подъемом), реактивации хронических (TORCH) отмечены у 30,2% беременных с АХЗ, втрое реже (9,2%) – у беременных с ЖДА ($p=0,0006$). Урогенитальные инфекции (уреаплазменная, хламидийная, герпетическая) обнаружены у четверти беременных с АХЗ и 12,0% – ЖДА ($p=0,007$).

Биохимическое исследование крови показало соответствие ферритина референсным значениям у 17,8% беременных с АХЗ, повышенный показатель – 82,2%. Маркерами острофазовых реакций воспаления являлись повышение СРБ, изменения лейкоцитарной формулы (лимфоцитоз и/или моноцитоз, увеличение СОЭ) у 67,8% беременных с «инфект-анемией». Уровень сывороточного железа в группе с истинным железодефицитом составил $8,2\pm 2,6$ мкмоль/л, АХЗ – $11,8\pm 2,8$ мкмоль/л.

Соотношение $INF-\gamma/IL-4$ оказалось повышено ($0,73\pm 0,03$) у 44,6% женщин с АХЗ ($1,55\pm 0,16/2,11\pm 0,2$), соответствовало верхней границе нормы – у 55,4% ($0,68\pm 0,04$). У беременных с ЖДА индекс $INF-\gamma/IL-4$ ($1,48\pm 0,2/2,46\pm 0,2$) составил $0,6\pm 0,04$.

Беременных с ЖДА отличал низкий уровень ферритина (менее 30 мкг/л) и повышенный – трансферрина ($2,4\pm 0,6$ г/л) в отличие от группы АХЗ ($1,5\pm 0,3$ г/л) ($p<0,05$) и здоровых беременных ($2,7\pm 0,3$) ($p<0,05$). Содержание общего белка при анемии было снижено, в большей степени – в группе с высоким СРБ ($70,8\pm 3,6$ и $67,4\pm 2,6$ г/л соответственно, $p<0,05$).

Исследование про- и антиоксидантной активности беременных с анемией, результаты которого представлены в таблице, показало повышенную продукцию свободных радикалов в группе с АХЗ в сравнении с ЖДА.

Угнетение эритропоэза при АХЗ сопровождалось избыточной активностью перекисного окисления липидов (ПОЛ) – МДА ($p<0,05$) на фоне снижения антиоксидантного потенциала (каталазы плазмы крови и эритроцитов, сульфгидрильных групп) ($p<0,05$). Беременных с ЖДА отличал повышенный уровень МДА с умеренным возрастанием маркеров антиоксидантной защиты (каталаза плазмы крови, эритроцитов, сульфгидрильных групп). Содержание церулоплазмина, способного к двойственности в реакциях перекиса, значимо не отличалось во всех группах.

Родоразрешение путем кесарева сечения (КС) выполнено у 13,0% женщин с анемией. Частота ПР среди беременных с АХЗ была в 1,5 раза выше, чем среди беременных с ЖДА. Деторождение в 26-28 нед. и 29-33 нед. составило 4,2 и 4,6% соответственно. Родоразрешение в 34-37 нед. выполнено у 15,8% беременных с АХЗ, 6,5% – истинным железодефицитом ($p=0,03$). ПР чаще встречались в группе с АХЗ, чем с ЖДА, в сроке 29-33 нед. Взаимосвязь неблагоприятных перинатальных исходов с анемией оказалась значительной с учетом манифестации заболевания с ранних сроков /предсу-

ществующей беременности. Частота ПР при уровне гемоглобина беременных менее 110 г/л в 2,75 раза выше в сравнении с нормальным показателем отмечена и другими авторами [22].

Перинатальное неблагополучие определяли более низкие антропометрические параметры новорожденных от матерей с АХЗ в сравнении с ЖДА (2970 ± 280 и 2850 ± 140 г/л), однако без значимых отличий. Взаимосвязь низкого веса новорожденных с анемией матерей с 1-го триместра отмечена и другими авторами [10]. Снижение массы тела и длины новорожденных от анемичных матерей связано с изменением метаболизма железосодержащих ферментов, что согласуется с наблюдениями снижения в мозге плодов мышей с ДЖ, длины и массы плодов [12,17].

Перинатальные исходы при анемии беременных средней степени тяжести ($Hb < 100$ г/л) отличались большей частотой недонашивания (в 2 раза, 17,1% против 8,8%, $p=0,04$) и малого гестационного возраста (в 2 раза, 36,6% против 17,9%, $p=0,001$), по сравнению с беременными с анемией легкой степени, что соответствует данным других авторов [32]. Низкие отметки новорожденных по Апгар (6 баллов) на первой минуте – у 20,8% в группе с АХЗ и 14,8% – ЖДА ($p>0,05$), 7 баллов – у трети новорожденных от всех матерей с анемией и 18,9% – ФБ. Количество новорожденных с 8 баллами оказалось в 1,5 раза выше при АХЗ, чем ЖДА (27,7% против 16,7%, $p=0,04$). Перинатальные последствия хронической гипоксии (100% плацентарная недостаточность в группе с АХЗ и 64,8% – ЖДА) отражала 7-балльная отметка по Апгар у 18,9% новорожденных от матерей с анемией. Снижение значений по Апгар у новорожденных с анемией матерей отмечено и другими авторами [19]. Оценку в 8 баллов на 5-й мин имели 53,1% младенцев в группах с анемией. Количество детей с отметками 9-10 баллов на первой минуте в группе матерей с ЖДА оказалось в 2 раза больше, чем АХЗ (37,9% против 19,3%, $p=0,001$), 5-й мин – значимо не отличалось (26,9% в среднем).

У новорожденных от матерей с АХЗ отмечается повышение показателей инфекционно-воспалительной заболеваемости (омфалита, дакриоцистита, везикулопустулеза, конъюнктивита) в сравнении с ЖДА в 2,7 раза (14,8 и 5,5% соответственно, $p=0,02$), морфофункциональной незрелости – 2 раза (32,7 и 15,7% соответственно, $p=0,003$).

Про- и антиоксидантные факторы в выборках беременных с анемией различного генеза

Параметры оксидантного профиля	Железодефицитная анемия (n=108)	Анемия хронических заболеваний (n=202)	Здоровые беременные	p, c
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	$1,43 \pm 0,1$	$1,78 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,4$	$p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,02$
Каталаза эритроцитов, мкат/л	$72,6 \pm 1,5$	$88,2 \pm 3,8$	$74,7 \pm 0,9$	$p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,02$
Каталаза в сыворотке крови, мкат/л	$16,4 \pm 1,6$	$28,6 \pm 2,7$	$15,7 \pm 0,5$	$p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,005$
Церулоплазмин, мг/л	$376,3 \pm 11,2$	$393,5 \pm 13,6$	$366,9 \pm 13,5$	$p>0,05$
SH-группы, ммоль/л	$12,6 \pm 0,5$	$18,1 \pm 1,6$	$12,4 \pm 0,4$	$p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,04$

Церебральные повреждения в исходе хронической гипоксии плода отмечены практически у трети в группе с АХЗ и вдвое меньше – ЖДА (29,7 и 16,7% соответственно, $p=0,02$). Гипотрофию имели 21,8% новорожденных, недоношенными оказались 8,9%.

Высокую перинатальную заболеваемость в группах женщин с анемией следует рассматривать как следствие предсуществующей беременности ангиопатии матки, определяющей ишемию плаценты с ранних сроков беременности [1,2,35]. Гипоксические повреждения головного мозга новорожденных от матерей с ДЖ, вероятно, обусловлены дисбалансом процессов поглощения, перераспределения и потребления микроэлемента.

Депонирование железа выступает защитной мерой организма беременной с «инфект-анемией» в условиях конкуренции за микронутриентный ресурс с патогенами. Особенности обмена железа беременных с АХЗ заключались в нарушении пролиферации предшественников эритроидного роста на фоне векторизации индекса INF- γ /IL-4 по Th-1-варианту и повышенных значений СРБ. Констатация острофазовых реакций воспаления с секвестрацией железа в макрофагах соответствовала хронической иммуностимуляции при персистирующей инфекции или аутоиммунном процессе в органах малого таза беременных с АХЗ. Гипоксия, вызванная «инфект-анемией», способствует развитию системной воспалительной реакции с избыточной продукцией свободных радикалов на фоне несостоятельности железосодержащих антиоксидантных ферментов. Степень плацентарной дисфункции при анемии беременных отражает степень адаптационных возможностей. Метаболические реакции плаценты и тканей плода на гипоксию и ОС обусловлены различной активностью компенсаторных механизмов, направленных на поддержание оптимального митохондриального дыхания. Снижение оксигенации плаценты беременных с анемией детерминировано различной степенью ОС и нарушением трофики. Низкие компенсаторно-приспособительные реакции у беременных с АХЗ определялись наличием хронической иммуностимуляции за счет высокого инфекционного потенциала, выраженной эндоинтоксикации и ограниченности антиоксидантных резервов.

Меньшая перинатальная заболеваемость при ЖДА обусловлена ранней реализацией лечебно-диагностиче-

ских мероприятий, компенсацией дисметаболических нарушений и восстановлением гомеостаза железа. Степень плацентарной дисфункции при анемии беременных отражает степень адаптационных возможностей. Метаболические реакции плаценты и тканей плода на гипоксию и ОС обусловлены различной активностью компенсаторных механизмов, направленных на поддержание оптимального митохондриального дыхания. Полученные нами данные позволяют утверждать о наличии причинно-следственных связей между анемией беременных и неблагоприятными исходами, большая частота которых при АХЗ обусловлена выраженными дисметаболическими сдвигами.

Заключение. Дезадаптивные сдвиги и степень плацентарной дисфункции у женщин с анемией обусловлены активностью маркеров персистирующего воспалительного процесса с различной степенью оксидативного повреждения.

Снижение компенсаторно-приспособительных ресурсов, неблагоприятно влияющих на ante- и перинатальное благополучие, оказалось более выражено у беременных с АХЗ. Перинатальные последствия у беременных с анемией отражают целесообразность расширения объема обследования в группах с высоким инфекционным риском (цитокинный и оксидантный профили, белков острофазовых реакций воспаления) и эффективность компенсации гипоксических нарушений фетоплацентарного комплекса.

Литература

1. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях. под ред. В. Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. / С.В. Апресян. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 536 с.
2. Апресян С.В. Pregnancy and childbirth in extragenital diseases, under ed. V.E. Radzinsky. The 2nd ed. / S.V. Apresyan. - M.: GEOTAR-Media, 2015. - 536 p.
3. Радзинский В.Е. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. 3-е изд., испр. и доп. / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадов. - М.: Status Praesens, 2018. - 800 с.
4. Радзинский В.Е. Pregnancy of early terms. From pregravid preparation to healthy gestation, 3rd ed. / V.E. Radzinsky, A.A. Orazmuradov. - M.: Status Praesens, 2018. - 800 p.
5. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях / О.А. Рукавицын // Клиническая онкогематология. - 2012. - Т. 5, № 4. - С. 296–304.
6. Рукавитсин О.А. Topical issues of diagnosis and treatment of anemia in chronic diseases / O.A. Rukavitsyn // Clinical haemato-oncology. - 2012. - V.5, №4. - pp.296–304.

7. Abbaspour N. Review on iron and its importance for human health / N. Abbaspour, R. Hurrell, R. Kelishadi // J. Res. Med. Sci. 2014; 19: 164–174.
8. Abdel-Raouf Abdel-Aziz A.R. Pregnancy outcome and the effect of maternal nutritional status / A.R. Abdel-Raouf Abdel-Aziz, D.K. Ali, H.M. Talkhan // J. Egypt Soc Parasitol. 2013; 43(1): 125-132. doi: 10.12816/0006372.
9. Al-Gubory K.H. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes / K.H. Al-Gubory, P.A. Fowler, C. Garrel // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2010; 42: 1634–1650. doi: 10.1016/j.biocel.2010.06.001.
10. Anemia of Inflammation during Human Pregnancy Does Not Affect Newborn Iron Endowment / I. Abioye, S. Park, K. Ripp [et al.] // J. Nutr. 2018; 148(3): 427–436. doi: 10.1093/jn/nxx052
11. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload / Y. Kohgo, K. Ikuta, T. Ohtake [et al.] // Int. J. Hematol. 2008; 88: 7–15. doi: 10.1007/s12185-008-0120-5.
12. Bresgen N. Oxidative stress and the homeodynamics of iron metabolism / N. Bresgen, P.M. Eckl // Biomolecules. 2015; 5, 808–847. doi: 10.3390/biom5020808.
13. Broek van den N.R. Factors associated with preterm, early preterm and late preterm birth in Malawi / Broek van den N.R., Jean-Baptiste R., Neilson J.P. // PLoS One, 2014; 9(3), p. e90128. doi: 10.1371/journal.pone.0090128.
14. Duck K.A. Iron uptake and transport across physiological barriers / K.A. Duck, J.R. Connor // Biomaterials. 2016; 29(4):573-91. doi: 10.1007/s10534-016-9952-2.
15. Effect of dietary iron on fetal growth in pregnant mice / A.C. Hubbard, S. Bandyopadhyay, B.S. Wojczyk [et al.] // Comp Med. 2013; 63(2): 127-135.
16. 2018 Global Nutrition Report / Fanzo J., Hawkes C., Udomkesmalee E. [et al.] 2019; 161 p.
17. Fisher A.L. Iron homeostasis during pregnancy / A.L. Fisher, E. Nemeth // Am J Clin Nutr. 2017; 106 (Suppl 6):1567S–1574S. doi: 10.3945/ajcn.117.155812.
18. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfriz, J. Moncol [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007; 39: 44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
19. Inflammation and Nutritional Science for Programs/Policies and Interpretation of Research Evidence (INSPIRE) / DJ. Raiten, FA. Sakr Ashour, AC. Ross [et al.] // J. Nutr. 2015; 145:1039S–108S. doi: 10.3945/jn.114.194571.
20. Influence of maternal anemia during pregnancy on placenta and newborns / M. Lelic, G. Bogdanovic, S. Ramic [et al.] // Med Arch. 2014;68(3):184-7. doi: 10.5455/med-arch.2014.68.184-187. DOI: 10.5455/med-arch.2014.68.184-187.
21. Iron deficiency in late pregnancy and its associations with birth outcomes in Chinese pregnant women: a retrospective cohort study / X. Yuan, H. Hu, M. Zhang [et al.] // Nutr Metab (Lond). 2019; 16:30. doi: 10.1186/s12986-019-0360-9. eCollection 2019.
22. Laflamme E.M. Maternal hemoglobin concentration and pregnancy outcome: a study of the effects of elevation in El Alto, Bolivia / E.M. Laflamme // McGill J Med. 2012; 11(1): 47.
23. Lewandowska M. Serum Microelements in Early Pregnancy and their Risk of Large-for-Gestational Age Birth Weight / M. Lewandowska, J. Lubiński // Nutrients. 2020; 12(3): 866. doi: 10.3390/nu12030866
24. Lysosomal proteolysis is the primary degradation pathway for cytosolic ferritin and cytosolic

lic ferritin degradation is necessary for iron exit / Y. Zhang, M. Mikhael, D. Xu [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* 2010; 13: 999–1009. doi: 10.1089/ars.2010.3129.

22. Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study / Q. Zhang, C.V. Ananth, Z. Li [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* 2009; 38: 1380–1389. doi: 10.1093/ije/dyp243.

23. Maternal anemia during pregnancy and infant low birth weight: a systematic review and meta-analysis / S. Rahmati, A. Delpishe, M. Azami [et al.] // *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd.)*. 2017; 15: 125–134.

24. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis / M.F. Young, B.M. Oaks, S. Tandon [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* 2019; 1450(1):47–68. doi: 10.1111/nyas.14093

25. Milman N. Iron and pregnancy—a delicate balance / N. Milman // *Ann. Hematol.* 85. 2006; 559–565. DOI: 10.1007/s00277-006-0108-2

26. Northrop-Clewes C.A. Interpreting indicators of iron status during an acute phase response—lessons from malaria and human immunodeficiency virus / C.A. Northrop-Clewes //

Ann Clin Biochem. 2008; 45:18–32. doi: 10.1258/acb.2007.007167

27. Oxidative Profile and δ -Aminolevulinate Dehydratase Activity in Healthy Pregnant Women with Iron Supplementation / De Lucca L, Fabiane R, Leticia B.J. [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13(5): 463. doi: 10.3390/ijerph13050463

28. Sangkhae V. Placental iron transport: The mechanism and regulatory circuits / V. Sangkhae, E. Nemeth // *Free Radic Biol Med.* 2019; 133:254–261. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.001.

29. Prenatal Iron Supplementation Reduces Maternal Anemia, Iron Deficiency, and Iron Deficiency Anemia in a Randomized Clinical Trial in Rural China, but Iron Deficiency Remains Widespread in Mothers and Neonates / GGXu. Zhao, Z. Min, J. Yaping [et al.] // *J Nutr.* 2015; 145(8): 1916–1923. doi: 10.3945/jn.114.208678

30. Risk for preterm delivery and low birth-weight are independently increased by severity of maternal anemia / H.L. Kidanto, I. Mogren, G. Lindmark [et al.] // *S Afr Med J.* 2009; 99:98–102.

31. Schmidt P.J. Regulation of iron metabolism by hepcidin under conditions of inflammation / P.J. Schmidt // *J. Biol. Chem.* 2015; 290: 18975–18983. doi: 10.1074/jbc.R115.650150.

32. Scholl T.O. Maternal iron status: Relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate / T.O. Scholl // *Nutrition Reviews.* 2011; 69(1):S23–S29. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00429.x.

33. The effects of oxidative stress on female reproduction: A review / A. Agarwal, A. Apon-te-Mellado, B.J. Premkumar [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 49–80. doi: 10.1186/1477-7827-10-49

34. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization. Accessed August 28, 2017.

35. The relationship between third trimester maternal hemoglobin and birth weight/length; results from the tertiary center in Turkey / Y. Yildiz, E. Ozgü, S.B. Unlu [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(7):729–32. doi: 10.3109/14767058.2013.837445

36. Theil E.C. Ferritin protein nanocages - the story / E.C. Theil, C. Elizabeth // *Nanotechnol. Percept.* 2012; 8: 7–16. doi: 10.4024/n03th12a.ntp.08.01.

37. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy / S. Pavord, B. Myers, S. Robinson [et al.] // *Br J Haematol.* 2012; 156:588–600. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x.

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.13

УДК 616.89-008

С.Г. Афанасьев, В.В. Фальтин, С.В. Авдеев,
А.В. Августинович, А.Ю. Добродеев, М.Ю. Волков,
Л.В. Гердт, У.Б. Урмонов

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ И ДЕКСМЕДЕТОМИДИНОМ ПРИ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА

НИИ онкологии, Томский НИМЦ РАН: **АФАНАСЬЕВ Сергей Геннадьевич** – д.м.н., проф., зав. отделением, Afanasievsg@oncology.tomsk.ru, SPIN-код: 9206-3037. ORCID: 0000-0002-4701-037. AuthorID: 264236. Researcher ID (WOS): D-2084-2012, **ФАЛЬТИН Владимир Владимирович** – анестезиолог-реаниматолог, SPIN-код: 7209-2620. ORCID: 0000-0002-9989-1979. AuthorID: 809913. Researcher ID (WOS): S-5474-2017, **АВДЕЕВ Сергей Вениаминович** – д.м.н., анестезиолог-реаниматолог, SPIN-код: 8433-4153. ORCID: 0000-0002-4609-9187. AuthorID: 254000. Researcher ID (WOS): S-6135-2017, **АВГУСТИНОВИЧ Александра Владимировна** – к.м.н., с.н.с., SPIN-код: 2952-6119, Researcher ID (WOS): D-6062-2012. AuthorID: 558788. ORCID: 0000-0001-7301-7581, **ДОБРОДЕЕВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., в.н.с., SPIN-код: 5510-4043. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644, **ВОЛКОВ Максим Юрьевич** – к.м.н., врач хирург, SPIN-код: 8052-9941. ORCID: 0000-0001-6776-4898, **ГЕРДТ Любовь Викторовна** – к.м.н., врач-лаборант, **УРМОНОВ Умиджон Бутабекович** – аспирант, SPIN-код (РИНЦ): 7150-7291. ORCID: 0000-0003-2804-4227. Author ID: 967755.

В продолжение исследования комбинированной анестезии ксеноном и дексмететомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией изучено влияние предложенного метода на систему гемостаза по показателям классической коагулограммы и тромбозластометрии ROTEM. Показано, что комбинация ксенона и дексмететомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией позволяет снизить хирургический стресс-ответ, что отражается в физиологическом состоянии гемостаза, обеспечивает благоприятное течение периоперационного периода и снижение тромбгеморрагических послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: ксенон, дексмететомидин, цитокин, тромбозластометрия, хирургический стресс, рак желудка.

In the continuation of the study of combined anesthesia with xenon and dexmedetomidine in combination with epidural analgesia, the influence of the proposed method on the hemostasis system was studied according to the indicators of classical coagulogram and Rotem thromboelastometry.

Anesthesia with xenon and dexmedetomidine in combination with epidural analgesia was shown to reduce the perioperative physiologic stress response to surgery and thereby decrease thrombotic and hemorrhagic postoperative complications.

Keywords: xenon, dexmedetomidine, ROTEM, thromboelastometry, surgical stress, gastric cancer.

Введение. Современное понимание реакции организма больного на стресс прочно укоренилось в концепции гомеостаза Уолтера Б. Кэннона [9, 14]. В начале прошлого века нейрохирургом Джорджем Крилом была

выдвинута идея снижения хирургического стресса, заключающаяся в сочетании ингаляции закиси азота и инфильтрации тканей местным анестетиком прокаинам. Позднее он предложил комбинацию седации, местной

и региональной анестезии и назвал ее «безстрессовая анестезия», которая легла в основу современной концепции «упреждающей анестезии» [9]. Эти рекомендации составляют принципы современной анестезиологии и направлены на адекватную защиту организма от хирургического стресса, являющегося одной из главных причин развития послеоперационных осложнений [8].

Хирургический стресс вызывает широкий и разнообразный ответ на нескольких уровнях в зависимости от типа и продолжительности операции, анестезии и возраста пациента, пола и предшествующего состояния здоровья [8, 9]. Пусковым фактором стрессовой реакции выступает кожный разрез, который вызывает афферентное возбуждение нервных клеток, активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, эндотелиальную дисфункцию, воспаление и коагулопатию. Активация комплемента является неотъемлемой частью хирургического стресса, усиливая пути активации коагуляции, что может привести к коагулопатиям и гиперфибринолизу [9, 11]. Следует отметить, что неконтролируемая экспрессия тканевого фактора (ТФ) при активации провоспалительных цитокинов так же может привести к коагулопатии [16]. Коагулопатические периоперационные кровотечения и гиперфибринолиз являются серьезной проблемой в абдоминальной хирургии. По данным проспективного многоцентрового исследования, которое включало 1134 пациентов, было установлено, что послеоперационные нехирургические геморрагические осложнения наблюдались в 9,5% случаев, при этом летальность составила 12% [5, 9].

Проведенное ранее исследование разработанного способа анестезии, включающего комбинацию антагониста NMDA-рецепторов ксенона и альфа2-агониста дексмететомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией, показало высокую комплексную антистрессовую защиту при радикальных операциях по поводу рака желудка [3, 4]. Влияние хирургической травмы на инициирование коагуляционных реакций, по-видимому, упускается из виду, поскольку в мировой литературе представлено крайне мало информации о характере и сроках этих осложнений.

Цель исследования - оценить степень периоперационных изменений системы гемостаза при комбинированной анестезии ксеноном и дексмететомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией при операциях по поводу рака желудка.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 63 пациента с операбельным раком желудка (РЖ), которые находились на лечении в отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2012-2019 гг. В зависимости от способа анестезиологического пособия больные были разделены на 2 группы (табл. 1). В основной группе проводилась комбинированная анестезия ксеноном и дексмететомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией (n=32). В контрольной группе применялась анестезия севофлюраном в сочетании с эпидуральной анальгезией (n=31). В плановом порядке были выполнены оперативные вмешательства: гастрэктомия – 33 (52,4%), субтотальная дистальная резекция желудка – 30 (47,6%). Статистически значимых различий в сравни-

ваемых группах не выявлено ($p>0,05$).

Система гемостаза оценивалась по стандартным показателям: количество тромбоцитов, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), растворенный фибрин-мономерный комплекс (РФМК), фибриноген. Антитромбин определяли с помощью набора реагентов Тех-Антитромбин-тест Технология стандарт. Плазминоген определяли с помощью набора реагентов ХромоТех-Плазминоген Технология стандарт. Д-димер определяли полуколичественным методом тест-система HELENA.

Кроме того, определялись показатели ротационной тромбоэластометрии на аппарате ROTEM (Германия): СТ – время сгущения, необходимое для достижения амплитуды 2 мм, CFT – время образования сгустка (временной интервал между сроками достижения 2- и 20-миллиметровых амплитуд), α -угол, характеризующий кинетику образования сгустка, A(10) – твердость сгустка через 10 мин, MCF – максимальная твердость сгустка (мера твердости сгустка, которая представляет собой максимальную величину амплитуды, достигнутую к моменту, когда процесс фибринолиза начинает вызывать её понижение), MSE – максимальная гибкость сгустка.

Для оценки показателей коагулограммы образцы венозной крови забирали на следующих этапах: 1-й – за день до операции, 2-й – во время операции (на этапе мобилизации препарата), 3-й – после экстубации пациента, 4-й этап – на 1-е сут после операции.

Анестезиологические пособия выполнены на наркозно-дыхательном аппарате АХеОМА (Финляндия), разработанном для проведения низкопоточной ингаляционной анестезии ксеноном и севофлюраном. Стандартная премедикация проводилась в операционной путем введения атропина в дозе 0,5 мг и фентанила 0,1 мг. Пациентам обеих групп в условиях операционной на уровне Th7-Th9 в эпидуральное пространство устанавливался катетер, через который путем постоянной инфузии со скоростью 5-15 мл/ч вводили: 0,2% раствор наропина (94 мг) + 0,005% раствор фентанила (0,1 мг) + 0,1% раствор адреналина (0,01 мг). Индукцию проводили диприваном 2 мг/кг массы тела, затем на фоне введения миорелаксантов выполнялась интубация трахеи.

Пациентам основной группы после установки эпидурального катетера на-

Таблица 1

Характеристика больных в сравниваемых группах, абс.ч (%)

Показатель		Ксенон (n=32)	Севофлюран (n=31)
Возраст, лет	<40	1 (3,2)	2 (6,3)
	40-49	9 (28,1)	8 (25,8)
	50-59	17 (53,1)	16 (51,6)
	60-69	5 (15,6)	5 (16,1)
	70-79	0	0
Пол	Женский	14 (43,8)	15 (48,4)
	Мужской	18 (56,2)	16 (51,6)
ASA	I	4 (12,6)	5 (16,2)
	II	14 (43,7)	13 (41,9)
	III	14 (43,7)	13 (41,9)
Стадия	II	13 (40,7)	14 (45,2)
	III	19 (59,3)	17 (54,8)
Локализация опухоли	Кардиальный отдел	6 (18,8)	5 (16,1)
	Тело желудка	11 (34,3)	9 (29,1)
	Пилороантральный отдел	12 (37,5)	13 (41,9)
	Субтотальное поражение	3 (9,4)	4 (12,9)

чинали внутривенное введение дексметомидина в дозировке 0,6-0,8 мкг/кг/ч. После интубации трахеи осуществляли денитрогенизацию путем ИВЛ с управлением по объему в режиме нормовентиляции 100%-ным кислородом с поддержанием EtCO₂ на уровне 35 ± 2 мм рт. ст. по полукрытому контуру в течение 10-15 мин. В период денитрогенизации седация проводилась только дексметомидином. Далее в закрытый контур наркозного аппарата подавали ксенон, однократно заполняя дыхательный мешок, и продолжали вентиляцию чистым Хе потоком 250-400 мл/мин под контролем FiO₂ до снижения концентрации кислорода в дыхательном контуре, равной 40%, и концентрации Хе 60%. При достижении устойчивого равновесия в соотношении Хе:O₂, составляющем 60:40, проводилась низкпоточная анестезия – поток Хе снижали до 0-160 мл/мин, а в контур начинали подачу кислорода в дозе 4 мл/кг. Основным гипнотиком являлся ксенон, но введение дексметомидина продолжали на протяжении всей операции с необходимой коррекцией дозы для обеспечения необходимой глубины седации по клинической картине и BIS. Введение дексметомидина прекращали за 20 мин до окончания операции. Общий расход Хе во время операции в среднем составлял 16 (15-17,5) л.

Пациентам контрольной группы после интубации проводили ИВЛ с управлением по объему в режиме нормовентиляции FiO₂ 0,4 и поддержа-

нием EtCO₂ на уровне 35±2 мм рт.ст., применялась низкпоточная анестезия севофлюраном в необходимой концентрации. В контрольной группе дексметомидин не вводили.

Болюсное ведение фентанила пациентам обеих групп проводили по усмотрению анестезиолога во время травматичных этапов операции. Учитывая отсутствие кровопотери, интраоперационная инфузионная терапия в сравниваемых группах была минимальная и проводилась по одинаковой схеме. Перед операцией пациенты не получали антикоагулянтной терапии, в послеоперационном периоде проводилась тромбопрофилактика в виде эластической компрессии нижних конечностей и назначения Эноксапарина в дозе 0,4 мг 2 раза в сутки.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы STATISTICA8 for Windows. Различия величин считали статистически значимыми при уровне значимости p<0,05.

Результаты и обсуждение. Оценка влияния метода анестезиологического пособия на состояние системы гемостаза по показателям классической коагулограммы и ротационной тромбоэластометрии ROTEM. До операции значения этих маркеров в сравниваемых группах были одинаковыми (табл. 2, 3).

При оценке количества тромбоцитов в обеих группах наблюдалось их равное снижение во время операции с возвращением к исходному уровню на 1-е сут после операции, что, вероятнее

всего, связано с интраоперационной гемодилюцией. Также на 1-е сут после операции в обеих группах зафиксировано равное повышение значений ПТВ, АЧТВ, фибриногена и РФМК, что связано с назначением низкомолекулярных гепаринов в целях тромбопрофилактики. Кроме того, в обеих группах после экстубации пациента и на 1-е сут после операции отмечается снижение уровней антитромбина III и плазминогена С в сравнении с дооперационными показателями (p<0,05). Статистически значимыми различиями в показателях классической коагулограммы в сравниваемых группах являются меньший уровень плазминогена С на 1-е сут после операции при использовании севофлюрана и меньший уровень АЧТВ после экстубации при использовании комбинации ксенона и дексметомидина (табл. 2).

Большие изменения выявлены при анализе показателей тромбоэластометрии, при этом использовались два теста ROTEM анализа: EXTEM – умеренная внешняя активация гемостаза и INTEM – умеренная внутренняя активация гемостаза, которые позволяют провести интегральную оценку системы гемостаза в конкретный момент времени [19]. Следует отметить, что на всех контрольных точках исследования показатели тромбоэластометрии находились в пределах допустимых значений, в предоперационном периоде в обеих группах были одинаковыми (табл. 3), однако во время оперативного вмешательства и на этапе экстуба-

Таблица 2

Динамика показателей коагулограммы в сравниваемых группах

Показатель	До операции		Во время операции		После экстубации		1-е сут после операции	
	Ксенон	Севофлюран	Ксенон	Севофлюран	Ксенон	Севофлюран	Ксенон	Севофлюран
Тромбоциты, 10 ³ /мм ³	263,0 (218,0-313,0)	262,0 (226,0-331,5)	199,0** (189,0-279,0)	207,0** (178,0-284,0)	243,0 (210,0-284,0)	227,09 (207,0-294,0)	253,0 (189,0-315,0)	256,5 (194,0-310,5)
ПТВ, с	13,0 (13,0-14,0)	14,0 (13,0-14,0)	14,0 (14,0-15,0)	15,0 (14,0-16,0)	14,0 (14,0-15,0)	15,0 (14,0-16,0)	16,0** (15,0-16,0)	16,0** (15,0-17,0)
АЧТВ, с	31,0 (28,0-34,0)	30,5 (27,0-34,0)	31,0 (30,0-35,0)	31,0 (30,0-37,5)	29,0 (28,0-31,0)	35,0* (32,5-38,0)	48,0** (44,0-52,0)	48,0** (43,5-55,0)
ТВ, с	16,0 (15,0-16,0)	16,0 (14,5-16,0)	16,0 (16,0-17,0)	16,5 (16,0-18,0)	16,0 (16,0-17,0)	16,0 (15,0-17,0)	16,0 (15,0-17,0)	15,0 (14,0-15,5)
РФМК, мг/мл	4,0 (3,5-6,8)	3,75 (3,5-6,4)	3,5 (3,5-4,9)	3,95 (3,5-4,7)	4,8 (3,8-6,0)	4,35 (3,5-5,0)	6,5** (4,8-8,0)	7,0** (4,9-8,6)
Фибриноген, г/л	4,0 (3,5-5,3)	4,0 (3,4-5,2)	3,0 (2,8-5,1)	3,4 (2,9-5,0)	4,2 (3,4-4,7)	4,0 (3,3-4,7)	6,0** (5,6-6,5)	6,1** (5,5-7,0)
Антитромбин III, %	96,5 (89,0-102,0)	95,5 (94,0-105,0)	91,5 (84,0-95,0)	93,0 (85,0-95,0)	87,5** (80,0-91,0)	87,0** (81,0-89,0)	83,0** (78,0-84,0)	82,0** (79,0-86,0)
Д-димер, нг/мл	<250	<250	<250	<250	<250	250-500	500-1000	500-1000
Плазминоген С, %	105,0 (100,0-110,0)	103,5 (94,0-108,0)	96,0** (92,0-99,0)	98,0 (94,0-102,0)	94,0** (92,0-97,0)	95,5 (94,0-100,0)	84,0* ** (84,0-90,0)	82,0** (79,0-84,0)

Примечание. В табл.2-3 * – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой (p<0,05), ** – различия статистически значимые по сравнению с дооперационными показателями (p<0,05).

Таблица 3

Динамика показателей ротационной тромбоэластометрии ROTEM в сравниваемых группах

Показатель	До операции		Во время операции		После экстубации		1-е сут после операции	
	Ксенон	Севофлюран	Ксенон	Севофлюран	Ксенон	Севофлюран	Ксенон	Севофлюран
EXTEM								
CT, с	50,0 (45,0-58,0)	52,0 (51,0-57,0)	48,0* (43,0-54,0)	54,0 (49,0-63,0)	54,0* (50,0-64,0)	62,0** (59,0-70,0)	65,5* ** (59,5-73,5)	59,0** (56,0-62,0)
A(10), мм	58,5 (52,0-63,0)	57,0 (54,0-65,0)	54,0* (50,0-56,0)	58,0 (54,0-59,0)	56,0 (54,0-59,0)	54,0 (52,0-56,0)	59,0 (55,0-63,0)	59,0 (56,0-62,0)
CFT, с	65,0 (60,0-78,0)	74,0 (49,0-84,0)	73,0* (68,0-97,0)	98,0** (79,0-101,0)	77,0* (59,0-103,0)	96,0** (87,0-103,0)	89,5* ** (85,0-98,0)	80,0** (75,0-93,0)
α	76,0 (74,0-78,0)	76,0 (74,0-79,0)	76,0 (75,0-78,0)	72,0 (70,0-76,0)	72,0 (70,0-75,0)	73,0 (70,0-76,0)	70,5* ** (68,0-72,5)	75,5 (74,0-77,0)
MCF, мм	64,5 (60,0-69,0)	67,0 (63,0-71,0)	67,0 (65,0-69,0)	63,0 (61,0-65,0)	64,0 (62,0-68,0)	62,0 (60,0-63,3)	62,0 (57,5-63,5)	65,0 (64,0-67,0)
MCE, мм	179,5 (152,0-224,0)	203,0 (175,0-247,0)	187,0 (160,0-213,0)	180,0 (169,0-201,0)	157,0* (140,0-177,0)	187,0 (172,0-211,0)	203,0* (189,0-228,5)	230,0 (189,5-249,0)
INTEM								
CT, с	120,5 (111,0-131,0)	124,0 (109,0-142,0)	136,0* ** (127,0-145,0)	160,0 (140,5-175,0)	137,0* ** (124,0-146,0)	155,0** (145,0-167,0)	155,0* ** (144,5-167,5)	142,5** (130,5-152,0)
A(10), мм	54,5 (53,0-59,0)	56,0 (54,0-63,0)	54,0* (50,0-59,0)	56,0 (53,5-61,0)	56,0 (55,0-59,0)	54,0 (53,0-57,0)	58,5* ** (55,0-65,0)	62,0** (60,0-66,0)
CFT, с	57,5 (52,0-67,0)	58,0 (49,0-68,0)	82,0* ** (62,0-90,0)	59,0 (46,5-75,5)	66,0* ** (58,0-78,0)	78,0** (73,0-89,0)	87,5* ** (79,0-98,0)	76,0 (67,5-81,0)
α	77,0 (74,0-79,0)	78,0 (75,0-80,0)	75,0 (70,0-77,0)	77,0 (75,5-80,0)	77,0 (74,0-78,0)	75,0 (72,0-76,0)	77,5* (74,5-79,0)	78,0 (77,0-79,5)
MCF, мм	61,5 (59,0-67,0)	64,0 (62,0-69,0)	62,0** (58,0-66,0)	63,0* ** (61,0-67,0)	64,0* ** (60,0-66,0)	58,0** (56,0-62,0)	61,0 (57,5-62,5)	64,0 (60,5-67,0)
MCE, мм	177,0 (154,0-233,0)	194,0 (181,0-234,0)	163,0* ** (139,0-191,0)	172,0** (153,5-206,0)	178,0* ** (164,0-189,0)	179,0** (167,0-207,0)	180,0* ** (161,5-227,5)	187,5 (175,0-231,0)

ции уровень большинства показателей ROTEM-тестов в основной группе был значимо ниже, чем в контрольной. Исключением явился уровень CFT, при анализе которого наблюдалась обратная зависимость. На 1-е сут после операции на фоне гепаринопрофилактики наблюдается более разнонаправленная динамика: в основной группе отмечается значимое повышение уровней CT и CFT, со снижением значений α -угла и MCE ($p < 0,05$).

Полученные лабораторные данные коррелируют с клиническими результатами – при использовании комбинации ксенона и дексмететомидина наблюдалось более благоприятное течение послеоперационного периода, что выражалось в значимо меньшем количестве осложнений в основной группе – 5 (15,6%) случаев, тогда как в контрольной группе они возникли в 12 (38,7%) наблюдениях ($p < 0,05$).

По данным литературы, в результате применения ксенона, дексмететомидина, эпидуральной анальгезии, или ксенона в сочетании с эпидуральной анальгезией наблюдается снижение выраженности гуморальной и воспалительной реакции в ответ на

хирургический стресс [6, 7]. Совместное применение антагониста NMDA-рецепторов ксенона и альфа2-агониста дексмететомидина не только усиливает эффективность отдельных соединений посредством синергического механизма, но и уменьшает вероятность нежелательных побочных эффектов, которые могут возникнуть при применении каждого из этих агентов по отдельности [10]. Предложенный способ анестезии обеспечил стабильные показатели гемодинамики благодаря ксенону, который оказывает положительное инотропное действие и увеличивает сердечный выброс, а также обладает свойствами вазоконстриктора с повышением сосудистого сопротивления, как в малом, так и большом круге кровообращения [1, 3, 13].

Свертывание крови инициируется воздействием тромбоцитов на субэндотелиальные компоненты, активацией ТФ и плазменных факторов по внешнему пути [17]. Второй путь свертывания, известный как внутренний, не менее важен в образовании сгустка [15]. Отношения между внешними и внутренними путями во время опера-

ции изучены недостаточно, есть предположения о снижении продукции ТФ при ксеноновой анестезии [16], но в условиях выраженного воспалительного и иммунного ответа возникает дисбаланс гемостаза с развитием коагулопатий [12]. Это может привести к развитию послеоперационных осложнений, связанных с микротромбозами в сосудистом русле пищеварительного тракта, такими как послеоперационный панкреатит или недостаточность анастомозов [2].

Многие авторы отмечают, что значимость стандартных лабораторных тестов контроля гемостаза в операционном блоке ограничена [18]. Использование тромбоэластометрии позволило оценить глобальную функцию системы гемостаза в конкретный момент времени. В основной группе во время операции и после экстубации пациента, по данным тромбоэластометрии, функция гемостаза имела тенденцию к гиперкоагуляции в сравнении с показателями в контрольной группе, как по внешнему, так и по внутреннему пути активации. При использовании севофлюрана после экстубации пациента наблюдалась тенденция к гипоко-

агуляции в сравнении с дооперационными показателями по внешнему, и в обеих группах по внутреннему пути активации гемостаза. На основании полученных результатов можно сделать вывод о меньшем риске интраоперационного и раннего послеоперационного кровотечения при использовании ксенона и дексмететомидина. Увеличение максимальной гибкости сгустка, наблюдаемое в контрольной группе при использовании севофлюрана, достоверно свидетельствует о сверхпропорциональных силовых показателях сгустка, что в свою очередь может увеличивать риск тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, можно констатировать менее выраженное влияние предложенного метода анестезии на гемостаз во время операции, с сохранением резервных возможностей последнего, более низкий риск коагулопатии во время операции и тромбоэмболии в послеоперационном периоде. Благоприятное течение операционного периода при использовании комбинированной анестезии ксеноном и дексмететомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией обеспечивает снижение частоты послеоперационных осложнений. Предложенный способ анестезии с использованием ксенона и дексмететомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией соответствует концепции «упреждающей анестезии».

Выводы. Подход к выбору анестезиологического пособия, основанный на периоперационной защите, позволяет решить проблему операционного стресса путем воздействия на разные уровни дисбаланса гомеостаза. Комбинация ксенона и дексмететомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией в качестве анестезиологического пособия при радикальных операциях по поводу РЖ позволяет снизить уровень операционного стресса, что отра-

жается в физиологическом состоянии гемостаза и обеспечивает снижение тромбогеморрагических осложнений.

Литература

- Куликов А.Ю. Влияние анестезии ксеноном на гемодинамику: что нам известно к 2015 г. / А.Ю. Куликов, О.В. Кулешов, К.М. Лебединский // *Анестезиология и реаниматология*. – 2015. – Т. 60(6). – С. 71-74.
- Kulikov A.Yu. Effects of xenon anesthesia on hemodynamics: what do we know until 2015 / A.Yu. Kulikov, O.V. Kuleshov, K.M. Lebedinskiy // *Anesteziologiya i reanimatologiya*. – 2015. – Vol. 60(6). – P. 71-74.
- Самсонова Н.Н. Патогенез послеоперационных коагулопатий / Н.Н. Самсонова, Л.Г. Климович, Е.А. Рогальская // *Клинич. физиология кровообращения*. – 2014. – № 4. – С. 17-24.
- Samsonova N.N. The pathogenesis of post-operative coagulopathies / N.N. Samsonova, L.G. Klimovich, E.A. Rogalskaya // *Clinical Physiology of Circulation*. – 2014. – № 4. – С. 17-24.
- Стресс-ответ при комбинированной анестезии ксеноном и дексмететомидином при радикальных операциях по поводу рака желудка / В.В. Фальтин, С.В. Авдеев, С.Г. Афанасьев [и др.] // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. – 2018. – № 2. – С. 40-45.
- Stress response during combined anaesthesia xenon and dexmedetomidine in radical surgery for gastric cancer / V.V. Faltin, S.V. Avdeev, S.G. Afanasyev [et al.] // *Alexander Saltanov Intensive Care Herald*. – 2018. – № 2. – P. 40-45. doi: 10.21320/1818-474X-2018-2-40-45
- Стресс-ответ при радикальных операциях по поводу рака желудка / С.В. Авдеев, С.Г. Афанасьев, В.В. Фальтин [и др.] // *Сибирский онкологич. журнал*. – 2017. – Т. 16(6). – С. 25-30.
- Stress-response in radical surgery for gastric cancer / S.V. Avdeev, S.G. Afanasyev, V.V. Faltin [et al.] // *Siberian Journal of Oncology*. – 2017. – Vol. 16(6). – P. 25-30. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-25-30
- Bleeding complications in patients with coronary stents during non-cardiac surgery / P. Albaladejo, H. Charbonneau, C.M. Samama [et al.] // *Thromb. Res.* – 2014. – Vol. 15(2). – P. 268-272. doi: 10.1016/j.thromres.2014.05.015
- Bugada D. Continuous regional anesthesia: a review of perioperative outcome benefits / D. Bugada, D. Ghisi, E.R. Mariano // *Minerva Anesthesiol.* – 2017. – Vol. 83. – P. 1089-1100. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12077-8
- Comparing postoperative complications and inflammatory markers using total intravenous anesthesia versus volatile gas anesthesia for pancreatic cancer surgery / J.M. Soliz, I.C. Ifeanyi, M.H. Katz [et al.] // *Anesth. Pain Med.* – 2017. – Vol. 7(4). – e13879. doi: 10.5812/aapm.13879
- Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery / J.P. Desborough // *Br. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85(1). – P. 109-117. doi: 10.1093/bja/85.1.109
- Dobson G.P. Addressing the global burden of trauma in major surgery / G.P. Dobson // *Front Surg.* – 2015. – Vol. 2. P. 43-69. doi: 10.3389/fsurg.2015.00043
- Franks N.P. Molecular targets underlying general anesthesia / N.P. Franks // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 147(1). – P. 72-81. doi: 10.1038/sj.bjpa.0706441
- Gutierrez T. The systemic response to surgery / T. Gutierrez, R. Hornigold, A. Pearce // *Surgery (Oxford)*. – 2011. – Vol. 29(2). – P. 93-96. –DOI: 10.1016/j.mpsur.2010.11.010
- Interaction between the coagulation and complement system / U. Amara, D. Rittirsch, M. Flierl [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 632. – P. 71-79.
- Law L.S. Xenon Anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L.S. Law, E.A. Lo, T.J. Gan // *Anesth. Analg.* – 2016. – Vol. 122(3). – P. 678-97. doi: 10.1213/ANE.0000000000000914
- Moore F.D. The growth of surgical biology / F.D. Moore // *Ann. Surg.* – 1953. – Vol. 138. – P. 807-822. doi:10.1097/00000658-195311000-00023
- Pulmonary static inflation with 50% xenon attenuates decline in tissue factor in patients undergoing stanford type A acute aortic dissection repair / X. Pan, J. Lu, W. Cheng [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – Vol. 10(7). – P. 4368-4376. doi: 10.21037/jtd.2018.06.95
- Rao L.V. Regulation of tissue factor coagulant activity on cell surfaces / L.V. Rao, U.R. Pendurthi // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10(11). – P. 2242-53. doi: 10.1111/jth.12003
- Rao L.V. Tissue factor-factor VIIa signaling / L.V. Rao, U.R. Pendurthi // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25(1). – P. 47-56.
- Thromboelastometry as an alternative method for coagulation assessment in pediatric patients undergoing invasive procedures: a pilot study / M. Durila, J. Jonas, M. Durilova [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2019. – Vol. 29(3). – P. 298-301. doi: 10.1055/s-0038-1667111
- Vymazal T. Rotational thromboelastometry helps to reduce blood product consumption in critically ill patients during small surgical procedures at the intensive care unit - a retrospective clinical analysis and literature search / T. Vymazal, M. Astraverkhava, M. Durila // *Transfus. Med. Hemother.* – 2018. – Vol. 45(6). – P. 385-387. doi: 10.1159/000486453

А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий, О.Н. Колосова, А.В. Юркевич,
М.М. Винокуров, Д.В. Михальченко, А.Д. Семенов

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ЭТАПАХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРИЕМА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МОДИФИЦИРОВАННОГО СПОСОБА МАНДИБУЛЯРНОЙ АНЕСТЕЗИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.14

УДК616.31-085:612.821.1

Проведен сравнительный анализ динамики клинко-физиологических показателей обследованных пациентов при проведении обезболивания нижней челюсти с применением модифицированного способа мандибулярной анестезии на этапах стоматологического приема. Полученные данные характеризуют возможность применения в практической стоматологии разработанного способа мандибулярной анестезии, поскольку он не вызывает дополнительного психоэмоционального стрессирования.

Ключевые слова: нижняя челюсть, местная анестезия, нижний луночковый нерв, психоэмоциональное напряжение.

A comparative analysis of the dynamics of clinical and physiological parameters of the examined patients during the anesthesia of the lower jaw using a modified method of mandibular anesthesia at the stages of dental admission was carried out.

The obtained data characterize the possibility of mandibular anesthesia method in practical dentistry, as it does not cause any additional psychoemotional stress.

Keywords: mandible, local anesthesia, inferior dental nerve, psychoemotional stress.

Введение. Врачебная практика показывает, что у значительной части стоматологических больных имеется определенная психоэмоциональная установка на боль, которую они ощущают, даже не видя инструментов [7, 9, 33]. Между тем тревожность и страх появляются у пациентов лишь при одной только мысли о предстоящих врачебных манипуляциях с возможной болью [2, 3, 4, 16, 24]. Тем временем снижение болевой чувствительности на стоматологическом приеме осуществляется проведением местной анестезии [32]. Качество обезболивания зависит не только от индивидуально-личностных и анатомо-топогра-

фических особенностей челюстно-лицевой области пациента, но и от его психофизиологического состояния, а также способов и методов лечения, применяемых при оказании стоматологической помощи [1, 21, 22, 29, 30, 31]. В связи с этим чрезвычайно важна в стоматологической практике разработка модифицированных способов анестезии, которые позволят повысить эффективность и безопасность проводимой анестезии [10-15, 17-20, 25, 27, 28]. При этом проведение безболезненных лечебно-профилактических мероприятий будет оказывать позитивное действие на психоэмоциональное состояние пациентов [2, 6, 23, 31]. В связи с этим исследования, направленные на решение данных проблем, являются актуальными, имеют важное научное, теоретическое и практическое значение.

Целью исследования явилось проведение сравнительного анализа динамики клинко-физиологических показателей обследованных пациентов при проведении обезболивания нижней челюсти с применением модифицированного способа мандибулярной анестезии на этапах стоматологического приема.

Материалы и методы исследования. Исследование динамики психоэмоционального состояния пациентов на этапах стоматологического приема с использованием классического паль-

паторного способа мандибулярной анестезии и модифицированного способа мандибулярной анестезии Ушницкого-Чахова (заявка №2019140398 от 09.12.2019) проводилось у 148 чел., из них 107 составили основную группу (ОГ), а группу сравнения (ГС) – 41 чел. в возрасте от 18 до 50 лет. Для выполнения модифицированного способа мандибулярной анестезии вначале проводили измерение ширины ветви нижней челюсти с применением устройства Ушницкого-Чахова (патент №196101 от 17.02.2020) и, используя полученный показатель, по разработанной нами таблице устанавливали глубину погружения иглы (табл. 1).

Далее на устройстве Ушницкого-Чахова для проведения мандибулярной анестезии (патент №184398) устанавливали полученный показатель с помощью подвижного ограничителя глубины погружения иглы. После этого устройство размещали в полости рта пациентов в область глубокой вогнутости переднего края ветви нижней челюсти до достижения упора. При этом ручку устройства располагали вестибулярно от зубных рядов, отодвигая угол рта и щеку наружу на уровне межжюклизонной высоты при открытом рте. Затем карпульный шприц с анестетиком и иглой устанавливали параллельно устройству на уровне премоляров с противоположной стороны. Иглу размещали в плоскости, сформированной

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЧАХОВ Александр Александрович** – к.м.н., доцент, alex-alex41169@mail.ru, orcid.org/0000-0002-6371-0734, **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, incadim@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4044-3004, **ВИНОКУРОВ Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, mmv_mi@rambler.ru, **СЕМЕНОВ Александр Дмитриевич** – к.м.н., доцент, semenovs777@list.ru; **КОЛОСОВА Ольга Николаевна** – д.б.н., гл.н.с. Ин-та биол. проблем криолитозоны ФИЦ ЯНЦ СО РАН, kololgonik@gmail.com; **ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., декан факультета, зав. кафедрой ДВГМУ, г. Хабаровск, dokdent@mail.ru; **МИХАЛЬЧЕНКО Дмитрий Валерьевич** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой ВолГМУ МЗ РФ, г. Вологograd, karta007@rambler.ru.

Таблица 1

Таблица Ушницкого-Чахова для определения глубины погружения иглы с учетом ширины ветви нижней челюсти (мм)

Показатели наименьшей ширины ветви нижней челюсти на устройстве для определения ширины ветви нижней челюсти	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Глубина погружения иглы	15,3	15,9	16,5	17,1	17,7	18,3	18,9	19,5	20,1	20,6	21,2	21,8	22,4	23,0	23,6	24,2	24,8	25,4	26,0	26,5

между пластинками ограничителя, и доводили до борозды концевой обтекателя и далее продвигали в ткани до достижения кости, где вводили 0,3 мл анестетика для выключения язычного нерва. Затем шприц перемещали к фронтальным зубам и иглу продвигали кзади, не теряя контакта с костью до упора в предварительно установленный ограничитель, при котором игла достигала целевого пункта, и проводили аспирационную пробу с дальнейшим введением 1,5 мл анестетика. После проведения анестезии извлекали карпульный шприц из устройства, а затем и само устройство из полости рта. Анестезия наступала через 7 мин, при этом зона обезболивания соответствовала стандартной методике.

Для оценки психоэмоционального состояния использовали следующие методы: тест С. Spielberger (1989) для выявления уровня ситуативной и реактивной тревожности у пациентов на этапах оказываемой стоматологической помощи; определение эмоционально-болевого стресса на этапах оказания лечебно-профилактической помощи проводили по методу Г.Г. Гришанина (1998); определение уровня тревожности пациентов на этапах лечения с использованием визуально-аналоговой шкалы по методу С.А. Рабинович, О.Н. Московец, (2001); диагностика динамики функционального состояния регуляторных систем организма пациента на различных этапах проводилась путем комплексной оценки вариабельности сердечного ритма в течение 5 мин на аппаратно-программном комплексе «ВНС-Микро» компании Нейрософт (Иваново). Исследование проводилось на клинических базах стоматологической поликлиники ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», стоматологической клиники ООО «Евростом+» (Якутск). На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (протокол №43 от 15.10.2018 г.).

Статистическая обработка данных исследования проводилась по стандартным методам вариационной статистики с вычислением средней величины, среднеквадратической ошибки с помощью пакетов прикладных программ «Microsoft Excel» 2009 (Microsoft Corporation, 2000-2016). Полученные результаты были сгруппированы по совокупности одинаковых признаков. Корреляционный анализ клинического материала с определением коэффициента Пирсона (r) проводился с использованием среднестатистического пакета программ «SPSS», версия 22.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты оценки уровня тревожности пациентов с использованием визуально-аналоговой шкалы по методу С.А. Рабинович, О.Н. Московец (2001) свидетельствуют о том, что уровень тревожности (УТ) пациентов в обеих обследуемых группах до врачебного приема и во время выполнения анестезии не имеет статистически значимых различий. Во время проведения лечебных мероприятий УТ повышается у пациентов ГС больше, чем в ОГ, на 0,41 балла ($p < 0,05$). После врачебного приема в обеих группах наблюдается снижение УТ: у пациентов ОГ на 4,51 балла, а у пациентов ГС – 4,53 балла ($p > 0,05$). Различие показателей в группах на этапе лечения, возможно, связано с тем, что у пациентов ОГ наблюдался выраженный обезболивающий эффект, что, вероятно, обуславливает снижение УТ пациентов.

Поскольку именно тревожность относится к уровню индивидуальных свойств личности и понимается как ожидание неблагоприятного исхода в относительно нейтральных, не содержащих реальной угрозы ситуациях [5], было проведено исследование личностной (ЛТ) и ситуативной (СТ) тревожности. ЛТ характеризует устойчивые очаги возбуждения в коре больших полушарий и является устойчивой характеристикой человека, склонного негативно воспринимать достаточно большой круг ситуаций и реагировать на них повышением уровня

тревоги. СТ отражает состояние человека в текущий момент и отражает процессы возбуждения в КБП в ответ на конкретную ситуацию, повышенную возбудимость. Высокий уровень СТ может стать причиной нарушений внимания, точности выполнения сложных заданий, проявления негативных эмоций и т.д.

Полученные нами результаты исследования СТ и ЛТ свидетельствуют об отсутствии среди пациентов, пришедших на стоматологический прием, людей с низким уровнем тревожности. Средний уровень тревожности как личностной, так и ситуативной, выявленный у 68,4 и 78,9% пациентов соответственно, является наиболее оптимальным, направленным на мобилизацию компенсаторно-приспособительных систем организма для активации обменных процессов организма в ответ на воздействие стрессирующих факторов. Высокий уровень ЛТ имеют более трети пациентов (31,6%), и каждый пятый пациент имеет высокий уровень СТ (21,1%).

В конце врачебного приема уровень ЛТ в баллах у пациентов обеих групп несколько повышается, но статистически значимых различий между группами не обнаруживается. В то же время уровень СТ у пациентов ОГ снижается статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем у пациентов ГС. Полученные данные динамики уровня СТ в процессе врачебного приема свидетельствуют о том, что напряжение, беспокойство и нервозность во время врачебного приема у пациентов ОГ снижаются статистически значимо больше – на 1,03, чем в ГС ($p < 0,05$). Это объясняется тем, что в разработанных проводниковых способах обезболивания блокада производится с учетом индивидуальных анатомо-топографических особенностей нижней и верхней челюстей, которые соответственно повышают обезболивающий эффект.

При эмоциональном напряжении происходит увеличение энергозатрат организма и, как следствие, изменение обменных процессов. В случае

отрицательных эмоций эти процессы выражены более значительно, и чем выше эмоциональное напряжение, тем больше подключаются соответствующие психофизиологические механизмы, которые были нами изучены с помощью метода анализа вариабельности сердечного ритма.

При оценке статистических показателей вариабельности сердечного ритма пациентов на различных этапах врачебного приема следует отметить уменьшение величины SDNN у пациентов обеих групп. Уменьшение в процессе лечения величины SDNN, являющегося суммарным показателем вариабельности величин интервалов RR за весь рассматриваемый период, свидетельствует об активации влияния симпатической нервной системы на организм к концу лечения. Показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции (RMSSD) отражает активность автономного контура регуляции. Чем выше значение RMSSD, тем активнее звено парасимпатической регуляции. В норме значения этого показателя находятся в пределах 20-50 мс. К концу лечения у пациентов ОГ и ГС выявляется снижение парасимпатической регуляции, поскольку величина RMSSD снижается у пациентов ГС с 40,03 до 37,58 мс, у пациентов ОГ - с 40,16 до 37,69 мс.

В соответствии с литературными данными повышение $Mo > 900$ мс характерно для повышения активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ваготония), а увеличение $AMo > 50$ %, $ИН > 100$ у.е.,

$ИБР > 145$ у.е. – для симпатикотонии [8]. Полученные нами результаты характеризуют вегетативный баланс в процессе врачебного приема следующим образом (табл. 2).

Индекс напряжения регуляторных систем (ИН) характеризует активность механизмов симпатической регуляции, состояние центрального контура регуляции. У пациентов обеих групп отмечается к концу лечения статистически значимое повышение величины ИН ($p < 0,05$), что является свидетельством активации симпатической регуляции в результате внешнего стрессирующего воздействия. Поскольку при исследовании у пациентов к концу лечения выявляется уменьшение разброса длительностей кардиоинтервалов и увеличение количества однотипных по длительности интервалов (рост AMo с 40,73 до 42,96%), то можно говорить о том, что проводимые лечебные манипуляции несут психоземotionalную нагрузку в обеих группах пациентов, что является причиной усиления симпатической регуляции.

Анализ спектральных параметров вариабельности ритма сердца (BPC) показал снижение суммарной мощности спектра TP, $мс^2$ у пациентов обеих групп, что коррелирует ($r = 0,73$) со снижением уровня СТ в процессе врачебного приема. Более подробный анализ спектральных параметров BPC пациентов ОГ свидетельствует о том, что доля очень низкочастотной составляющей спектр всех волн (VLF) составляет более половины спектра всех волн – 53,35%. Необходимо отметить,

что высокий уровень тревожности у пациентов, пришедших за врачебной помощью на стоматологический прием, приводит к активации в организме экономически чрезвычайно затратного дублирующего центрального, нейрогуморального звена регуляции всеми обменными процессами, что может стать причиной снижения адаптационных ресурсов, дезадаптации и десинхронизации функций. Поэтому эффективная анестезия и безболезненное лечение таких пациентов приводит также и к нормализации функций организма. К концу врачебных манипуляций изменяется процентное соотношение влияния симпатической нервной системы (LF) и центральной нейрогуморальной регуляции (VLF) в сторону энергетически более выгодной межсистемной симпатической регуляции, что должно положительно сказаться на восстановлении функций организма после врачебных манипуляций.

Проведенный корреляционный анализ установил наличие взаимосвязи между уровнем тревоги и средней продолжительностью R-R интервалов (RRNN, мс) – коэффициент линейной корреляции по Пирсону составил 0,45. Также существует взаимосвязь между уровнем тревоги и частотой последовательных R-R интервалов с разностью более 50 мс (PNN50, %) ($r = 0,43$). Полученные результаты интерпретируются как средний уровень взаимосвязи между сравниваемыми параметрами. Данные корреляционного анализа свидетельствуют об изменениях функциональной деятельности вегетативной нервной системы на различных этапах стоматологического приема, проявляющихся статистически значимым снижением уровня тревожности при использовании разработанных способов проводниковой анестезии в челюстно-лицевой области.

Заклучение. Полученные нами психофизиологические параметры свидетельствуют о наличии тревожного состояния у обследованных лиц ОГ и ГС на стоматологическом приеме. При этом в основной группе к концу приема выявляется умеренная тревожность, а в группе сравнения – состояние между умеренной и высокой ситуативной тревожностью. Низкий УТ у пациентов ОГ на врачебном приеме с использованием разработанного способа мандибулярной анестезии Ушницкого-Чахова определяет возможность его применения в практической стоматологии, поскольку он не вызывает дополнительного психоземotionalного стрессирования.

Таблица 2

Геометрические показатели вариабельности сердечного ритма пациентов основной группы и группы сравнения в процессе врачебного приема ($M \pm SD$)

Показатель	Группа	До приема	После анестезии	После приема
Мо, мс	ОГ	666,67 $\pm$ 42,13	648,26 $\pm$ 43,17	663,46 $\pm$ 48,01
	ГС	667,34 $\pm$ 43,07	647,79 $\pm$ 42,05	662,86 $\pm$ 41,07
АМо, %	ОГ	41,12 $\pm$ 3,16	42,19 $\pm$ 3,51	43,39 $\pm$ 4,99
	ГС	40,73 $\pm$ 2,13	41,67 $\pm$ 2,56	42,96 $\pm$ 4,45
ВАР, с	ОГ	202,11 $\pm$ 19,13	198,10 $\pm$ 19,12	194,35 $\pm$ 21,11
	ГС	200,14 $\pm$ 18,11	193,10 $\pm$ 19,09	192,25 $\pm$ 20,12
ИБР, у.е.	ОГ	242,14 $\pm$ 19,21	258,21 $\pm$ 19,98	265,48 $\pm$ 18,65
	ГС	240,16 $\pm$ 17,24	257,23 $\pm$ 19,21	264,47 $\pm$ 18,28
ПАПР, у.е.	ОГ	63,13 $\pm$ 6,45	66,89 $\pm$ 6,12	67,02 $\pm$ 8,92
	ГС	62,56 $\pm$ 6,16	66,19 $\pm$ 5,17	66,19 $\pm$ 7,11
ИН, у.е.	ОГ	187,35 $\pm$ 27,11	205,13 $\pm$ 21,98	205,99 $\pm$ 23,12
	ГС	186,82 $\pm$ 26,13	206,29 $\pm$ 21,24	206,21 $\pm$ 18,23

Примечание. Мо (мода) – наиболее часто встречающееся в данном динамическом ряде значение кардиоинтервала; АМо (амплитуда моды) – число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды, в % к объему выборки; ВАР – вариационный размах; ИБР – индекс вегетативного равновесия; ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции.

Литература

1. Анатомо-топографическая характеристика вариабельности показателей угла ветви нижней челюсти / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий, И.С. Пинелис [и др.] // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. - 2018. - № 3. - С. 87-92.
Anatomical-topographic characteristic of variability of lower jaw branch angle indicators / A.A. Chakhov, I.D. Ushnitsky, I.S. Pinelis [et al.] // ENI Transbaikal Medical Bulletin. - 2018. - № 3. - P. 87-92.
2. Выбор анксиолитических препаратов на амбулаторном стоматологическом приеме / С.А. Рабинович, Е.В. Зорян, А.Х. Бобкова [и др.] // Образование, наука и практика в стоматологии по объединенной тематике «Обезболивание в стоматологии»: сб. тр. 6-й Всерос. науч.-практ. конф. / под ред. О.О. Янушевича, И.Ю. Лебеденко, С.А. Рабиновича. - СПб.: Человек, 2009. - С. 73-76.
Selection of anxiolytic drugs at outpatient dental consultation / S.A. Rabinovich, E.V. Zoryan, A.Kh. Bobkova [et al.] // Education, science and practice in dentistry on the combined topic «Pain Management in dentistry». sat. Tr. 6-th vseros. scientific-pract. conf. / ed. O.O. Yanushevich, I.Yu. Lebedenko, S.A. Rabinovich. - Spb.: Chelovek, 2009. - С. 73-76.
3. Выбор местного обезболивания у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной стоматологической практике / Е.Н. Анисимова, И.В. Орехова, С.Т. Сохов [и др.] // Стоматология. - 2016. - Т. 95, № 1. - С. 31-34.
Choice of local pain relief in patients with arterial hypertension in outpatient dental practice / E.N. Anishimova, I.V. Orekhova, S.T. Sokhov [et al.] // Dentistry. - 2016. - V. 95, № 1. - P. 31-34. DOI: 10.17116/stomat201695131-34
4. Гажва С.И. Психозомональный статус пациентов до и после стоматологического вмешательства / С.И. Гажва, Т.Б. Степанян, Т.П. Горячева // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 4. - С. 296.
Gazhva S.I. Psychoemotional status of patients before and after dental intervention / S.I. Gazhva, T.B. Stepanyan, T.P. Goryacheva // Modern problems of science and education. - 2014. - № 4. - P. 296.
5. Кисловская В.Р. Зависимость между социометрическим статусом и симптомом тревожности ожиданий в социальном общении в возрастном плане: дисс. ... канд. мед. наук : 21.9.67 / В.Р. Кисловская - М., 1971. - 194 с.
Kislovskaya V.R. The relationship between sociometric status and symptom of anxiety expectations in social communication in age terms: PhD diss. ...: 21.9.67. V.R. Kislovskaya - M., 1971. - 94 p.
6. Клиническая характеристика способов блокады нижнего луночкового нерва / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов, М.М. Винокуров [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2019. - Т. 68, № 4. - С. 103-105.
Clinical methods characteristic of the inferior dental nerve blockade / I.D. Ushnitsky, A.A. Chakhov, M.M. Vinokurov [et al.] // Yakut medical journal. - 2019. - V. 68, № 4. - P. 103-105. DOI 10.25789/YMJ.2019.68.29
7. Рабинович С.А. Применение безыгольного шприца нового поколения в стоматологической практике / С.А. Рабинович, В.И. Стош, Е.Р. Ремарк. - М.: АНМИ, 2002. - 23 с.
Rabinovich S.A. Use of a new generation needle-free syringe in dental practice / S.A. Rabinovich, V.I. Stosh, E.R. Remark. - M.: ANMI, 2002. - 23 p.
8. Смирнов В.М. Физиология человека: учебник / В.М. Смирнов. - М.: «Медицина», 2002. - 608 с.
Smirnov V.M. Human physiology: textbook / V.M. Smirnov. - M.: Medicine, 2002. - 608 p.
9. Сокольская О.Ю. Изменение психоэмоционального состояния детей в процессе диспансерного наблюдения у детского стоматолога / О.Ю. Сокольская // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2014. - Т. 49, № 2. - С. 27-31.
Sokolskaya O.Yu. Change of psychoemotional state of children in the course of dispensary observation at children's dentist / O.Yu. Sokolskaya // Pediatric dentistry and prevention. - 2014. - V. 49. - № 2. - P. 27-31.
10. Ушницкий И.Д., Чахов А.А. Способ мандибулярной анестезии Ушницкого-Чахова: патент РФ № 2019140398, 22.07.2020.
Ushnitsky I.D., Chakhov A.A. Ushnitsky-Chakhov's method of mandibular anesthesia: patent RF № 2019140398, 22.07.2020.
11. Ушницкий И.Д., Чахов А.А. Способ мандибулярной анестезии Ушницкого-Чахова по методу Гов-Гейтса: патент РФ № 2695895, 29.07.2019.
Ushnitsky I.D., Chakhov A.A. Ushnitsky-Chakhov's method of mandibular anesthesia by Gow-Gates's method: patent RF № 2695895, 29.07.2019.
12. Ушницкий И.Д., Чахов А.А. Способ мандибулярной анестезии Ушницкого-Чахова, учитывающий угол ветви нижней челюсти: патент РФ № 2695896, 29.07.2019.
Ushnitsky I.D., Chakhov A.A. Ushnitsky-Chakhov's method of mandibular anesthesia, taking into account the angle of the branch of the lower jaw: patent RF № 2695896, 29.07.2019.
13. Ушницкий И.Д., Чахов А.А. Способ ментальной анестезии для блокады подбородочного и резцовый ветви нижнего луночкового нерва: патент РФ № 2699736, 09.09.2019.
Ushnitsky I.D., Chakhov A.A. Methods of mental anesthesia for blockade of mental region and incisal branch of the inferior dental nerve: patent RF № 2699736, 09.09.2019.
14. Ушницкий И.Д., Чахов А.А. Способ определения целевого пункта при мандибулярной анестезии: патент РФ № 2682457, 19.03.2019.
Ushnitsky I.D., Chakhov A.A. Method of determination of target point in mandibular anesthesia: patent RF № 2682457, 19.03.2019.
15. Ушницкий И.Д., Чахов А.А. Способ определения ширины ветви нижней челюсти: патент РФ № 2727579, 22.07.2020.
Ushnitsky I.D., Chakhov A.A. Method of determination of the lower jaw branch width: patent RF № 2727579, 22.07.2020.
16. Стош В.И. Руководство по анестезиологии и оказанию неотложной помощи в стоматологии / В.И. Стош, С.А. Рабинович, Е.В. Зорян. - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 288 с.
Stosh V.I. Manual on anesthesiology and emergency care in dentistry / V.I. Stosh, S.A. Rabinovich, E.V. Zoryan. - M.: MEDpress-inform, 2002. - 288 p.
17. Чахов А.А., Ушницкий И.Д. Устройство Ушницкого-Чахова для измерения ширины ветви нижней челюсти: патент РФ № 196101, 17.02.2020.
Chakhov A.A., Ushnitsky I.D. Ushnitsky-Chakhov's device for measuring the width of the lower jaw branch: patent RF № 196101, 17.02.2020.
18. Чахов А.А., Ушницкий И.Д. Устройство Ушницкого-Чахова для проведения мандибулярной анестезии: патент РФ № 184398, 24.10.2018.
Chakhov A.A., Ushnitsky I.D. Ushnitsky-Chakhov's device for mandibular anesthesia: patent RF № 184398, 24.10.2018.
19. Чахов А.А., Ушницкий И.Д. Устройство Ушницкого-Чахова для проведения мандибулярной анестезии по методу Гов-Гейтса: патент РФ № 189949, 29.12.2018.
Chakhov A.A., Ushnitsky I.D. Ushnitsky-Chakhov's device for mandibular anesthesia according to Gow-Gates method: patent RF № 189949, 29.12.2018.
20. Чахов А.А., Ушницкий И.Д. Устройство Ушницкого-Чахова для проведения ментальной анестезии по методу С. Маламед: патент РФ № 189950, 26.02.2019.
Chakhov A.A., Ushnitsky I.D. Ushnitsky-Chakhov's device for mental anesthesia according to S. Malamed's method: patent RF № 189950, 26.02.2019.
21. Ушницкий И.Д. Дистресс пациентов на этапах оказания стоматологической амбулаторно-поликлинической помощи / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сб. науч. ст. межрег. науч.-практ. конф., посв. 10-летию Ассоциации стоматологов г. Якутска Республики Саха (Якутия) и 50-летию высшего медицинского образования в Республике Саха (Якутия). - Якутск, 2007. - С. 54-57.
Ushnitsky I.D. Distress of patients at the stages of dental outpatient and polyclinic care / I.D. Ushnitsky, A.A. Chakhov // Actual problems and prospects of development of dentistry in the North: collection of scientific articles interreg. scientific and practical conf., dedicated to the 10th anniversary of the Association of dentists in Yakutsk of the Republic of Sakha (Yakutia) and the 50th anniversary of higher medical education in the Republic of Sakha (Yakutia). - Yakutsk, 2007. - P. 54-57.
22. Ушницкий И.Д. Проводниковая анестезия по Гов-Гейтсу с применением вспомогательного устройства / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов // Актуальные проблемы ортопедической стоматологии и ортодонтии: материалы I региональной научно-практической конференции врачей стоматологов Федерального Сибирского округа / Под ред. проф. Ю.Л. Писарева, доц., И.И. Бородулиной - Чита, 2011. - С. 144-146.
Ushnitsky I.D. Gow-Gates Conduction anesthesia with the auxiliary device / I.D. Ushnitsky, A.A. Chakhov // Actual problems of orthopedic dentistry and orthodontics: materials of the I regional scientific and practical conference of dentists of the Federal Siberian district / Edited by professor Yu.L. Pisarevsky, I.I. Borodulina. - Chita, 2011. - P. 144-146.
23. Ушницкий И.Д. Современная концепция патофизиологических механизмов болевого синдрома, психоэмоционального напряжения и их профилактика на стоматологическом приеме / И.Д. Ушницкий, А.А. Чахов, М.М. Винокуров // Стоматология. - 2018. - Т. 97, № 6. - С. 67-71.
Ushnitsky I.D. Modern concept of pathophysiological mechanisms of pain syndrome, psychoemotional tension and their prevention at dentist's / I.D. Ushnitsky, A.A. Chakhov, M.M. Vinokurov // Dentistry. - 2018. - V. 97. - № 6. - P. 67-71. DOI: 10.17116/stomat20189706167
24. Чахов А.А. Эмоциональный статус и эффективность проводниковой анестезии на нижней челюсти у пациентов на амбулаторно-поликлиническом стоматологическом приеме / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий, О.Н. Колосова // Сиб. мед. журн. Приложение к № 2. - 2007. - Т. 22. - С. 100-102.
Chakhov A.A. Emotional status and effective-

ness of conductor anesthesia on the lower jaw in patients at outpatient and polyclinic dental consultation / A.A.Chakhov, I.D.Ushnitsky, O.N.Kolosova // Siberian medical journal. Appendix to № 2. - 2007. - №22. - P.100-102.

25. Чахов А.А. Клинико-физиологическое обоснование эффективности обезболивания нижнелуночкового нерва по Гоу-Гейтсу с использованием вспомогательного устройства / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий // Якутский мед. журн. - 2009. - Т.27, № 3. - С.17-19.

Chakhov A.A. Clinical-physiological justification of the effectiveness of Gow Gates's anesthesia of the inferior dental nerve using an auxiliary device / A.A.Chakhov, I.D.Ushnitsky // Yakut medical journal. - 2009. - V.27, №3. - P.17-19.

26. Чахов А.А. Модифицированный способ блокады нижнего луночкового нерва / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий // Якутский мед. журн. - 2009. - Т.28, № 4. - С.114-116.

Chakhov A.A. Modified method of inferior dental nerve blockade / A.A. Chakhov, I.D. Ushnitsky // Yakut medical journal. - Yakutsk, 2009. - V.28. - №4. - P.114-116.

27. Чахов А.А. Роль и значение анатомо-топографических особенностей нижней челюсти при проведении мандибулярной анестезии

/ А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий // Якутский мед. журн. - 2017. - Т.59, № 3. - С.116-118.

Chakhov A.A. Role and significance of anatomical and topographic lower jaw features during mandibular anesthesia / A.A. Chakhov, I.D. Ushnitsky // Yakut medical journal. - 2017. - V.59, №3. - P.116-118.

28. Чахов А.А. Клиническая характеристика факторов и средств, влияющих на эффективность и безопасности местной анестезии в стоматологии / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий // Стоматология. - 2018. - № 4. - С.77-81.

Chakhov A.A. Clinical characterization of factors and agents affecting the effectiveness and safety of local anaesthesia in dentistry / A.A. Chakhov, I.D. Ushnitsky // Dentistry. - 2018. - №4. - P.77-81.

29. Чахов А.А. Модифицированный способ ментальной анестезии по методу Маламед / А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий // Эндодонтия Today. - 2019. - Т.17, № 4. - С.12-15.

Chakhov A.A. Modified method of mental anesthesia by Malamed's method / A.A. Chakhov, I.D. Ushnitsky, L.O. Isakov // Endodontics Today. - 2019. - V.17, №4. - P.12-15. DOI:10.36377/1683-2981-2019-17-4-12-15.

30. Характеристика клинической значимо-

сти угла ветви нижней челюсти в блокаде нижнего луночкового нерва / Р.Б. Сидоров, Г.Я. Куприянов, А.А. Чахов [и др.] // Бюллетень СГМУ. - 2018. - Т.40, № 1. - С.53-54.

Characteristic of clinical significance of the branch angle of the lower jaw in the inferior dental nerve blockade / R.B. Sidorov, G.J. Kupriyanov, A.A. Chakhov [et al.] // Bulletin of the SSMU. - 2018. - V.40, №1. - P.53-54.

31. Brignardello-Petersen R. Uncertainty about the relative effects of upright versus supine positions for inferior alveolar nerve block / R.Brignardello-Petersen // J. Am. Dent. Assoc. - 2018. - V.149, №5. - P.83-84. DOI: 10.1016/j.adaj.2017.12.027

32. Different anesthetics on the efficacy of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis / J.K.Nogueira da Costa, L.M.Wambier, B.M.Maran [et al.] // J. Am. Dent. Assoc. - 2020. - V.151, №2. - P.87-97. DOI: 10.1016/j.adaj.2019.09.002

33. Effect of premedication to provide analgesia as a supplement to inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis / D.Lapidus, J.Goldberg, H.Edward [et al.] // J. Am. Dent. Assoc. - 2016. - V.147, №6. - P.427-437. DOI: 10.1016/j.adaj.2016.01.006

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

С.А. Евсеева, Н.М. Гоголев, В.А. Сотников, Т.Е. Бурцева, Е.А. Борисова, М.П. Слободчикова

РОЛЬ САНИТАРНОЙ АВИАЦИИ В ОКАЗАНИИ СКОРОЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.15

УДК 614.2

В статье представлен анализ работы санитарной авиации по оказанию скорой специализированной (санитарно-авиационной) медицинской помощи и медицинской эвакуации населения в Республике Саха (Якутия), по данным Республиканского центра медицины катастроф МЗ РС (Я) за 2017-2019 гг. Анализ проведен с учетом районирования территории республики. По данным анализа отчетливо показана потребность арктической группы районов в оказании скорой специализированной (санитарно-авиационной) медицинской помощи и медицинской эвакуации беременных и пациентов с травмами, юго-западной и заречной групп районов – в эвакуации пациентов с сосудистыми катастрофами.

Ключевые слова: санитарная авиация, Якутия, Крайний Север, Арктика.

The article presents the analysis of work of air ambulance on emergency specialized (sanitary aviation) medical aid and evacuation of the population in the Republic of Sakha (Yakutia) according to the national Center for disaster medicine MOH RS (Ya) for 2017, 2019. The analysis was carried out taking into account the zoning of the territory of the Republic. According to the analysis, the demand for the arctic group of districts in providing emergency specialized (sanitary – aviation) medical care and medical evacuation of pregnant women and patients with injuries, the South-Western and Zarechnaya group of districts – in the evacuation of patients with vascular accidents is clearly shown.

Keywords: air ambulance, Yakutia, Far North, Arctic.

ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru; **ГОГОЛЕВ Николай Михайлович** – к.м.н., директор МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, gogrcsemp@mail.ru; **СОТНИКОВ Владимир Андреевич** – гл. врач Республ. центра медицины катастроф МЗ РС(Я); **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. лаб. ЯНЦ КМП, boutsevat@yandex.ru; **БОРИСОВА Елена Афраимовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, bolenaff@yandex.ru; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – преподаватель СПбГПМУ.

Введение. Настоящее исследование проведено в Республике Саха (Якутия), в одном из девяти субъектов Дальневосточного федерального округа РФ, который занимает самую большую территорию в РФ и относится к территориям Крайнего Севера страны с очень низкой плотностью населения. Республика расположена в северо-восточной части Евразийского матери-

ка, общая площадь континентальной и островной (острова Ляховские, Анжу и Де-Лонга, входящие в состав Новосибирских островов Северного Ледовитого океана) территории Якутии составляет 3,1 млн. км². Свыше 40% территории находится за Полярным кругом.

Территория Якутии находится в пределах трех часовых поясов, их разли-

ца с московским временем составляет +6, +7, +8 ч. До настоящего времени Якутия является одним из самых изолированных и труднодоступных регионов мира в транспортном отношении: 90% территории не имеет круглогодичного транспортного сообщения. Сообщение в основном воздушное, автомобильное и водное (сезонное).

Республика характеризуется особыми климатогеографическими условиями, связанными с периодами ледостава и ледохода, частой сменой воздушных масс, поступающих из Арктики, крайне неустойчивой погодой, а также отсутствием развитой сети автомобильных дорог, наличием большого числа водных преград, функционированием территориально удаленных структурных подразделений медицинских организаций в сельской местности и на островных территориях. По состоянию на 01.01.2019 г. доля автомобильных дорог общего пользования регионального или межмуниципального значения, отвечающих нормативным требованиям, в Республике Саха (Якутия) составляла 22,6%, в Дальневосточном федеральном округе - 47,0, в целом в Российской Федерации - 43,1%. Ряд населенных пунктов республики имеет только воздушное или сезонное водное сообщение. В связи с этим роль Республиканского центра медицины катастроф МЗ РС (Я) становится одной из ключевых в скорой специализированной (санитарно-авиационной) медицинской помощи и медицинской эвакуации.

Цель: изучение частоты и причин использования санитарной авиации по оказанию скорой специализированной (санитарно-авиационной) медицинской помощи и медицинской эвакуации населения в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. В статье представлен анализ работы санитарной авиации по оказанию скорой специализированной (санитарно-авиационной) медицинской помощи и медицинской эвакуации населения Республики Саха (Якутия) с учетом районирования территории республики, по данным Республиканского центра медицины катастроф МЗ РС (Я) (РЦМК МЗ РС (Я)) за 2014-2019 гг.

Результаты и обсуждение. Экстренная консультативная медицинская помощь и медицинская эвакуация населения РС (Я) оказывается центральной станцией санитарной авиации (г. Якутск), филиалами санитарной авиации и с мест базирования воздушных судов. Филиалы санитарной авиации

расположены на базе центральных районных больниц: в г. Среднеколымск Среднеколымского района, пгт Батагай Верхоянского района, в г. Нюрба Нюрбинского района, в г. Мирный Мирнинского района, в г. Нерюнгри Нерюнгринского района, п. Тикси Булунского района.

Во исполнение Программы «Развитие скорой специализированной медицинской помощи в экстренной форме гражданам, проживающим в труднодоступных районах Республики Саха (Якутия), с применением воздушных судов на 2017-2019 годы», утвержденной Постановлением Правительства Республики Саха (Якутия) от 14 февраля 2017 г. № 43, в республику в 2017-2018 гг. поступили 5 вертолетов Ми-8 МТВ, оснащенных современным медицинским модулем. Данные вертолеты базируются в филиалах Республиканского центра медицины катастроф МЗ РС (Я): в г. Среднеколымск, пгт Батагай, г. Нюрба и п. Маган (Якутск), обеспечивая своевременное оказание экстренной медицинской помощи гражданам, проживающим в труднодоступных районах Якутии. В вертолетах Ми-8 МТВ есть всё необходимое медицинское оборудование для оказания специализированной медицинской помощи пациенту уже в полете: это реанимационный модуль, включающий в себя аппарат ИВЛ, дефибриллятор, монитор, инфузоматы, кислородную поддержку, консоль с подводкой медицинских газов и электричества, аппарат ЭКГ.

Как показано в табл. 1, наибольшее количество вылетов за 2017-2019 гг. совершалось с центральной станции санитарной авиации (2017 г. - 516 вылетов, 2018 г. - 602, 2019 г. - 675), из

Нюрбинского филиала (2017 г. - 137 вылетов, 2018 г. - 122, 2019 г. - 150), Среднеколымского филиала (2017 г. - 75 вылетов, 2018 г. - 109, 2019 г. - 100), филиала п. Тикси (2017 г. - 89 вылетов, 2018 г. - 86, 2019 г. - 71).

Для анализа деятельности санитарной авиации по оказанию скорой специализированной (санитарно-авиационной) медицинской помощи и медицинской эвакуации населения Республики Саха (Якутия) проведено районирование республики на следующие группы районов: арктическая, северная, юго-западная, заречная, виллюйская, центральная.

Как показано в табл. 2, наиболее часто вызовы поступали и были обслужены из арктических районов. Половина пациентов в этих случаях эвакуирована внутри района и около 30% - в г. Якутск. Это объясняется отсутствием возможности оказания экстренной специализированной медицинской помощи на местах и особенностями транспортной схемы. Исторически сложилось так, что специализированная медицинская помощь централизована в г. Якутске и пациентов эвакуируют в г. Якутск. Около 20% пациентов (651) составили дети (132), причем дети до 1 года - 15% (23).

В северной группе районов преобладают случаи эвакуации больных в г. Якутск: в 2016 г. - 73,9%, 2017 г. - 79,8, 2018 г. - 85,2, в 2019 г. - 85,2%, в связи с отсутствием межрайонных первичных сосудистых отделений и травматологических центров II уровня, недостаточным обеспечением специалистами узкого профиля (по объективным причинам).

Пациенты юго-западной, заречной и виллюйской групп районов чаще эва-

Таблица 1

Показатели деятельности филиалов санитарной авиации РЦМК МЗ РС (Я) за 2017-2019 гг.

Санитарная авиация	2017		2018		2019	
	кол-во вылетов	кол-во больных	кол-во вылетов	кол-во больных	кол-во вылетов	кол-во больных
Центральная станция	516	933	602	1084	675	1469
Филиалы						
Нюрба	137	126	122	175	150	215
Батагай	115	144	71	163	84	131
Среднеколымск	75	212	109	176	100	167
Мирный	86	176	78	104	25	32
Чульман	36	48	13	15	17	17
Тикси	89	110	86	109	71	111
Итого вылетов из мест базирования	1054		1081		1122	
Вылетов из прочих мест базирования	121		42		12	

Таблица 2

**Показатели деятельности филиалов санитарной авиации
РЦМК МЗ РС (Я) в группах районов**

Группа районов	Поступило вызовов	Обслужено вызовов	Вызов специалиста	Эвакуация внутрирайонная	Эвакуация межрайонная	Эвакуация в г. Якутск
Арктическая	478	453	8	262	31	152
Северная	150	135	0	19	1	115
Юго-западная	410	396	11	82	14	289
Заречная	284	271	13	16	37	205
Вилуйская	272	269	8	50	57	154
Центральная	46	41	7	11	0	23
Итого	1640	1566	47	440	140	938

Таблица 3

**Динамика численности
пациентов, эвакуированных с
болезнями системы кровообращения,
2017-2019 гг.**

Группа районов	2017	2018	2019
Арктическая	145	127	152
Северная	46	71	85
Юго-западная	147	136	331
Заречная	133	227	166
Вилуйская	122	120	204
Центральная	19	16	12
Итого	611	697	950

Таблица 4

**Динамика численности пациентов, эвакуированных с острым коронарным
синдромом и острым нарушением мозгового кровообращения, 2018-2019 гг.**

Группа районов	Число пациентов с острым коронарным синдромом		Число пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения	
	2018	2019	2018	2019
Арктическая	26	42	74	66
Северная	21	33	32	32
Юго-западная	137	193	64	59
Заречная	30	39	76	101
Вилуйская	48	64	78	93
Центральная	2	7	12	4
Итого	264	378	336	355

куируются в г. Якутск, что составило в 2019 г. 69,2% от общего числа выполненных санитарных заданий в указанных группах районов (по данным анализа, в период 2016-2018 гг. средний показатель составил 69,8%), для получения специализированной, в том числе высокотехнологической медицинской помощи в условиях медицинских организаций III уровня. Данная ситуация объясняется большей численностью населения, наличием отделений II уровня оказания медицинской помощи.

Эти данные еще раз подтверждают востребованность и обоснованность развития РЦМК МЗ РС (Я) для оказания скорой специализированной (санитарно-авиационной) медицинской помощи и медицинской эвакуации населения республики.

В структуре вызова санитарной авиации первое место занимают болезни системы кровообращения, второе – травмы и отравления, третье – эвакуация беременных [3,5].

Рост числа больных с патологией сердечно-сосудистой системы за 2017-2019 гг. отмечается во всех группах районов, наибольший – в юго-западной группе – 193 (51%), вилуйской – 64 (17%) и арктической группе – 42 больных (11%). Как показано в табл. 3, по итогам 2019 г. наибольшее число пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы эвакуировано в специализированные медицинские учреждения III уровня из вилуйской, юго-западной и арктической групп районов. По итогам 2019 г., всего оказана помощь 378 больным с острым коронарным синдромом (ОКС), что на 30,1% выше, чем в 2018 г. Из 378 больных с ОКС лица трудоспособного возраста составили 195 чел., из них мужчин 165.

За 2019 г. оказана помощь 355 паци-

ентам с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), что на 5,3% выше, чем в 2018 г. Из 355 больных с ОНМК лица трудоспособного возраста составили 145 чел., из них мужчин 100. Наибольшее количество больных обслужено в заречной группе – 101 (28%), вилуйской – 93 (26%), арктической группе – 66 (18,5%) (табл. 4).

Наибольшее количество пациентов с травмами обслужено в арктической группе – 145 (2017 г. – 12, 2018 г. – 109), юго-западной – 93 (2017 г. – 101, 2018 г. – 61) и вилуйской – 67 (2017 г. – 100, 2018 г. – 82) группах (табл. 5).

Наибольшее количество вызовов в связи с патологией беременных поступило из арктической группы – 132 женщины (2017 г. – 172, 2018 г. – 132), юго-западной – 81 (2017 г. – 42, 2018 г. – 54), заречной группы – 61 (2017 г. – 55, 2018 г. – 59) (табл. 6).

Выводы. Повышение в динамике количества вызовов санитарной авиации, а также масштабы территории, незначительное развитие транспортной обеспеченности, природно-климатические условия подтверждают востребованность и обоснованность развития региональных центров медицины катастроф и санитарной ави-

Таблица 5

**Динамика численности пациентов,
эвакуированных с травмами,
2017-2019 гг.**

Группа районов	2017	2018	2019
Арктическая группа	126	109	145
Северная группа	46	34	39
Вилуйская группа	100	82	67
Юго-западная группа	101	61	93
Заречная группа	57	70	58
Центральная группа	20	14	14
Итого	450	370	416

Таблица 6

**Динамика численности беременных,
эвакуированных с патологией,
2017-2019 гг.**

Группа районов	2017	2018	2019
Арктическая группа	170	132	132
Северная группа	42	43	38
Вилуйская группа	49	50	50
Юго-западная группа	42	54	81
Заречная группа	55	59	61
Центральная группа	4	3	0
Итого	362	341	362

ации для оказания скорой специализированной (санитарно-авиационной) медицинской помощи и медицинской эвакуации населения. В ходе анализа определена структура вызовов, схожая с таковой в других регионах РФ, имеющих отдаленные и труднодоступные населенные пункты [1,3,5]. За анализируемый период существенно повысилось число вызовов для пациентов с сердечно-сосудистой патологией, не снизилась доля вызовов пациентов с травмами, а также остается достаточно высокой доля вызовов для оказания медицинской помощи беременным. Лидером по количеству вызовов по поводу травм и эвакуации беременных является арктическая группа районов, по поводу сосудистых катастроф – юго-западная и заречная группы районов. Доступность неотложной и специализированной медицинской помощи населению в регионах с низкой плотностью населения может быть своевременна только при использовании санитарной авиации и службы медицины катастроф [2,4,5].

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

Литература

1. Басавина Т.Д. Служба санитарной авиации Архангельской области - флагман современной медицины / Т.Д. Басавина, Я.Ю. Фалевич // Бюлл. Северного гос. медицин. уни-та. - 2019. - № 1 (42). - С. 234-235.
2. Басавина Т. Д. Service of sanitary aviation of the Arkhangelsk region-the flagship of modern medicine / T. D. Basavina, Y. Y. Falevich // Bulletin of the Northern state medical University. - 2019. - № 1 (42). - P. 234-235.
3. Зосимова О.С. Основные проблемы безопасной эвакуации из учреждений охраны материнства и детства / О.С. Зосимова // Естественные и технич. науки. - 2018. - №8. - С. 204-207.
4. Zosimova O. S. the Main problems of safe evacuation from maternity and child protection institutions / O.S. Zosimova // Natural and technical Sciences. - 2018. - № 8. - P. 204-207.

3. Курнявка П.А. Роль санитарной авиации в оказании экстренной медицинской помощи и проведении медицинской эвакуации в Хабаровском крае / П.А. Курнявка, А.В. Суханов, А.А. Катиц // Медицина катастроф. - 2017. - № 2 (98). - С. 58-62.

Kurnyavka P. A. the Role of air ambulance in emergency medical care and medical evacuation in the Khabarovsk territory/ P. A. Kurnyavka, A.V. Sukhanov, A. A. Katik//Disaster medicine. - 2017.- № 2 (98). - P. 58-62.

4. Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при неотложных состояниях / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокрыничкая [и др.] //Проблемы репродукции. - 2018. - Т. 24, №6. - С.268-276.

Organization of medical evacuation of pregnant women, women in labor and maternity hospitals in emergency conditions/ L. V. Adamyan, N. V. Artyumuk, T. E. Belokrinitskaya [et al.]. //Problems of reproduction. 2018. - № 6. - Volume 24. - P. 268-276.

5. Пути развития системы экстренной консультативной медицинской помощи и медицинской эвакуации (санитарной авиации) в Российской Федерации / А.Н. Гулин, С.Ф. Гончаров, О.А. Гармаш [и др.] // Медицина катастроф. - 2012. - № 3 (79). - С. 41-44.

Ways to develop the system of emergency Advisory medical care and medical evacuation (air ambulance) in the Russian Federation/A. N. Gulin, S. F. Goncharov, O. A. Garmash [et al.] // Medicine of catastrophes. - 2012.- № 3 (79). - P. 41-44.

Б.О. Щеглов, И.В. Галкина, А.О. Лембиков, Е.М. Щелканов, И.А. Баранчугов, С.Н. Щеглова, М.Ю. Щелканов

РИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКИЕ СИМУЛЯТОРЫ НА ОСНОВЕ 3D-ПЕЧАТИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.16

УДК 004:614.23:611.2

ЩЕГЛОВ Богдан Олегович – руковод. студ. объедин. «3D-моделирование в биомедицине» Центра проектной деятельности Дальневосточ. федеральн. ун-та, b.shcheglov@mail.ru; **ГАЛКИНА Ирина Вячеславовна** – к.м.н., в.н.с. Междунар. науч.-образоват. Центра биологич. безопасности (МНОЦББ) ДВФУ; **ЛЕМБИКОВ Алексей Олегович** – член студ. объедин. «3D-моделирование в биомедицине» ЦПД ДВФУ; **ЩЕЛКАНОВ Егор Михайлович** – студент Физтех-школы биологич. и медицин. физики Московского физико-технич. ин-та (Долгопрудный); **БАРАНЧУГОВ Илья Александрович** – аспирант Инженерной школы ДВФУ; **ЩЕГЛОВА Светлана Николаевна** – к.пед.н., зав. кафедрой Северо-Восточ. гос. ун-та; **ЩЕЛКАНОВ Михаил Юрьевич** – д.б.н., руковод. МНОЦББ ДВФУ, зав. лаб. ФНЦ биоразнообразия ДВО РАН, в.н.с. ННЦ морской биологии ДВО РАН.

В статье рассматриваются преимущества и недостатки использования существующих различных риноларингологических симуляторов для обучения специалистов. Указываются положительные технологические и учебно-методические стороны создания персонализированных цифровых манекенов на основе медицинских томографических снимков, обработанных с помощью программного обеспечения Slicer 3D. Авторами, исходя из предложенной методологии, были созданы цифровой и физический макеты с использованием 3D-печати, которые предлагается внедрить в качестве образовательного инструмента. Дополнительное нанесение красителей на различные отделы риноларингосимулятора позволяют отрабатывать навыки отбора глубоких мазков без контаминации отделяемого слизистых соседних отделов, что необходимо для развития микробиологических методов исследований.

Ключевые слова: обучение в медицине, симуляционное оборудование, практические навыки, 3D-моделирование, оториноларингология.

This article shows the advantages and disadvantages of using the existing various rhinolaryngological simulators for training specialists. The positive technological and educational-methodical aspects of creating personalized digital manikins based on medical tomographic images processed using the Slicer 3D software are indicated. The authors, based on the proposed methodology, created digital and physical models using 3D printing, which are proposed to be introduced as an educational tool. Additional application of dyes to various parts of the rhinolaryngosimulator allows you to practice the skills of selecting deep smears without contamination of the mucous secretions of adjacent parts, which is necessary for the development of microbiological research methods.

Keywords: medical training, simulation equipment, practical skill, 3D-modeling, otorhinolaryngology.

Носоглотка выполняет важную барьерную функцию, препятствуя проникновению чужеродных предметов, частичек пыли и аэрозолей, содержащих микроорганизмы, в дыхательный и пищеварительный тракт. Большое количество вариантов травмирования носоглотки и трахеи, включая попадание инородных тел, а также дальнейшее развитие методов взятия глубоких носоглоточных и трахеальных смывов для нужд инфектологии заставляют риноларингологов поддерживать высокий уровень квалификации для осуществления проникающих методик с минимально возможным повреждением слизистых оболочек. Эти же методики вызывают серьёзные сложности у обучающихся. В связи с этим силиконовые оториноларингологические симуляторы (ОРЛС) различных конструкций заняли достойное место в соответствующих образовательных технологиях как в нашей стране [3, 4, 6, 7], так и за рубежом [13-15]. Актуальность широкого внедрения ОРЛС была наглядно проиллюстрирована в процессе разворачивания широко-масштабной системы молекулярно-генетической диагностики SARS-CoV-2, вызвавшего пандемию COVID-19 в 2020 г. [1, 12], поскольку многократно подчёркивалось, что от качества взятия ротоглоточных смывов существенно зависит эффективность проведения анализа [8, 9].

Вместе с тем силиконовые ОРЛС в составе специальных манекенов, прекрасно зарекомендовавшие себя в симуляционных центрах для сдачи квалификационных экзаменов, обладают рядом ограничений своего использования в процессе рутинной учебной деятельности: коммерческие силиконовые ОРЛС, воспроизводящие не только тополого-анатомические, но и тактильные свойства человеческих тканей, остаются достаточно дорогим учебным оборудованием, работа с которым осуществляется под контролем квалифицированного преподавателя; коммерческие ОРЛС закупаются уже готовыми, и их производство под заказ для отработки навыков манипуляций с пациентами конкретного возраста или с конкретными патологиями хоть теоретически и возможно, но по экономическим соображениям практически недостижимо; размещение реальных инородных предметов в полостях тела манекенов быстро приводит их в негодность.

Указанных недостатков лишены ОРЛС, созданные методом 3D-печати топологических моделей на основе

цифровых данных компьютерной или магниторезонансной томографии. В качестве материала для печати подходит акрилонитрилбутадиенстирол, позволяющий получать гибкие образцы по доступной цене (несколько сотен рублей в зависимости от размера). Все детали могут быть напечатаны единым каскадом или по отдельности с возможностью их сборки-разборки. Для получения 3D-моделей использовалась свободно распространяемая бесплатная программа Slicer 3D (рис. 1) [5, 11].

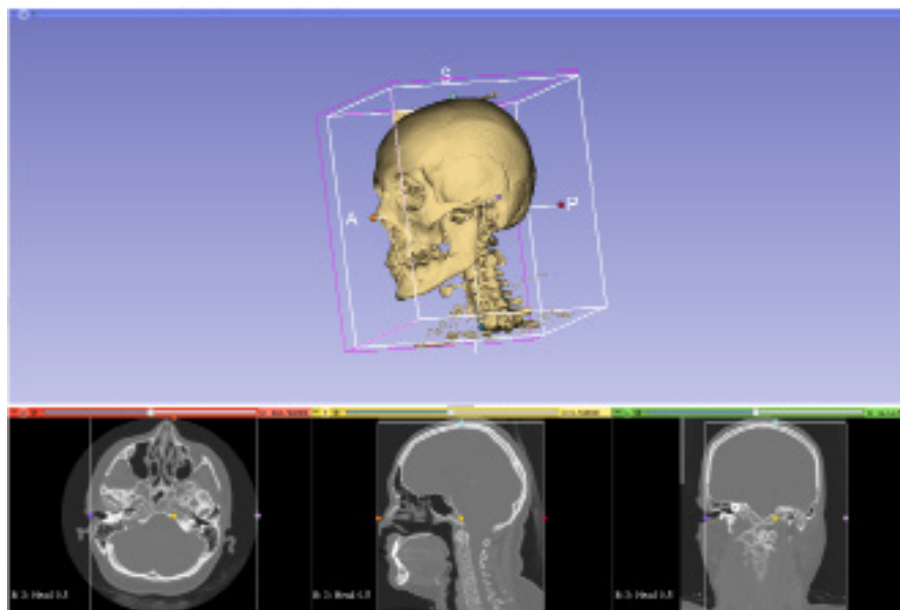


Рис. 1. Фрагмент работы по созданию 3D-модели черепа с верхним отделом респираторного тракта в программе Slicer 3D на основе данных компьютерной томографии головы пациента в разных проекциях

Получаемые с помощью описанного метода 3D ОРЛС обладают настолько низкой стоимостью, что могут рассматриваться как «расходные материалы» и широко использоваться даже для самостоятельных занятий студентов без контроля преподавателя. В полости таких ОРЛС могут быть помещены реальные трудно извлекаемые инородные тела, причём обучающиеся имеют возможность производить надрезы с целью визуализации манипуляций. Как показывает опыт, уже сама возможность в любой момент повторить 3D-печать и потому не обращать внимание на сохранность ОРЛС существенно повышает эффективность обучения.

3D-печатные ОРЛС открывают и принципиально новые перспективы повышения эффективности подготовки медицинских специалистов.

С помощью 3D-печати можно быстро получать ОРЛС, воспроизводящие верхний отдел респираторного

тракта людей различных возрастов вплоть до индивидуальных особенностей. Это помогает обучающемуся не привыкать к «среднестатистическому манекену» и быть готовым постоянно сталкиваться с возрастными особенностями и анатомическим разнообразием человеческой популяции, как это и происходит на практике. Кроме того, появляется возможность персонализированных 3D-ОРЛС для подготовки к сложным хирургическим вмешательствам.

Цифровая модель позволяет про-

изводить печать в произвольном масштабе (рис. 2). Особую ценность для образовательного процесса имеют 3D-ОРЛС, увеличенные по сравнению с реальными объектами, что позволяет повысить наглядность детализации изучаемых объектов и проводимых манипуляций. Использование последовательности 3D-ОРЛС постепенно уменьшающегося масштаба является удобным методическим приёмом для исключения лишних движений, увеличивающих риск повреждения слизистых.

Для 3D-печати можно использовать прозрачные материалы (например, VisiJet, PETG T-Glass, ABS-пластик и т.п.). Возможность заглянуть внутрь оториноларингологических полостей выводит процесс подготовки на качественно новый уровень.

Производство относительно дешёвых 3D-реplik ОРЛС позволяет вносить в них элементы совершенствования учебного процесса, практически



Рис. 2. 3D-оториноларингологический симулятор: профиль (А), анфас (В), анфас с открытым ртом (С)

невозможные для гораздо более дорогостоящих силиконовых манекенов. Например, можно наносить густой влажный краситель (мы использовали смесь глицерина и гуаши) различных цветов на различные отделы носовой полости и ротоглотки для отработки навыков отбора глубоких мазков без контаминации отделяемого слизистых соседних отделов [4]. Такая техника необходима для надёжной диагностики и изучения рецепторной специфичности возбудителей острых респираторных заболеваний [2, 10].

Внедрение описанных цифровых технологий в учебный процесс позволит не только интегрировать в единый комплекс образовательные модули различных дисциплин, но и сформировать у обучающихся приверженность современным концепциям цифровизации отечественной медицины.

Литература

1. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) / М.Ю. Щелканов, А.Ю. Попова, В.Г. Дедков [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 221–246. DOI: 10.15789/2220-7619-HOI-1412
History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae) / M.Yu. Shchelkanov, A.Yu. Popova, V.G. Dedkov [et al.] // Russian Journal of Infection and Immunity. – 2020. – V. 10. – N 2. – P. 221–246. DOI: 10.15789/2220-7619-HOI-1412
2. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09, изолированных в 2009–2011 гг., структурой рецептор-связывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии / Д.К. Львов, М.Ю. Щелканов, Н.В. Бовин [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 14–20.
Correlation between the receptor specificities of pandemic influenza A (H1N1) pdm09 virus strains isolated in 2009–2011 and the structure of the receptor-binding site and the probabilities of fatal primary virus pneumonia / D.K. Lvov, M.Yu. Shchelkanov, N.V. Bovin [et al.] // Voprosy Virusologii. – 2012. – Vol. 57. – N 1. – P. 14–20.
3. Кудряшов С.Е. Ринологический симулятор: модернизация и оценка эффективности применения / С.Е. Кудряшов, В.С. Козлов // Вестник оториноларингологии. – 2018. – № 3. – С. 50–55. DOI: 10.17116/otorino20183350
Kudryashov S.E. The rhinological simulator: the upgrade and validation study with the evaluation of the effectiveness of its application / S.E. Kudryashov, V.S. Kozlov // Bulletin of Otorhinolaryngology. – 2018. – N 3. – P. 50–55. DOI: 10.17116/otorino20183350
4. Лембиков А.О. Использование ринологического симулятора для совершенствования процедуры взятия мазков со слизистой различных отделов респираторного тракта при комплексной диагностике гриппа А / А.О. Лембиков // Инновации и технологии в биомедицине: сб. мат-лов науч.-практич. конф. (10–13 июня 2019 г.). – Владивосток: изд-во Дальневосточного федерального университета, 2019. – С. 287–288. Режим доступа: <https://www.dvfu.ru/science/publishing-activities/catalogue-of-books-fefu/>
5. Матвеева И.В. Обработка медицинских данных в программе 3D-Slicer: 3D-моделирование челюстей и их фрагментов, полученных из результатов конусно-лучевой компьютерной томографии / И.В. Матвеева, М.М. Колосова // Бюл. Северного гос. мед. ун-та. – 2018. – № 1. – С. 23–25.
Matveeva I.V. Processing of medical data in the 3D-Slicer program: 3D modeling of jaws and their fragments obtained from the results of cone beam computed tomography / I.V. Matveeva, M.M. Kolosova // Bulletin of the Northern State Medical University. – 2018. – N 1. – P. 23–25.
6. Медицинские симуляторы и манекены как элемент обучения студентов практическим навыкам в педиатрии / О.Е. Чернышева, В.В. Герасименко, Ф.В. Климовицкий [и др.] // Травма. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 103–105. DOI: 10.22141/1608-1706.1.18.2017.95598
Medical simulators and mannequins as an element of teaching practical skills in pediatrics / O.Ye. Chernyshova, V.V. Gerasymenko, F.V. Klymovytsky [et al.] // Trauma. – 2017. – Vol. 18. – N 1. – P. 103–105. DOI: 10.22141/1608-1706.1.18.2017.95598
7. Медицинские симуляторы: история развития, классификация, результаты применения, организация симуляционного образования / М.Е. Тимофеев, С.Г. Шаповальянц, В.Г. Полушкин [и др.] // Вестник Новгородского гос. ун-та им. Ярослава Мудрого. – 2015. – № 2. – С. 63–59.
Medical simulators: the history, classification, application, and simulation training organization / M.E. Timofeev, S.G. Shapoval'iants, V.G. Polushkin [et al.] // Vestnik NovSU. – 2015. – N 2. – P. 63–59.
8. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: учебно-методич. пособие / В.В. Никифоров, Л.В. Колобухина, С.В. Сметанина [и др.]. – М.: Департамент здравоохран. г. Москвы, 2020. – 71 с.
Novel coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinics, diagnostics, treatment, and prophylaxis. Educational and methodological guide / V.V. Nikiforov, L.V. Kolobukhina, S.V. Smetanina [et al.]. – M.: Department of Public Health of Moscow city, 2020. – 71 p.
9. Облачный сервис для дифференциальной клинической диагностики острых респираторных вирусных заболеваний (в том числе связанных с особо опасными коронавирусами) методами искусственного интеллекта / В.В. Грибова, Д.Б. Окунь, Е.А. Шалфеева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 44–47. DOI: 10.25789/YMJ.2020.70.13
Cloud service for the differential clinical diagnostics of acute respiratory viral diseases (including those associated with highly contagious coronaviruses) with an application of methods of artificial intelligence / V.V. Gribova, D.B. Okun, E.A. Shalfeeva [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2020. – N 2. – P. 44–47. DOI: 10.25789/YMJ.2020.70.13
10. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и глутаминовую кислоту в рецептор-связывающем сайте гемагглютинаина в штамме пандемического вируса гриппа H1N1 от больных с летальным исходом и со среднетяжелой формой заболевания / Д.К. Львов, К.Б. Яшкуллов, А.Г. Прилипов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 15–18.
Detection of amino acid substitutions of asparaginic acid for glycine and asparagine at the receptor-binding site of hemagglutinin in the variants of pandemic influenza A/H1N1 virus from patients with fatal outcome and moderate form of the disease / D.K. Lvov, K.B. Yashkulov, A.G. Priplipov [et al.] // Voprosy Virusologii. – 2010. – Vol. 55. – N 3. – P. 15–18.
11. Эффективность внедрения лаборатории 3D-моделирования в лечебно-диагностических учреждениях / Б.О. Щеглов, И.В. Галкина, С.Н. Щеглова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 109–111. DOI: 10.25789/YMJ.2019.67.30
Effectiveness of 3D modelling laboratory implementation into therapeutic and diagnostic medical institutions / B.O. Shcheglov, I.V. Galkina, S.N. Shcheglova [et al.] // Yakut medical journal. – 2019. – N 3. – P. 102–104. DOI: 10.25789/YMJ.2019.67.30
12. COVID-19: этиология, клиника, лечение / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, О.А. Бургасова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 421–445. DOI: 10.15789/2220-7619-CEC-1473
COVID-19: etiology, clinic, treatment / M.Yu. Shchelkanov, L.V. Kolobukhina, O.A. Burgasova [et al.] // Russian Journal of Infection and Immunity. – 2020. – V. 10. – N 3. – P.

421-445. DOI: 10.15789/2220-7619-CEC-1473

13. Current status of simulation in otolaryngology: a systematic review / O. Musbahi, A. Aydin, Y. Al Omran [et al.] // J. Surg. Educ. – 2017. – Vol. 74. – N 2. – P. 203-215.

14. Fabrication and validation of a low-cost, medium-fidelity silicone injection molded endoscopic sinus surgery simulation model / D.R. Chang, R.P. Lin, S. Bowe [et al.] // Laryngoscope. – 2017. – Vol. 127. – N

4. – P. 781-786. DOI: 10.1002/lary.26370

15. Lee A.Y. Improving rhinology skills with simulation / A.Y. Lee, M.P. Fried, M. Gibber // Otolaryngol. Clin. North Am. – 2017. – Vol. 50. – N 5. – P. 893-901.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

Т.Е. Попова, О.Г. Тихонова, А.Н. Романова, А.А. Таппахов,
М.Е. Андреев

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.17

УДК 616.92:616.93:578.834.1

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО COVID-19

Изучена эпидемиологическая ситуация по новой коронавирусной инфекции COVID-19 в ряде стран, в России и Республике Саха (Якутия). По показателям распространения новой коронавирусной инфекции среди населения условно выделены три зоны: «красная», «желтая» и «зеленая», к которым отнесены страны с высокими, средними и благоприятными темпами распространения. Проанализированы распространенность, заболеваемость, смертность и летальность, зависимость выявления новых случаев от уровня средней температуры воздуха.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, эпидемиология, распространенность, заболеваемость.

The epidemiological situation of the new coronavirus infection COVID-19 in a number of countries, RF and the Republic of Sakha (Yakutia) has been studied. Three zones of the spread of the new coronavirus infection were conditionally identified: "red", "yellow", "green", which include countries with high, medium and favorable rates of spread. There were analyzed the prevalence, morbidity, mortality and lethality, dependence of the detection of new cases on the level of average air temperature.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, epidemiology, prevalence, incidence.

Введение. Через 17 лет после пандемии ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром), вызванного коронавирусом SARS и зародившегося в китайской провинции Гуанчжоу, Китай в очередной раз преподнес миру новую коронавирусную инфекцию. 31 декабря 2019 г. власти Китая проинформировали Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) о вспышке неизвестной пневмонии. Пандемия новой коронавирусной инфекции началась с обнаружения, по состоянию на 31 декабря 2019 г., в больницах г. Ухань (провинция Хубэй, Китай) группы случаев идиопатической пневмонии [7]. Несмотря на то, что был четко определен участок рынка морепродуктов в г. Ухань, откуда, вероятно, пошло распространение инфекции, до сих пор неясно, является ли именно он источником инфекции. Из первых 41 пациентов только 27 (66%) имели эпи-

демиологическую связь с рынком морепродуктов. Самые первые случаи, которые начали регистрировать еще с 1 декабря, отношения к рынку не имели [11].

Koczkodaj W.W. с соавт. на основе эвристических отчетов о ситуации в ВОЗ спрогнозировали, что к 30 марта 2020 г. за пределами Китая будет зарегистрировано 1 млн. случаев заболевания COVID-19 [26]. Уже на 22 апреля 2020 г. в мире было зарегистрировано 1 188 324 подтвержденных случая и 106 374 смертельных исхода. Общая кумулятивная заболеваемость составляет 127,7 случая на 100 тыс., общая кумулятивная смертность – 114,3 на 100 тыс. населения [30].

Идентифицированный возбудитель получил название SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2) [1, 6, 21]. 11 февраля 2020 г. заболевание получило название нового коронавирусного заболевания COVID-2019 (английская аббревиатура от COV – коронавирус и ID – инфекционное заболевание) [28].

Китайские исследователи обнаружили тесную связь SARS-CoV-2 с коронавирусом, выделенным от больных с тяжелым острым респираторным синдромом в 2018 г. в Чжоушане, SARS-подобными вирусами летучих мышей (88%), SARS-CoV (79%), и меньшую – с вирусом MERS (50%) [16].

COVID-19 представляет собой

одиночный РНК-вирус с положительной цепью, заключенный в липидный бислой [4, 16]. Липидный бислой сливается с мембраной клетки-хозяина, выделяя РНК в цитоплазму и вызывая трансляцию различных вирусных белков. Реплицированный РНК-геном и синтезированные вирусные белки вновь собираются в новые вирусы, которые вырываются из клетки [10, 20].

Вирус проникает в клетки через связывание двух белков. Вирусным аналогом является шип-белок (S-белок), гликопротеин, экспрессируемый в виде гомотримера на вирусной оболочке [18]. Каждый S-белок состоит из двух субъединиц. Субъединица S1 включает рецептор-связывающий домен, который нацелен на рецепторы клеток-хозяев, а S2 регулирует слияние мембран. Этот вирусный S-белок связывается с человеческим белковым рецептором ACE2 [9]. ACE2 широко распространен в легких, сердце, почках и жировой ткани [2, 25]. Связывание S-белка с ACE2 обеспечивает слияние мембран и введение РНК COVID-19 в клетку. По сравнению с SARS COVID-19 использует тот же механизм для входа в клетки-хозяев, но с меньшей скоростью. Однако COVID-19 накапливается в системе больше, чем SARS. Это объясняет, почему COVID-19 имеет более длительный инкубационный период и является более заразным, в то время как SARS

ПОПОВА Татьяна Егоровна – д.м.н., зам. директора по науке ЯНЦ КМП, проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, tata2504@yandex.ru, **ТИХОНОВА Ольга Гаврильевна** – ученый секретарь ЯНЦ КМП; **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор ЯНЦ КМП; **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП; доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. УНЛ Клиники СВФУ им. М.К. Аммосова; **АНДРЕЕВ Мичил Егорович** – с.н.с.; н.с. УНЛ Клиники СВФУ им. М.К. Аммосова.

имеет больше симптомов и тяжести заболевания [22]. Varga Z. и соавт. продемонстрировали, что инфекция SARS-CoV-2 способствует индукции эндотелиита в нескольких органах как прямое следствие вовлечения. COVID-19-эндотелиит может объяснить системное нарушение микроциркуляторной функции в различных сосудистых руслах и их клинические последствия у пациентов с COVID-19 [15]. Эта гипотеза дает терапевтическое обоснование применения противовоспалительных антицитокиновых препаратов, ингибиторов АПФ и статинов для стабилизации эндотелия при борьбе с репликацией вируса [5, 8, 13, 23, 24].

Mehta P. и соавт. показали, что подгруппа пациентов с тяжелой формой COVID-19 имеют синдром цитокинового шторма [12]. Авторы рекомендуют для уменьшения роста смертности идентификацию и лечение гипервоспаления с использованием существующих утвержденных методов лечения с проверенным профилем безопасности. Вторичный гемофагocитарный лимфогистиоз (sHLH) является недооцененным гипервоспалительным синдромом, который характеризуется молниеносной и фатальной гиперцитокинемией с полиорганной недостаточностью. У взрослых sHLH чаще всего вызывается вирусной инфекцией [3] и встречается в 3,7–4,3% случаев сепсиса. Кардинальные особенности sHLH включают постоянную лихорадку, цитопению, гиперферритинемия; поражение легких (в том числе ARDS) развивается примерно у 50% пациентов. Профиль цитокинов, напоминающий sHLH, связан с тяжестью COVID-19 и характеризуется повышением интерлейкинов ИЛ-2, ИЛ-7, гранулоцит-стимулирующего фактора, интерферон- γ -индуцируемого белка 10, моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1, воспалительного протеина 1- α макрофагов и фактора некроза опухоли- α [11].

Одним из факторов распространения инфекции предположительно являются метеорологические факторы. Так, местные погодные условия с низкой температурой, умеренным суточным температурным диапазоном и низкой влажностью, вероятно, способствуют передаче COVID-19 [17].

Wu Y. и соавт. провели анализ влияния температуры и влажности на ежедневные новые случаи заболевания и новые случаи смерти от COVID-19 в 166 странах. По состоянию на 27 марта 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 509 164 кумулятивно под-

твержденных случая и 23 335 смертей. Средние температуры в этих странах колебались от -5,28 до +34,30°C, а средняя относительная влажность - от 11,39 до 88,42%. Повышение температуры на 1°C было связано с уменьшением на 3,08% (95% ДИ: 1,53%, 4,63%) новых ежедневных случаев заболевания и снижением на 1,19% (95% ДИ: 0,44%, 1,95%) ежедневных новых летальных исходов. Увеличение относительной влажности на 1% было связано с уменьшением на 0,85% (95% ДИ: 0,51%, 1,19%) новых ежедневных случаев заболевания и на 0,51% (95% ДИ: 0,34%, 0,67%) ежедневных новых случаев летальных исходов [14].

Особую проблему представляет тактика ведения пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией. Однако на сегодняшний день не существует какого-либо специального противовирусного лечения коронавирусной инфекции. В разных странах мира идет разработка вакцин от COVID-19, начались клинические испытания, но открытым остается вопрос стойкости формирования иммунного ответа как после перенесенной инфекции, так и после вакцинации.

В связи со сложившейся неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в мире нами предпринята попытка анализа эпидемиологической ситуации по COVID-19 в ряде стран с разными климатическими характеристиками и Республике Саха (Якутия).

Цель исследования - оценка динамики распространения COVID-19 в Республике Саха (Якутия) в сравнении с другими регионами РФ и рядом зарубежных стран.

Задачи:

1. Провести сравнительный анализ распространения COVID-19 в разных регионах мира.
2. Рассчитать темпы роста распространения COVID-19 в РС(Я) и России.
3. Проанализировать зависимость интенсивности и скорости распространения COVID-19 от средней температуры воздуха в разных регионах мира.

Материалы и методы исследования. Эпидемиологические данные SARS-CoV-2 были получены с помощью онлайн-платформы, собирающей данные от государственных учреждений в период с 1 января по 31 июля 2020 г., охват составил 29 нед. наблюдения (в разных регионах в связи с разными сроками начала пандемии период наблюдения колебался от 20 до 29 нед.) [27, 29, 31]. В исследова-

ние включены следующие страны: Китай, США, Испания, Италия, Франция, Германия, Великобритания, Россия, Бразилия, Норвегия, Финляндия, Таиланд. По РФ проведено сравнение данных в Москве, Санкт-Петербурге и Республике Саха (Якутия). Поскольку начало роста заболевания различалось в разных странах, то для проведения поиска общих закономерностей распространения инфекции мы провели понедельный анализ в течение 29 нед., начиная с официальной даты начала в каждой стране. Нами проанализированы следующие показатели: число подтвержденных случаев, новые случаи COVID-19 за 29 нед., смертность, летальность (в %) за время наблюдения по состоянию на 31.07.2020 г., коэффициент распространения коронавирусной инфекции по формуле: число больных, зарегистрированных за последнюю неделю (R_t), деленное на число больных, зарегистрированных за предыдущую неделю. Также нами предпринята попытка анализа роста распространения COVID-19 в анализируемых регионах в зависимости от температурного режима, в связи с этим в анализ включены регионы с разным температурным режимом.

Результаты и обсуждение. Официальными датами начала распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 во включенных в исследование странах считаются: Китай – 31.12.2019, Таиланд – 13.01.2020, США – 21.01.2020, Франция – 24.01.2020, Германия – 27.01.2020, Финляндия – 29.01.2020. В четырех странах (Испания, Италия, Великобритания, Россия) эпидемия COVID-19 началась 31.01.2020. В Бразилии, Норвегии первые случаи COVID-19 зарегистрированы 26.02.2020. В крупных городах Российской Федерации, таких как Москва и Санкт-Петербург, даты регистрации первых заболевших приходятся на 02.03. и 07.03.2020 соответственно. В Республике Саха (Якутия), самом крупном регионе РФ, первые пациенты с COVID-19 зарегистрированы 18.03.2020. Анализируя распространение COVID-19 по странам, можно сделать заключение, что в первую очередь играет роль близость границ, например Китая и Таиланда. В Европе распространение началось с Франции, которая имеет общие границы с Германией, Испанией, Италией, Великобританией, что и определило закономерности распространения новой коронавирусной инфекции в этой части мира. Поэтому, вероятнее всего,

закрытие границ между соседствующими странами было одной из ведущих мер по предупреждению распространения COVID-19.

Далее мы проанализировали рост общего числа пациентов по сравниваемым странам в динамике в пересчете на 100 тыс. населения (распространенность) за 29 нед. наблюдения (конечная дата 31.07.2020). Самая высокая распространенность новой коронавирусной инфекции зарегистрирована в США – 1433,8, в Бразилии – 1227,7, в Испании – 712,3, затем идет Россия с показателем 572,4, на пятом месте Великобритания – 452,6 случая на 100 тыс. населения (рис. 1). Самый низкий показатель распространенности

COVID-19 отмечен в Китае – 6,1 случая на 100 тыс. населения.

Новые случаи коронавирусной инфекции были нами также рассчитаны на 100 тыс. населения понедельно (рис. 2). Общих для всех анализируемых регионов закономерностей по выявлению новых случаев не отмечено, но можно выделить три группы стран, в которых нами выявлены разные сценарии распространения инфекции: страны с неблагоприятным сценарием мы обозначили как «красная» зона, страны со средними темпами распространения – «желтая» зона и страны с благоприятным сценарием распространения – «зеленая» зона. В «красную» зону входят США и Брази-

лия, где идет неуклонный рост числа заболевших, где самые высокие показатели распространенности и тенденции к снижению заболеваемости не отмечено. В этой зоне показатели заболеваемости превышают 100 случаев на 100 тыс. населения. В «желтой» зоне показатели еженедельной заболеваемости колеблются в пределах от 40 до 90 случаев на 100 тыс., сюда входят Испания, Россия, Великобритания, Италия, Франция. В «желтой» зоне отмечена общая тенденция: рост заболеваемости происходит начиная с 3-й-5-й нед. развития пандемии, достигая пика к 9-й-10-й нед., с последующим снижением к 13-й нед. В «зеленой» зоне оказались Китай, Норвегия, Финляндия, где еженедельная заболеваемость не превышала 30 случаев на 100 тыс. населения. Как видно по сложившейся картине заболевания, уровень развития здравоохранения никак не влиял на темпы распространения новой коронавирусной инфекции.

В Республике Саха (Якутия) первый случай новой коронавирусной инфекции был зарегистрирован 18 марта 2020 г. К 31 июля в РС(Я) закончилась 20-я нед., а в России – 22-я нед. эпидемии COVID-19. За анализируемый период в РС(Я) распространенность COVID-19 достигла 595,4 на 100 тыс. населения, коэффициент распространения новой коронавирусной инфекции составил к 20-й нед. 1,1. При сравнении с эпидемиологической ситуацией в России показатели и распространенности, и заболеваемости в РС(Я) сопоставимы. В РФ рост численности заболевших наблюдался с 5-й нед., с достижением максимума к 11-й нед., с последующим сохранением плато

на протяжении 5 нед. и дальнейшим снижением числа новых случаев. В России на первом месте по показателям распространенности и заболеваемости COVID-19 находится г. Москва. В Москве максимум вновь выявленных случаев отмечен на 11-й нед. пандемии – 315,39 на 100 тыс. населения, с последующим снижением числа новых случаев COVID-19 (рис. 3).

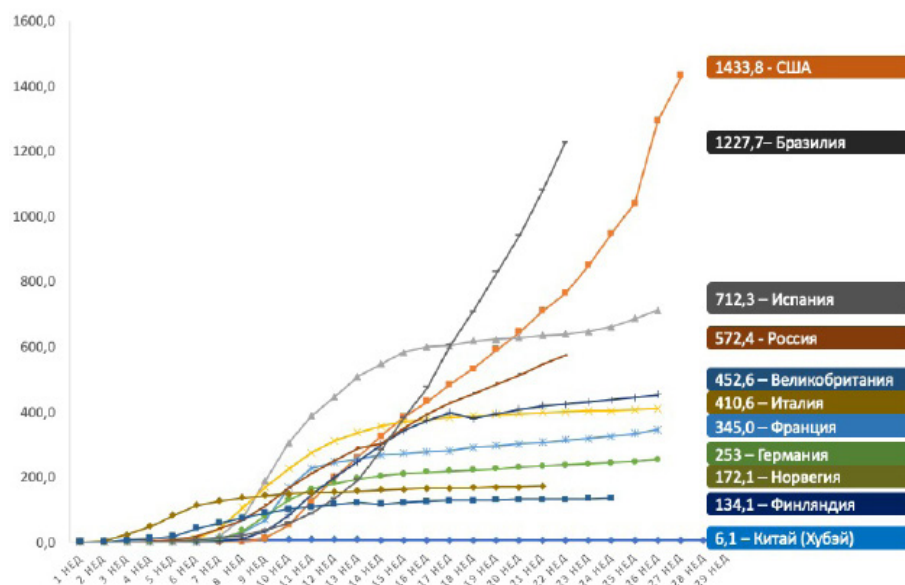


Рис. 1. Число подтвержденных случаев COVID-19 (на 100 тыс. населения) в сравниваемых странах

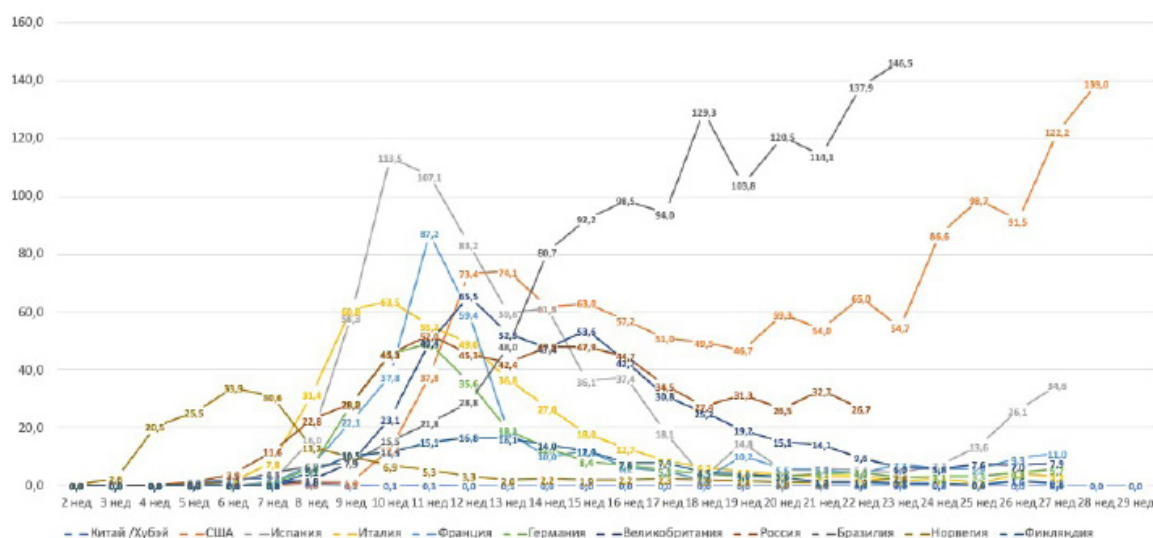


Рис. 2. Новые случаи COVID-19 (на 100 тыс. населения) в сравниваемых странах на протяжении 13 нед. (с момента начала эпидемии)

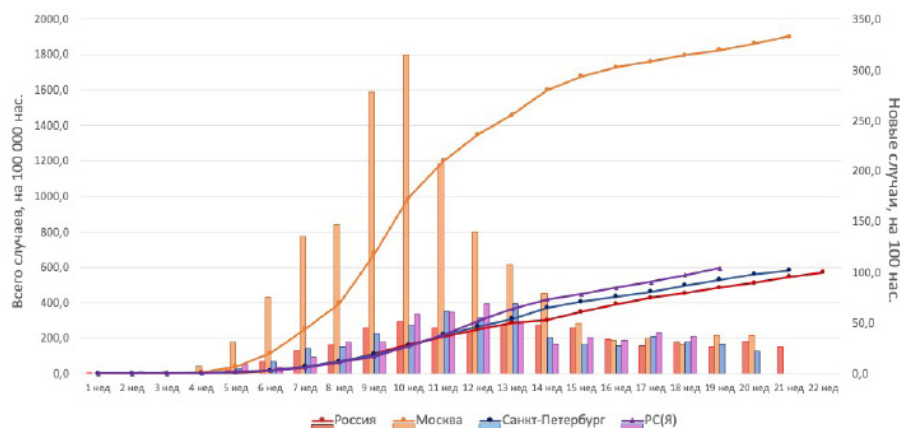


Рис. 3. Число подтвержденных и новых случаев COVID-19 в РС (Я) и России (на 100 тыс. населения), по состоянию на 30.05.2020

Мы рассчитали показатели смертности и летальности в сравниваемых регионах, взяв в расчет общее число умерших за 29 нед. наблюдения по состоянию на 31.07.2020 (табл. 1). Показатель смертности отражает риск умереть от данной болезни для населения, а летальности — вероятность умереть от данной болезни в случае заболевания. Самый высокий показатель смертности в Испании — 63,5 (на 100 тыс. населения), затем идет Великобритания — 58,2, потом США — с показателем 51,7. Самый низкий показатель смертности оказался в Китае — 0,33. Летальность в странах, включенных в исследование, колебалась от 1,5 до 12,9 %. Самая низкая летальность в России — 1,5 %. На первом месте по летальности находятся Франция и Великобритания (12,9 %), на втором — Испания (8,8 %), на третьем — Италия (6,7 %). В Китае показатель летальности достиг

5,5 %. В Республике Саха (Якутия) на 31.07.2020 летальность составила 1 %, что ниже, чем в Москве, в 2 раза.

Нами также понедельно проведена корреляция между средним уровнем температуры воздуха и вновь выявленными случаями заболевания (табл. 2). Установлено, что корреляция между среднетемпературным режимом и уровнем заболеваемости COVID-19 отсутствует. Положительная корреляция получена только в России, но это не доказывает влияния средней температуры воздуха на темпы распространения новой коронавирусной инфекции, поскольку более вероятно временное совпадение с началом теплого времени года и началом спада случаев COVID-19.

Распространение новой коронавирусной инфекции в Республике Саха (Якутия) подчиняется общим закономерностям, показатели сопоставимы

со средними показателями по Российской Федерации.

COVID-19 приводит к тяжелым осложнениям у иммунокомпрометированных пациентов, приводя к летальным исходам, в большей степени у лиц старше 65 лет. Самый высокий показатель смертности в Великобритании, самый низкий показатель смертности оказался в Китае. Самая низкая летальность в России. В Республике Саха (Якутия) на 31.07.2020 летальность достигла 1 %. На первом месте по летальности находятся Франция и Великобритания.

На распространение новой коронавирусной инфекции в мире влияют самые разнообразные факторы. Огромную роль в предотвращении распространения COVID-19 сыграло закрытие межгосударственных границ. В начале пандемии распространение инфекции началось в странах, имеющих общие границы, что оказалось наиболее показательным для стран Европы. В целом столь быстрая степень распространения новой коронавирусной инфекции обусловлена процессами глобализации в мире.

Уровень развития здравоохранения, как показывает наше наблюдение, не оказывает влияния на темпы роста инфекции, в большинстве развитых стран заболеваемость COVID-19 оказалась на высоком уровне. Нами также выявлено отсутствие корреляции между среднетемпературным режимом воздуха и темпами распространения COVID-19, что согласуется с литературными данными.

Таблица 1

Показатели летальности и смертности за 29 нед. наблюдения (по состоянию на 31.07.2020)

Страна	Численность населения, чел.	Количество умерших по состоянию на 31.07.2020, чел.	Смертность, на 100 тыс. населения	Летальность, %
Китай /Хубэй	1 393 000 000	4643	0,33	5,5
США	328 200 000	169795	51,7	3,6
Испания	46 528 966	29534	63,5	8,8
Италия	60 288 522	16606	27,5	6,7
Франция	65 273 512	29141	44,6	12,9
Германия	83 149 300	7445	8,9	3,5
Великобритания	66 993 318	38995	58,2	12,9
Бразилия	217 175 869	80431	37	3
Норвегия	5 367 580	248	4,6	2,7
Финляндия	5 543 233	338	6,1	4,5
Россия	146 745 098	13011	8,9	1,5
Москва	12 692 466	4792	37,8	2
Санкт-Петербург	5 392 992	1787	33,1	5,7
РС(Я)	971 996	58	6	1

Таблица 2

Корреляция между температурой и новыми случаями COVID-19

Страна / город	Коэффициент Спирмена	p-уровень
Китай	-0,497	0,006
Италия	0,274	0,15
Великобритания	0,52	0,003
Санкт-Петербург	0,86	< 0,001
Финляндия	0,39	0,037
США	0,88	< 0,001
Франция	0,47	0,01
Россия	0,806	< 0,001
Бразилия	0,47	0,01
Таиланд	-0,14	0,46
Испания	0,12	0,53
Германия	0,36	0,05
Москва	0,71	< 0,001
Норвегия	0,325	0,08
РС (Я)	0,87	< 0,001
Всего	0,433	< 0,001

Какие угрозы нам ждать от новой коронавирусной инфекции?

1) В целом, в отличие от гриппа, у новой коронавирусной инфекции нет сезонности распространения, что подвергает опасности возникновения «второй» и последующих волн заболевания.

2) Немногочисленные литературные данные об отсутствии стойкого гуморального иммунитета подвергают сомнению эффективность предполагаемой вакцинации [19].

3) Нельзя исключить и тот факт, что вновь возникшие мутации вируса SARS-CoV2 могут привести к появлению уже другой вспышки, возможно более опасной для человечества, что в свою очередь снизит эффективность вакцинации.

4) Особенности патогенеза новой коронавирусной инфекции свидетельствуют об ожидаемом росте числа пациентов с системными заболеваниями и хроническими обструктивными заболеваниями легких и, возможно, нейродегенеративными заболеваниями, в частности болезнью Паркинсона.

Когда ожидать новой вспышки коронавирусной инфекции, сложно предугадать, может быть, лет через 18-20, как в случае с пандемией ТОРС, вызванного вирусом SARS. Но сегодняшняя ситуация с COVID-19 должна быть воспринята научным, медицинским сообществом, а также всем человечеством как урок того, что при будущих угрозах эпидемиологического характера необходимо еще более эффективно противостоять им.

Литература

- COVID-19 – новая глобальная угроза человечеству / Н.Ю. Пшеничная, Е.И. Веселова, Д.А. Семенова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы. – 2020. – №1. – С. 6-13.
- COVID-19 - a new global threat to humanity / N.Yu. Pshenichnaya, E.I. Veselova, D.A. Semenova [et al.] // Epidemiology and infectious diseases: topical issues. – 2020. – № 1. – P. 6-13. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.6-13>
- ACE2 is expressed in mouse adipocytes and regulated by a high-fat diet / M. Gupte, C.M. Boustany-Kari, K. Bharadwaj [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2008. – 295 (3). – P. 781-788. DOI: [10.1152/ajp-regu.00183.2008](https://doi.org/10.1152/ajp-regu.00183.2008).
- Adult haemophagocytic syndrome / M. Ramos-Casals, P. Brito-Zeron, A. Lopez-Guillermo [et al.] // Lancet. – 2014. – 383. – P. 1503-1516. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)61048-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61048-X).
- A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu [et al.] // Nature. – 2020. – 579 (7798). – P. 265-269. DOI: [10.1038/s41586-020-2008-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3).
- Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis / A.J. Flammer, I. Sudano, F. Hermann [et al.] // Circulation. – 2008. – 117 (17). – P. 2262-2269. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734384>
- A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – 382. – P. 727-733. DOI: [10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017).
- A novel coronavirus outbreak of global health concern / C. Wang, P.W. Horby, F.G. Hayden, G.F. Gao // Lancet. – 2020. – 395 (10223). – P. 470-473. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
- Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis / D. Hurlimann, A. Forster, G. Noll [et al.] // Circulation. – 2002. – 106. – P. 2184-2187. DOI: [10.1161/01.cir.0000037521.71373.44](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000037521.71373.44)
- A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang [et al.] // Nature. – 2020. – 579 (7798). – P. 270-273. DOI: [10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7).
- Characteristics of the life cycle of porcine deltacoronavirus (PDCoV) in vitro: replication kinetics, cellular ultrastructure and virion morphology, and evidence of inducing autophagy / P. Qin, E.Z. Du, W.T. Luo [et al.] // Viruses. – 2019. – 11 (5). – P. 455. DOI: <https://doi.org/10.3390/v11050455>.
- Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // The Lancet. – 2020. – 395(10223). – P. 497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown [et al.] // Lancet. – 2020. – 395(10229). – P.1033-1034. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients / S. Taddei, A. Virdis, L. Ghiadoni [et al.] // A. J. Hypertens. – 1998. – 16. – P. 447-456. DOI: [10.1097/00004872-199816040-00006](https://doi.org/10.1097/00004872-199816040-00006)
- Effects of temperature and humidity on the daily new cases and new deaths of COVID-19 in 166 countries / Y. Wu, W. Jing, J. Liu [et al.] // Sci Total Environ. – 2020. – 729. – P. 139051. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2020.139051](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139051)
- Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et al.] // The Lancet. – 2020. – 395 (10234). – P. 1417-1418. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // The Lancet. – 2020. – 395. – P. 565–74. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- Impact of meteorological factors on the COVID-19 transmission: A multi-city study in China / J. Liu, J. Zhou, J. Yao [et al.] // Sci Total Environ. – 2020. – 726. – P. 138513. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2020.138513](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138513).
- Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. / F. Li // Ann. Rev. Virol. – 2016. – 3 (1). – P. 237-261. DOI: [10.1146/annurev-virology-110615-042301](https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301).
- Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications / F. Wu, A. Wang, M. Liu [et al.] // medRxiv. – 2020. DOI: [10.1101/2020.03.30.20047365](https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365).
- Qin Z. The life cycle of SARS coronavirus in Vero E6 cells / Z. Qinfen // J. Med. Virol. – 2004. – 73 (3). – P. 332-337. DOI: [10.1002/jmv.20095](https://doi.org/10.1002/jmv.20095)
- Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / J. Fang, L. Deng, L. Zhang [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2020. – 35 (10223). – P. 1545-1549. DOI: [10.1007/s11606-020-05762-w](https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w)
- Su Z., Wu Y. A multiscale and comparative model for receptor binding of 2019 novel coronavirus and the implications of its life cycle in host cells / Z. Su, Y.Wu // BioRxiv. – 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.20.958272>
- The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion / T.J. Anderson, I.T. Meredith, A.C. Yeung [et al.] // Engl J Med. – 1995. – 332. – P. 488-493. DOI: [10.1056/NEJM199502233320802](https://doi.org/10.1056/NEJM199502233320802).
- Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed / M. Feldmann, R.N. Maini, J.N. Woody [et al.] // Lancet. – 2020. – 395 (10234). – P. 1407-1409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30858-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30858-8).
- Turner A.J. ACE2: from vasoepitaxide to SARS virus receptor / A.J. Turner, J.A. Hiscok, N.M. Hooper // Trends Pharmacol. Sci. – 2004. – 25 (6). – P. 291-294. DOI: [10.1016/j.tips.2004.04.001](https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.04.001).
- 1,000,000 cases of COVID-19 outside of China: The date predicted by a simple heuristic / W.W. Koczkodaj, M.A. Mansournia, W. Pedrycz [et al.] // Glob Epidemiol. – 2020. – 23. – P. 100023. DOI: [10.1016/j.gloepi.2020.100023](https://doi.org/10.1016/j.gloepi.2020.100023)
- <https://covid19.who.int/region>
- <https://www.who.int/ru/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline-covid-19>
- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d>
- <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/italy/>

С.И. Семенов, А.В. Фадеев, М.М. Писарева,
А.Б. Комиссаров, А.А. Егорова, К.М. Степанов,
Т.Д. Румянцева

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.18

УДК 616.36-002 (571.56)

МИКСТ-ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Проведены исследования серологических и молекулярно-биологических маркеров вирусных гепатитов в разных районах Республики Саха (Якутия). В ходе исследования установлено, что в структуре микст-вирусных гепатитов чаще встречается сочетание вирусного гепатита С с вирусом G, чем В+С. Определена также высокая доля микст-вирусного гепатита С+Е. Выявлены пациенты с тройным микст-вирусным гепатитом Е+В+С и четырехкратным микст-вирусным гепатитом Е+В+С+D в одинаковых долях. Двойные, тройные микст-вирусные гепатиты всегда следует рассматривать как потенциально тяжелое заболевание.

Ключевые слова: микст-хронические вирусные гепатиты, HBsAg, ДНК HBV, a-HCV, РНК HCV, a-HDV, a-HEV.

Studies of serological and molecular biological markers of viral hepatitis in different regions of the Republic Sakha (Yakutia) were carried out to study the wide distribution of serological, molecular biological markers of viral hepatitis and assess the epidemiological situation of viral hepatitis in the Republic Sakha (Yakutia). It was shown that in the structure of mixed viral hepatitis, viral hepatitis C with virus G is more common than mixed viral hepatitis B + C. A high proportion of mixed viral hepatitis C + E was also determined. Patients with triple mixed viral hepatitis E + B + C and quadruple mixed viral hepatitis E + B + C + D were identified in equal shares. Double, triple mixed viral hepatitis should always be considered a potentially serious illness.

Keywords: mixed chronic viral hepatitis, HBsAg, HBV DNA, a-HCV, HCV RNA, a-HDV, a-HEV.

Введение. Микст-вирусные гепатиты с наибольшей частотой встречаются у лиц с насыщенным парентеральным анамнезом (наркоманы, использующие внутривенное введение наркотиков, больные, которым требуется в лечении применение крови и препаратов крови). По данным С.С. Слепцовой, в общей структуре вероятных путей передачи вируса гепатита С большую часть составили такие парентеральные вмешательства, как операции и гемотрансфузии (в 64% случаев) введение наркотических препаратов – 1,3%, нанесение татуировок – 1,3%. Причем в анамнезе больных, зараженных генотипом 3a вируса С, 38,5% случаев (генотипом 2a в 25%, генотипом 1b в 22%) указывали на частое посещение стоматолога, 7,7% – на инъекционное введение наркотических средств. Также данный автор указывает, что при остром вирусном гепатите В передача вируса В в 43,7% случаев была реали-

зована через кровь. При этом в 3,3% случаев предполагалось возникновение ОБГ В после гемотрансфузии, в 10,0% - после оперативного лечения, 6,0% указывали на различные гинекологические вмешательства, включая медицинские аборт, 12,0% - на стоматологические манипуляции [7]. Схожие пути передачи, характерные для парентеральных гепатитов, приводят у части больных к инфицированию несколькими гепатотропными вирусами и развитию микст-инфекции. В первую очередь, это касается сочетания вирусных гепатитов В (ВГ В), D (ВГ D) и С (ВГ С). В большей части это может быть наложение второго вируса на предшествующий хронический вирусный гепатит – суперинфицирование либо одновременное заражение несколькими вирусами – коинфицирование. Там, где присутствует микст-вирусный гепатит В+С, у части больных могут выявляться и маркеры вируса гепатита D (a-HDV или РНК HDV) – «тройной» микст-вирусный гепатит. Двойные, тройные микст-вирусные гепатиты всегда следует рассматривать как потенциально тяжелое заболевание [12]. Также могут быть обнаружены антитела на вирус гепатита Е класса G (a-HEV IgG), свидетельствующие о перенесенном гепатите Е, передаваемом фекально-оральным путем [17]. В этой связи выявление любого вируса гепатита требует обязательного тестирования маркеров других вирусов не только парентеральных гепатитов, но и энтеральных.

Цель работы – изучение широты распространения серологических, мо-

лекулярно-биологических маркеров вирусных гепатитов и оценка эпидемиологической ситуации по вирусным гепатитам в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. Использованы данные республиканского регистра вирусных гепатитов [9]. По состоянию на январь 2020 г. республиканский регистр включает 14729 больных с вирусным гепатитом различной этиологии (В, С и D).

Проведены исследования на наличие серологических и молекулярно-биологических маркеров вирусных гепатитов (ВГ) у 148 чел. из разных районов республики: 25 чел. из Таттинского района, 35 – из Усть-Алданского, 11 – из Среднеколымского, 18 – из инфекционного отделения ЯГКБ и 59 сотрудников республиканского дома-интерната для престарелых и инвалидов (ДИПИ) г. Якутска. Исследуемые были разделены на 2 группы. I группа – условно здоровые люди (71 чел.), которые ранее не тестировались на наличие вирусных гепатитов. II группа состояла из 77 больных с различными парентеральными вирусными гепатитами, которым проводили ИФА и ПЦР с целью уточнения диагноза.

Изучение широты распространения молекулярно-биологических маркеров парентеральных вирусных гепатитов в 2014-2015 гг. проведено методом ПЦР исследования на наличие ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV у 651 чел., из них у 365 исследуемых на РНК HGV. Сбор материала производился во время экспедиционных работ в следующих районах: в Жиганском районе (n=270), Намском (n=82), Таттинском

СЕМЕНОВ Сергей Иннокентьевич – д.м.н., в.н.с. НИЦ Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, insemenov@mail.ru; НИИ гриппа Минздрава России, г. Санкт-Петербург: **ФАДЕЕВ Артем Викторович** – н.с., afadeew@gmail.com, **ПИСАРЕВА Мария Михайловна** – к.б.н., в.н.с., pisarevamm@gmail.com, **КОМИССАРОВ Андрей Борисович** – н.с., a.b.komissarov@gmail.com, **ЕГОРОВА Анна Андреевна** – лаборант, anna.egorova@influenza.spb.ru; Арктич. гос. агротехнол.ун-т, г. Якутск: **СТЕПАНОВ Константин Максимович** – д.с.-х.н., проф., Stenko07@mail.ru, **РУМЯНЦЕВА Татьяна Дмитриевна** – в.н.с., tanya_rum@mail.ru.

(n-50), Среднеколымском (n-49), Усть-Алданском (n-41), Хангаласском (n-24), Вилюйском (n-50), г. Якутске (n-22). ПЦР исследования проведены в лаборатории биологии вирусов ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ (к.б.н. М.М.Писарева) в 2017-2019 гг. и в лаборатории молекулярной диагностики ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ в 2014-2015 гг. (д.м.н., профессор Чуланов В.П.).

ИФА исследования проводились на наличие HBsAg, а-HBsAg (мЕд/мл), а-HBc-суммарные, а-HBc IgM, а-HBeAg, а-HBe IgG, а-HDV суммарные, а-HCV, а-HEV-IgG. Для детекции маркеров вирусных гепатитов использовали тест-системы «Гепаскан HBsAg» и «Гепаскрин» производства ЗАО «Биосервис», г. Москва, «Вектор-геп D – антитела-стрип», производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Количественное определение анти-HBs проводили с использованием иммуноферментной тест-системы «anti-HBs Quant EIA II Roche» на автоматическом анализаторе Cobas Core II, фирмы «Hoffmann La Roche» (Швейцария).

Для выделения нуклеиновых кислот использовались комплекты реагентов «РИБО-преп», ДНК HBV, РНК HCV и РНК HDV – комплекты реагентов «АмплиСенс® HBV-FL», «АмплиСенс® HCV-FL» и «АмплиСенс® HDV-FL», обратной транскрипции – комплекты реагентов «REVERTA-L». Все реагенты производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics версия 21. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми показателями применялись методы параметрического (Пирсона) корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение. Приказом Роспотребнадзора от 17.03.2008 № 88 «О мерах по совершенствованию мониторинга за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней» на базе ФГБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора был создан Референс-центр по мониторингу за вирусными гепатитами. Референс-центром разработана автоматизированная компьютерная программа по сбору и анализу информации по вирусным гепатитам – система мониторинга больных вирусными гепатитами «Регистр больных вирусными гепатитами» [5,6].

Согласно республиканскому ре-

гистру на январь 2020 г. состоят на диспансерном учете у врача-инфекциониста 14729 больных с вирусными гепатитами различной этиологии. Из них наибольшее количество (14714 чел., 99,8%) составляют больные с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) и лишь 0,11% (15 чел.) случаев приходится на острый вирусный гепатит (ОВГ). Чаще всего причиной хронических форм заболевания явились вирусы гепатита В и С. На долю хронических вирусных гепатитов В и С приходится 49,53 и 45,52% больных соответственно. Среди 6194 пациентов с хроническим гепатитом В в регистре значатся 4 детей до 14 лет и 9 подростков 15-17 лет, среди 6698 пациентов с хроническим гепатитом С - 13 детей до 14 лет и 14 подростков 15-17 лет.

По данным регистра, в республике под наблюдением специалистов находится 559 больных с сочетанной формой гепатита В и С и 1094 пациента с хроническим вирусным гепатитом В с дельта-агентом. Одновременное заражение вирусами В и D (коинфекция) или заражение вирусом гепатита D на фоне хронического гепатита В, носительства HBsAg (суперинфекция) рассматривается как отдельная нозологическая форма – дельта-вирусная инфекция (HDV-инфекция), имеющая особенности течения как при острой, так и в хронической форме. На данное время в республике среди больных хроническим вирусным гепатитом В удельный вес больных HDV-инфекцией составил 17,66% случаев. Среди всех больных хроническим гепатитом В с HDV-инфекцией составила 7,43%. У детей зарегистрированы по одному случаю заболевания вирусным гепатитом D (ВГ D) в возрасте до 2, 14 и 17 лет.

Микст-вирусные гепатиты у больных встречались в большей степени за счет сочетания вирусов гепатита В и С (в 91,05% случаев). Микст-гепатит В+D+С был выявлен у 8,58% больных и сочетанный гепатит С у носителей HBsAg – у 0,35% (у 2 больных).

По данным регистра, при моноинфекции вируса гепатита В цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) были установлены в 1,1 и 0,08% случаев соответственно, при гепатите В+D эти показатели составили 16,9 и 0,64% соответственно. При тройной инфекции В+D+С ЦП развился в 10,4% случаев. Такой «тройной» микст-гепатит – потенциально тяжелая форма болезни с высокой долей формирования цирроза печени в ранних сроках заболевания в молодом возрасте и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [1, 11, 12].

Широта распространения серологических маркеров вирусных гепатитов исследована у 148 больных (табл. 1). Анализ представленных исследований показал, что среди условно здоровых лиц (I группа) и больных ВГ (II группа) имеет место высокая доля серопозитивных лиц по всем вирусным гепатитам. Из 148 обследованных у 22 чел. (14,86%) серологические маркеры вирусных гепатитов не были выявлены, а у 126 чел. (85,14%) были определены серологические маркеры вирусов гепатита В, С, D, Е. Серологические маркеры гепатита Е (а-HEV IgG) выявлены у 32 (21,62%) чел. Проведенные исследования показали, что у большинства условно здоровых лиц имеет место значительная инфицированность серологическими маркерами ВГ: маркеры вируса гепатита Е (а-HEV IgG) в 19,71% случаев, вируса гепатита С (а-HCV) – 12,7% и вируса гепатита В (HBsAg) – 9,85%. Следует

Таблица 1

Широта распространения серологических маркеров вирусных гепатитов среди различных групп населения (n-148)

Группа	HBsAg		ДНК HBV у HBsAg-положительных		а-HDV у HBsAg-положительных		а-HCV		РНК HCV у а-HCV-положительных		а-HEV IgG	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа (n-71)	7	9,85	5	71,4	0	-	9	12,7	7	77,7	14	19,71
II группа (n-77)	19	24,67	13	68,42	8	42,10	56	72,72	39	50,64	18	23,37
χ^2	4,62		0,11		2,5		51,67		0,011		0,292	
p	0,018		0,745		0,114		<0,001		0,918		0,59	
OR*	0,33		1,15		0		0,054		1,526		0,805	
Всего n-148	26	17,56	18	69,23	8	30,76	65	43,91	46	70,76	32	21,62

Примечание. В табл. 1-2 * отношение шансов.

отметить, что в настоящее время по всему миру увеличивается распространенность вирусного гепатита С на фоне снижения вирусного гепатита В. Ранее проведенные исследования в РС(Я) показывали, что распространенность HBsAg среди населения в начале 2000-х г. была на уровне от 8,3 до 18,1% в отдельных районах, а-HCV – от 2,0 до 3,4% [2,3].

Однако наличие антител к вирусу гепатита не позволяет судить об уровне инфицированности населения, так как антитела или могут сохраняться пожизненно у реконвалесцентов после перенесенного вирусного гепатита в острой форме, или могут не сформироваться у лиц с иммуносупрессией [4,13]. Причем у большей половины инфицированных вирусами гепатита В и С течение болезни протекает в активной форме, о чем свидетельствуют результаты ПЦР исследований. Итак, из 7 HBsAg-позитивных исследуемых у 5 выявлен ДНК HBV (71,4%) и из 9 а-HCV-позитивных у 7 – РНК HCV (77,7%). Таким образом, результаты исследований условно здорового населения Якутии подтвердили данные о весьма высокой инфицированности вирусами гепатита В, С и их репликативной активности. Маркеры вируса гепатита D среди условно здоровых лиц не были обнаружены.

Во II группе лиц больных с вирусными гепатитами различной этиологии с наибольшей частотой встречались серологические маркеры вируса гепатита С - в 72,7% случаев, при этом у половины больных (50,6%) была активная репликативная фаза заболевания, о чем свидетельствуют выявленные РНК и ДНК вирусов. Больных с хроническим гепатитом В было в 3 раза меньше (24,6%), чем больных с гепатитом С (72,7%), но также в более половины случаев заболевание сопровождалось репликацией вируса В (ДНК HBV) - в 68,4% случаев, репли-

кацией вируса гепатита С (РНК HCV) – в 50,6%. У 42,1% (8 из 19 HBsAg-позитивных) пациентов выявлены антитела к вирусу D, что подтверждает полученные ранее данные об исключительно высокой частоте распространения HDV-инфекции среди населения РС(Я) [2,3,16]. Таким образом, исследования показали весьма высокую частоту обнаружения репликативной активности заболевания среди больных вирусным гепатитом С и гепатитом D.

Для установления истинной картины инфицированности населения недостаточно определения только серологических маркеров вирусов гепатита. С целью уточнения диагноза используются специфические методы диагностики, такие как ПЦР-качественный. Для определения вирусной нагрузки, мониторинга специфического лечения противовирусными препаратами применяется ПЦР-количественный. Нами в последние годы (2014-2018 гг.) при мониторинговых исследованиях проведено тестирование населения на ВГ методом ПЦР без предварительного этапа серологической диагностики методом ИФА. Всего обследовано 645 чел. Из них группа условно здоровых лиц (I группа) составила 440 чел., группа больных с ВГ различной этиологии (II группа) – 205. Результаты тестирования на ПЦР отражены в табл. 2.

Среди обследованных условно здоровых лиц (I группа) доля больных с вирусом гепатита С составила 2,72%, с вирусом В – 1,81, с вирусом гепатита D – 2,04%. В группе больных ВГ (II группа) так же, как и в предыдущих исследованиях, большая доля приходится на хронический вирусный гепатит С. Так, РНК вируса гепатита С выявлен у 20,48% больных, ДНК вируса гепатита В - у 14,63% больных. Доля больных с вирусом гепатита D среди всех обследованных составила 11,21%. В группе больных с вирусом гепатита В (30 чел.) в 76,6% случаев выявлен вирус гепа-

тита D (23 чел.). Среди всех обследованных обнаружен вирус гепатита G (РНК HGV) в 7,46% случаев. В настоящее время в доступной литературе нет сведений о том, что вирус гепатита G самостоятельно вызывает хронический вирусный гепатит и связанные с ним лабораторные сдвиги и морфологические изменения в печени [10].

Наличие в крови РНК HDV у 4,96% обследованных, ДНК HBV у 5,89% и РНК HCV у 8,37% указывает на то, что следует рассматривать республику как эндемичную территорию с высокой репликативной активностью всех вирусов гепатита.

По литературным сведениям, в мире зараженными вирусом гепатита G могут быть от 0,75-1,5 млрд. чел. и связаны они с вирусами гепатита В и С [8, 15]. В наших исследованиях у 22 чел. из 340 обследованных были обнаружены вирусы гепатита G, что составило 6,47% случаев. При этом у условно здоровых лиц этот показатель составил 3,7%, у больных вирусным гепатитом с различной этиологией – 10,7%. По данным зарубежных авторов, среди здоровых доноров антитела к вирусу G встречаются у 4,3% чел. [14].

Полученные при ПЦР исследовании данные свидетельствуют, что монорепликативный вариант вирусных гепатитов среди условно здоровых лиц обнаружен в 85,71% (18 чел. из 21) случаев, а микст-репликативный вариант ВГ – в 14,39% (3 чел. из 21) (табл. 3).

Микст-вирусные гепатиты в I группе условно здоровых лиц выявлены у 3 чел., во II группе больных - у 14 чел. В обеих группах наибольшее количество приходится на микст-вирусные гепатиты В и D (ДНК HBV+РНК HDV+).

Был проведен анализ широты распространения серологических маркеров вируса гепатита Е среди условно здоровых лиц и среди больных ХВГ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на различные пути передачи инфекции, антитела к вирусу гепатита Е встречаются в 37,5% случаев, а микст-гепатит С+Е – 42,6%. Двойной микст-гепатит Е+В и тройной микст-гепатит Е+В+С были выявлены с одинаковой частотой - по 9,1% случаев. А при микст-вирусном гепатите В+С+D антитела к вирусу гепатита Е были обнаружены лишь в 3% случаев (рисунок).

Выводы:

1. По состоянию на январь 2020 г., по данным республиканского регистра, основную часть больных составляют пациенты с хроническими формами

Таблица 2

Распространенность вирусов ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV и РНК HGV среди различных групп населения

Группа исследуемых	ДНК HBV		РНК HCV		РНК HDV		РНК HGV	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа (n=440)	8	1,81	12	2,72	9	2,04	7 (+) из 272	2,57
II группа (n=205)	30	14,63	42	20,48	23	11,21	15 (+) из 201	7,46
χ^2	39,149		57,504		23,054		5,176	
p	<0,001		<0,001		<0,001		0,023	
OR*	0,108		0,109		0,165		0,328	
Всего (n=645)	38	5,89	54	8,37	32	4,96	22 (+) из 473	4,65

Таблица 3

Широта распространения моновирусных и сочетанных микст-вирусных гепатитов

	I группа (n-440)		II группа (n-205)		X²	p
	абс.	%	абс.	%		
Моновирусная инфекция						
Моно ДНК HBV +	2	11,11	19	23,75	0,74	0,38
Моно РНК HCV +	6	33,33	37	46,25	0,54	0,46
Моно РНК HDV +	4	22,22	9	11,25	0,73	0,39
Моно РНК HGV +	6	33,34	15	18,75	1,01	0,29
Всего моно ВГ	18	85,71	80	85,1		
Микст-вирусная инфекция						
Микст ДНК HBV+РНК HCV+	0		2	14,28	0,08	0,77
Микст ДНК HBV+РНК HDV+	2	66,66	6	42,85	0,01	0,91
Микст ДНК HBV+РНК HGV+	0		3	21,42	0,00	0,96
Микст ДНК HCV+РНК HDV +	0		1	7,14	0,77	0,38
Микст ДНК HCV+РНК HGV +	1	33,34	1	7,14	0,08	0,77
Микст РНК HDV+РНК HGV+	0		1	7,14	0,77	0,38
Всего микст ВГ	3	14,39	14	14,9		
Всего больных	21	14,29	94	14,9		

вирусных гепатитов В и С – 99,8%, среди которых 49,5% ХВГ В, 45,5% ХВГ С, а острый вирусный гепатит был зарегистрирован лишь 0,11% случаев;

2. Выявлена высокая степень больных ХВГ D (17,6%) среди больных ХВГ В, так как патогенетические механизмы дельта-инфекции имеют несомненную связь и зависимость от вируса гепатита В.

3. Среди всех больных хронические микст-вирусные гепатиты зарегистрированы в 3,79% случаев и были преимущественно вызваны сочетанием вирусов гепатита В и С в 91,05% случаев, вирусов гепатита В, С и D – 8,5%.

4. Мониторинговые исследования широты распространения серологических маркеров ВГ среди условно здоровых лиц методом ИФА показали маркеры вируса гепатита Е (а-HEV IgG) в 19,7% случаев, вируса гепатита С (а-HCV) – 12,7%, вируса гепатита В (HBsAg) – 9,8%. Причем у данных серопозитивных исследуемых репли-

кация вируса С (РНК HCV), вируса В (ДНК HBV) отмечалась в 77,7 и 71,4% соответственно.

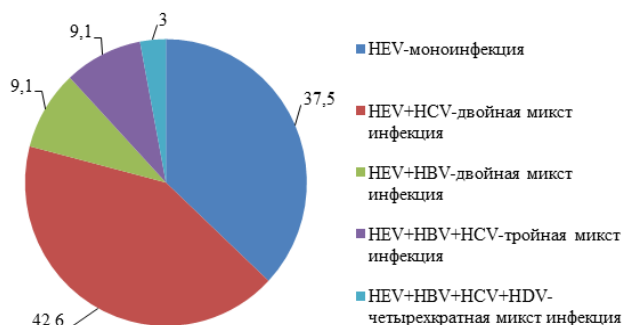
5. Мониторинговые исследования методом ПЦР широты распространения вирусов ВГ среди условно здоровых лиц обнаружили РНК HCV в 2,7% случаев, ДНК HBV – 1,81, РНК HDV – 2,05, РНК HGV – 2,57%, среди больных ВГ – 20,4; 14,63; 11,21; 7,46% соответственно.

6. В структуре микст-вирусных гепатитов наиболее часто были обнаружены микст-гепатит Е+С (42,6%), далее микст-гепатиты С+G (21,42%), В+С (14,28%), Е+В (9,1%). Хотя в отдельных случаях у больных обнаруживали маркеры большего числа типов ВГ, что подтверждается выявлением пациентов с тройным микст-гепатитом Е+В+С в 9,1% случаев и четырехкратной Е+В+С+D инфекцией в 9,1% случаев.

Заключение. Таким образом, эпидемическая ситуация по ВГ в Якутии неблагоприятная и характеризуется

исключительно высокой интенсивностью эпидемического процесса парентеральных вирусных гепатитов В, С, D, G и энтерального гепатита Е.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №18-415-140005 p_a.



Частота выявления серологических маркеров парентеральных гепатитов В, С, D и энтерального гепатита Е

Литература

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

Abdurakhmanov D.T. Chronic hepatitis B and D / D.T. Abdurakhmanov. – М.: GEOTAR-Media, 2010. – 288 p.

2. Алексеева М.Н. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия): дис. ... д-ра мед. наук / М.Н. Алексеева. – СПб., 2002. – 285 с.

Alekseeva M.N. Viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia): dis. ... doctor of medical sciences. – St. Petersburg, 2002. – 285 p.

3. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваемости в городе Якутске и в районах Республики Саха (Якутия) / Л.Е. Гриненко, М.Н. Алексеева, А.М. Саммель [и др.]: сборник научных статей. – Якутск, 1995. – С. 55.

Clinical and epidemic characteristics of the incidence in the city of Yakutsk and in the regions of the Republic of Sakha (Yakutia) / L.E. Grinenko, M.N. Alekseeva, A.M. Sammel [et al.]: collection of scientific articles. – Yakutsk, 1995. – P. 55.

4. Кузнецова И.О. Оценка влияния вакцинации против гепатита В подростков, новорожденных детей и лиц из групп риска на активность эпидемического процесса HB-вирусной инфекции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.О. Кузнецова. – М., 1999. – 25 с.

Kuznetsova I.O. Evaluation of the effect of hepatitis B vaccination in adolescents, newborns and people at risk for the activity of the epidemic process of HB virus infection / I.O. Kuznetsova: abstract. diss. ... of medical sciences. – М., 1999. – 25 p.

5. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 4 марта 2011 г. № 01/2390-1-32 «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за вирусными гепатитами». – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4092267/#review> (дата обращения: 01.04.2011).

Letter of the federal service for supervision of consumer rights protection and human well-being of march 4, 2011 № 01/2390-1-32 «On the interaction of territorial bodies and institutions of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare with the Reference Center for Monitoring Viral Hepatitis». – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4092267/#review> (date of request: 01.04.2011).

6. Приказ Минздрава России от 30 октября 2007 г. № 673 О внесении изменений и дополнений в приказ от 27 июня 2001 г. № 229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям». – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4085698/> (дата обращения: 01.04.2011).

Order of the Ministry of Health of Russia of October 30, 2007 № 673 On amendments and additions to the order of June 27, 2001 № 229 «On the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations according to epidemic indications». – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4085698/> (date of request: 01.04.2011).

7. Слепцова С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия) / С.С. Слепцова. – М., 2017. – 208 с.

Sleptsova S.S. Parenteral viral hepatitis and their outcomes in the Republic of Sakha (Yakutia) / S.S. Sleptsova. – М., 2017. – 208 p.

8. Современный взгляд на вирусные гепатиты / под. ред. А.В. Шаброва. – М.: Миклош, 2010. – 168 с.

A modern view of viral hepatitis / under. ed. A.V. Shabrov. – M.: Miklosh, 2010. – 168 p.

9. Сомова Л.Г. Регистр больных хроническими вирусными гепатитами / Л.Г. Сомова. – URL: <https://medgepatit.com/getatit/registr-bolnyh-hronicheskimi-virusnymi-gepatitami/> (date of request: 01.04.2011).

Somova L.G. Register of patients with chronic viral hepatitis / L.G. Somova. – URL: <https://medgepatit.com/getatit/registr-bolnyh-hronicheskimi-virusnymi-gepatitami/> (date of request: 01.04.2011).

10. Учайкин В.Ф. Инфекционная гепатология: руководство для врачей / В.Ф. Учайкин, Т.В. Черднichenko, А.В. Смирнов. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 608 с.

Uchaykin V.F. Infectious hepatology: a guide for doctors / V.F. Uchaykin, T.V. Cherednichenko, A.V. Smirnov. – M.: GEOTAR-Media, 2014. – 608 p.

11. Факторы, влияющие на частоту заболевания первичным раком печени в Якутии / Т.Т.

Бугаева, П.М. Иванов, М.Н. Алексеева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 27-29.

Factors affecting the incidence of primary liver cancer in Yakutia / T.T. Bugaeva, P.M. Ivanov, M.N. Alekseeva [et al.] // Yakut medical journal. – 2009. – № 3. – P. 27-29.

12. Хронический вирусный микст-гепатит: современные клинико-эпидемиологические аспекты / М.Г. Авдеева, В.Н. Городин, И.И. Кулбужева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 19-25.

Chronic viral mixed hepatitis: modern clinical and epidemiological aspects / M.G. Avdeeva, V.N. Gorodin, I.I. Kulbuzheva [et al.] // Epidemiology and Infectious Diseases. – V.20. – № 6. – 2015. – P. 19-25.

13. Шахгильдян И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384 с.

Shakhgildyan I.V. Parenteral viral hepatitis (epidemiology, diagnosis, prevention) / I.V. Shakhgildyan, M.I. Mikhailov, G.G. Onishchen-

ko. – M.: GOU VUNMTS Ministry of Health of the Russian Federation, 2003. – 384 p.

14. Alhethel A. Hepatitis G virus in Saudi blood donors and chronic hepatitis B and C patients / A. Alhethel, M.M. El-Hazmi // The journal of infection in developing countries. – 2014. – Vol. 5. – № 8 (1). – P. 110-115. – DOI: 10.3855/jdc.3796.

15. Chivero E.T. Tropism of human pegivirus (formerly known as GB virus C/hepatitis G virus) and host immunomodulation: insights into a highly successful viral infection / E.T. Chivero, J.T. Stapleton // Journal of general virology. – 2015. – Vol. 96 (Pt 7). – P. 1521-1532. – DOI: 10.1099/vir.0.000086.

16. Parenteral viral hepatitis (B, C, D) in the Sakha Republic (Yakutia) / S.I. Semjonov, R.G. Savvin, S.G. Nikitina [et al.] // Life science journal. – 2014. – Vol. 11. – № 8s. – P. 454-458.

17. Symposium report: emerging threats for human health – impact of socioeconomic and climate change on zoonotic diseases in the Republic of Sakha (Yakutia), Russia // International journal of circumpolar health. – 2020. – Vol. 79. – № 1. – DOI: 10.1080/22423982.2020.1715698.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Т.А. Баирова, О.А. Ершова, С.И. Колесников, Л.И. Колесникова

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА Q192R ГЕНА ПАРАОКСОНАЗЫ 1 В РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.19

УДК 575.174.015.3

Параоксоназа 1 (PON1) участвует в метаболизме липидов и биотрансформации ксенобиотиков. Сообщалось, что полиморфизм Q192R влияет на активность параоксоназы, определяя дифференцированную чувствительность к некоторым фосфорорганическим пестицидам и предрасположенность к заболеваниям, связанным с нарушениями липидного обмена. Целью настоящего исследования явилось определение частоты аллелей и генотипов полиморфизма Q192R гена PON1 в разных популяциях Восточной Сибири: русские, буряты, эвенки, тофалары. Эвенки, тофалары и буряты, относящиеся к североазиатской малой расе, образуют отдельный кластер, дистанцированный от популяций дальневосточных монголоидов (японцы, корейцы) и европеоидных популяций.

Ключевые слова: параоксоназа, ген, полиморфизм Q192R, эвенки, буряты, тофалары, популяция.

Paraoxonase 1 (PON1) is an enzyme, which involved in lipid metabolism and biotransformation of xenobiotics. It was reported that the Q192R polymorphism affects the activity of paraoxonase, determining the differential sensitivity to certain organophosphorus pesticides and the predisposition to diseases associated with lipid metabolism disorders. The aim of this study was to determine the frequency of alleles and genotypes of the Q192R polymorphism of PON1 gene in different populations of Eastern Siberia: Russians, Buryats, Evenks, Tofalars. Evenks, Tofalars and Buryats, belonging to the North Asian small race, form a separate cluster, distanced from the populations of the Far Eastern Mongoloids (Japanese, Koreans) and Caucasoid populations.

Keywords: paroxonase, gene, polymorphism Q192R, Evenks, Buryats, Tofalars, population.

Введение. Формирование здоровья популяций представляет собой длительный многовековой процесс, зависящий от большого количества факторов, внутренних и внешних. К

внутренним факторам следует отнести пол, возраст, наследственность и пр. К внешним – питание, образ жизни, климатогеографические, экологические и др. факторы. Результатом взаимодействия этих факторов является своеобразие метаболических характеристик как результат биокультурной адаптации популяции к климатическим условиям. Как показали ранее проведенные исследования, у коренных народов Севера и Сибири традиционно в питании преобладают продукты с высоким содержанием жиров и белков. Закрепленные тысячелети-

ями традиции питания определяют формирование генотипа, направленного на выработку биохимического фенотипа, способного максимально компенсировать высокоатерогенный пищевой дисбаланс. Полагаем, изучение генетического разнообразия популяций необходимо как для понимания этногенеза народов, так и для анализа и прогнозирования здоровья популяции, ее адаптации к меняющимся экологическим условиям и пищевому рациону [1, 2, 16].

Одним из генов, участвующих как в метаболизме липидов, так и биотранс-

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г.Иркутск: БАИРОВА Татьяна Ананьевна – д.м.н., руковод. лаб., tbairova38@mail.ru. ЕРШОВА Оксана Александровна – к.б.н., н.с., КОЛЕСНИКОВ Сергей Иванович – академик РАН, КОЛЕСНИКОВА Любовь Ильинична – академик РАН, научн. руковод. Центра.

формации ксенобиотиков, является ген параоксоназы 1 (*PON1*). В настоящее время описано три представителя семейства параоксоназ — *PON1*, *PON2*, *PON3*. Однако только *PON1* обладает параоксоназной активностью, *PON3* имеет очень низкую параоксоназную активность, а *PON2* не обладает ею вообще [18].

Параоксоназа 1 (*PON1*) представляет собой белок, состоящий из 354 аминокислот с молекулярной массой 43 кДа [4]. Являясь ферментом с широкой субстратной специфичностью, *PON1* предотвращает окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гидролизует липопероксиды, сложные эфиры, лактоны, фосфорорганические соединения, эфиры эстрогена, многочисленные экзогенные и эндогенные сложные эфиры и циклические карбонаты. Эти соединения широко применяются в сельском хозяйстве и промышленности, используются в качестве лекарственных средств, а некоторые из них являются боевыми отравляющими веществами (зарин, заман, табун) [18].

Носительством некоторых полиморфизмов *PON1* определяет различие активности параоксоназы более чем в 40 раз, в том числе полиморфизм *Q192R* или *Gln192Arg* (dbSNP: rs662) [13]. Т. Bhattacharyya с соавт. [23] указывают на низкую активность *PON1* у носителей 192QQ-генотипа *PON1*.

Распространенность носителей QQ192-генотипа и Q-аллеля варьирует у представителей разных рас и этнических групп: QQ-генотипа — от 3,7% среди нигерийцев [10] до 55,6% среди жителей Финляндии [11].

Целью работы явилось изучение частоты генотипов и аллелей полиморфизма *Q192R* гена *PON1* в разных этнических группах Восточной Сибири: русские, буряты, эвенки, тофалары.

Материалы и методы. В исследование включено 282 респондента, проживающих на территории Восточной Сибири, в том числе русские — 102 чел. (средний возраст $15,82 \pm 1,06$ года), буряты — 80 ($14,53 \pm 1,84$), эвенки — 65 ($14,43 \pm 10,63$), тофалары — 35 (средний возраст $19,15 \pm 9,63$ года). Этническая принадлежность определялась методом анкетирования с учетом указаний на национальную принадлежность предков до третьего поколения.

Исследованные коренные народы Сибири относятся к монголоидной расе, входят в состав малой североазиатской расы, но принадлежат к разным антропологическим типам: буряты

и эвенки к байкальскому, тофалары — к катаганскому. Эвенки и тофалары относятся к малочисленным народам России (постановление Правительства РФ от 24 марта 2000 г. № 255). По итогам переписи 2010 г., в России проживают 461 389 бурят, 38 396 эвенков и 762 тофалара.

В настоящее время тофалары проживают на территории Восточных Саян в пределах 3 муниципальных образований, объединенных историко-культурным названием Тофалария и расположенных на юге Иркутской области, в труднопроходимой местности. Связи с областным центром г. Иркутском нет. Связь с районным центром осуществляется посредством малой авиации, сообщение между населенными пунктами — с использованием конного и авиатранспорта.

Территорией компактного проживания эвенков является северный Катаганский район Иркутской области, где проживает 586 эвенков из 1272, зарегистрированных в Иркутской области (рис. 1).



Рис. 1. Карта Иркутской области с указанием территорий обследованных популяций

Обследование подростков и забор крови проводились в период с 2009 по 2014 г. в ходе экспедиционных работ в населенных пунктах Иркутской области, выбор которых определялся этническим составом населения согласно данным Всероссийской переписи 2010 года: Баяндай (буряты), Ербогачён (эвенки), Алыгджер (тофалары), Верхняя Гутара (тофалары) и Нерха (тофалары).

В работе с группами людей соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.)). Все участники исследования информиро-

ваны о научной направленности исследования и дали свое согласие на участие в совместной работе.

Материалом для генетического исследования послужила ДНК, выделенная из образцов цельной венозной крови. Кровь забиралась из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом (6%-й раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты; ГОСТ 10652-73). ДНК выделяли сорбентным методом, используя наборы «ДНК-сорб-В» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия). Типирование полиморфизма гена проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе Термик производства компании «ДНК-Технологии» (Москва). В работе использовали коммерческие наборы реагентов для идентификации полиморфных маркеров SNP-экспресс-кардиогенетика (НПФ «Литех», Россия). ПЦР-продукты анализировали с помощью горизонтального электрофореза в 3%-ном агарозном геле с окрашиванием бромистым этидием (0,05 мкг/мл).

Для обработки полученных данных применяли методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 8.0. Для оценки соответствия распределения генотипов ожидаемым значениям использовали равновесие Харди-Вайнберга (онлайн-калькулятор OEGE Hardy-Weinberg Equilibrium). Для сравнения частоты аллелей и генотипов между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Кластеризация популяций производилась по методу Уорда (Ward) с использованием меры расстояния Эвклида (STATISTICA 8.0.).

Результаты и обсуждение. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма *Q192R* гена *PON1* в исследуемых группах показана в табл. 1. Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма в группах соответствовало закону распределения Харди-Вайнберга.

В исследуемых группах были выявлены все три генотипа. Наиболее часто встречается гетерозиготный QR-генотип и Q-аллель. Статистически значимых различий частоты встречаемости генотипов и аллелей между изучаемыми группами не выявлено.

Результаты попарного сравнения распространенности аллеля R полиморфного локуса между изучаемыми популяциями и другими популя-

Таблица 1

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма *Q192R* гена *PON1* в исследуемых группах

Генотипы, аллели	Частота встречаемости в группах, абс.число (%)			
	русские n – 102	буряты n – 80	эвенки n – 65	тофалары n – 35
<i>QQ</i>	47 (46)	24 (30)	26 (40)	13 (37)
<i>QR</i>	49 (48)	46 (57,5)	29 (45)	17 (49)
<i>RR</i>	6 (6)	10 (12,5)	10 (15)	5 (14)
Аллель <i>Q</i>	143 (70)	48 (59)	40 (62)	21 (61)
Аллель <i>R</i>	61 (30)	32 (41)	25 (38)	14 (39)
Харди-Вайнберг, χ^2	2,17	2,78	0,16	0,02

Примечание. n – число обследованных.

циями мира (по литературным данным) представлены в табл. 2.

Частота встречаемости *R*-аллеля широко варьирует в разных популяциях мира – от 19% в выборке кенийцев [10] до 62% в выборке корейцев [12].

При сравнении частоты *R*-аллеля у русских, бурят, эвенков и тофалар выявлены статистически значимые различия с данными у корейцев [12] и японцев [4]. Вместе с тем данные о распространённости *R*-аллеля в азиатских популяциях противоречивы. Так, если, по данным Suehiro T. и Hong S.H., в японской и корейской популяциях регистрируется высокая частота *R*-аллеля, то Yamada Y. [7] и Shin B.S. [26] указывают на противопо-

ложные данные, на большую частоту встречаемости *Q*-аллеля в указанных странах.

Выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости *R*-аллеля у представителей коренных народов Северной Азии с европеоидами (греки, итальянцы, хорваты, американцы) и африканцами за счет большей частоты *R*-аллеля в изученных нами этногруппах (буряты, тофалары, эвенки).

Следует полагать, что более высокая распространенность *R*-аллеля среди коренного населения Сибири (39-41%), детерминирующего повышение активности PON, вероятно, отражает реакцию на эволюционно

сложившийся у коренных народов Сибири стереотип питания с преобладанием липидно-белкового компонента. Так, по мнению E. Thomàs-Moya [19], диеты с высоким содержанием жиров способны оказывать неблагоприятное воздействие на экспрессию гена *PON1* [19]. Напротив, повышение экспрессии гена *PON1* регистрируется при потреблении флавоноидов, присутствующих в овощах и фруктах [21], витаминов С и Е [27], гранатового сока [20], резвератрола – природного антиоксиданта из группы полифенолов, содержащегося в кожуре винограда, красном вине и других растительных продуктах [25]. Сотрудниками «Institut Municipal d'Investigació Mèdica» показано, что высокое потребление олеиновой кислоты в оливковом масле связано с повышенным уровнем PON1 у субъектов с генотипами *QR* и *RR* полиморфизма *Q192R* гена *PON1* [14]. В рационе коренных народов Сибири традиционно крайне низкое содержание перечисленных продуктов, способных усиливать экспрессию PON, а некоторые продукты совсем отсутствуют. Однако в современных условиях, с изменением традиций питания, в рационе коренных народов Северной Азии появляются богатые флавоноидами продукты питания, пищевая ценность которых в условиях генетически детерминированных особенностей метаболизма требует дополнительных исследований в плане их влияния на метаболизм, в том числе липидный обмен.

Далее, для оценки степени генетического родства изучаемых популяций Сибири между собой, а также с другими популяциями мира, представляющими как монголоидов, так и другие расово-этнические группы, проведен кластерный анализ. Для построения филогенетического древа использована информация о частоте полиморфизма *Q192R* гена *PON1* в 20 популяциях мира (рис. 2).

Из топологии древа очевидна близость генофондов эвенков, бурят и тофалар, с одной стороны, и сходство с китайцами, проживающими в Пекине (Китай) – с другой. Популяции континентальных монголоидов, в том числе буряты и тофалары, относящиеся к центральноазиатским монголоидам и эвенки, представляющие североазиатскую расу, образуют единый кластер, который отчетливо дистанцирован от дальневосточной группы тихоокеанских монголоидов (японцы, корейцы), а также европеоидных популяций и афроамериканцев.

Таблица 2

Распространенность аллеля *R* полиморфизма *Q192R* гена *PON1* в разных популяциях мира

Популяция	N	Аллель <i>R</i>	Достоверность различий, p				Ссылка
			русские	буряты	эвенки	тофалары	
Русские	102	0,3	-	-	-	-	Собственные данные
Буряты	80	0,41	0,091	-	-	-	
Эвенки	65	0,38	0,175	0,713	-	-	
Тофалары	35	0,39	0,233	0,867	0,976	-	
Татары	1116	0,31	0,805	0,069	0,133	0,225	[3]
Иранцы	78	0,28	0,815	0,061	0,114	0,162	[15]
Индийцы	221	0,29	0,879	0,040*	0,074	0,137	[17]
Мексиканцы	64	0,51	0,000*	0,231	0,046*	0,143	[24]
Греки	490	0,25	0,172	0,002*	0,003*	0,018*	[22]
Итальянцы	544	0,24	0,088	0,000*	0,001*	0,010*	[8]
Голландцы	201	0,32	0,648	0,146	0,285	0,354	[11]
Хорваты	166	0,23	0,088	0,001*	0,002*	0,010*	[11]
Американцы	2553	0,28	0,609	0,013*	0,020*	0,069	[9]
Китайцы	70	0,4	0,068	0,969	0,792	0,960	[6]
Корейцы	988	0,3	0,962	0,044	0,081	0,162	[26]
Корейцы	123	0,62	0,000*	0,002*	0,000*	0,000*	[12]
Японцы	2210	0,33	0,397	0,152	0,306	0,394	[7]
Японцы	132	0,6	0,000*	0,005*	0,000*	0,002*	[4]
Африканцы	100	0,24	0,221	0,006*	0,011*	0,029*	[5]
Кения	99	0,19	0,018*	0,000*	0,003*	0,012*	[10]

Примечание. p – уровни статистической значимости после сравнения представленных популяций с популяциями Восточной Сибири с использованием критерия χ^2 . * и жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия.

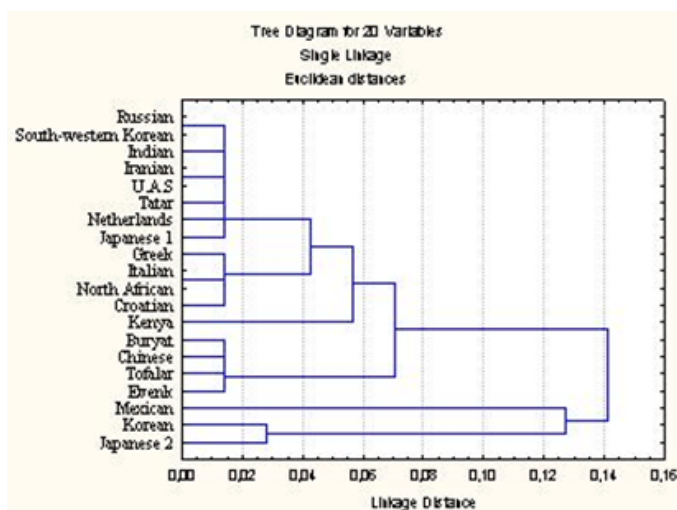


Рис. 2. Генетическая дендрограмма некоторых мировых популяций по полиморфизму Q192R гена *PON1*

Заключение. Совокупность данных свидетельствует о высокой распространенности R-аллеля полиморфизма Q192R гена *PON1*, определяющего повышение активности параоксоназы 1, у представителей коренных народов Северной Азии: бурят, тофалар, эвенков. Повышение активности параоксоназы, обладающей антиоксидантными и антиатерогенными свойствами и препятствующей окислению липидов в высокоатерогенные липопротеиды низкой плотности, является отражением формирования адаптивного типа метаболизма в условиях эволюционно сложившегося полярного (белково-липидного) проатерогенного типа питания в популяциях северных народов. Отсутствие различий частоты генотипов и аллелей полиморфизма Q192R гена *PON1* в изучаемых этнических выборках указывает на общность современных континентальных монголоидов, представляющих, в том числе, разные антропологические типы малой североазиатской расы внутри монголоидной расы. Для исследованной выборки европеоидной расы отмечается низкий уровень генетической подразделенности относительно европеоидов, проживающих в Голландии, Греции, Италии.

Литература

1. Нутрициогенетика и факторы риска сердечно-сосудистой патологии: ассоциативные исследования в популяциях Восточной Сибири / Т.А. Баирова, В.В. Долгих, Л.И. Колесникова [и др.] // Бюл. Восточно-Сибирского науч. центра СО РАМН. - 2013; 4(92):87-92.
2. Nutritional genetics and risk factors for cardiovascular disease: associative studies in populations of Eastern Siberia. / T.A. Bairova, V.V. Dolgich, L.I. Kolesnikov [et al.] // Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 4(92):87-92.
3. Окислительный стресс и ген каталазы / О.А.Ершова, Т.А.Баирова, С.И.Колесников [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. - 2016; 3(161):378-381.
4. Oxidative Stress and Catalase Gene / О.А.Ершова, Т.А.Баирова, С.И.Колесников [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2016; 3(161):378-381.
5. Полиморфизм 192Q/R гена параоксоназы 1 у стариков и долгожителей в этнической группе татар / В.В. Паук, И.А. Туктарова, Т.Р. Насибуллин [и др.] // Молекулярная биология. - 2007; 4:539-545.
6. Polymorphism 192Q/R of the paraoxonase 1 gene in elderly and long-lived in the Tatar ethnic group. V.V.Pauk, I.A.Tuktarova, T.R.Nasibullin [et al.] // Molecular biology. 2007;4:539-545.
7. A polymorphism upstream from the human paraoxonase (*PON1*) gene and its association with *PON1* expression. / T.Suheiro, T.Nakamura, M.Inoue [et al.] // Atherosclerosis. 2000;150:295-298. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00379-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00379-2)
8. Association between Paraoxonase 1 (*PON1*) Polymorphisms and the Risk of Acute Coronary Syndrome in a North African Population / A.Bounafaa, H.Berrougui, N.Ghalim [et al.] // PLoS ONE. 2015;10(8):e0133719. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133719>
9. Association of a polymorphism in *PON1* gene with steroid-induced osteonecrosis of femoral head in Chinese Han population / Z.Wang, Y.Zhang, X.Kong [et al.] // Diagnostic Pathology. 2013;8:186 <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-186>
10. Association of polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese / Y.Yamada, F.Ando, N.Niino [et al.] // J. Hum. Genet. 2003. Vol;48:469-475. <https://doi.org/10.1007/s10038-003-0063-x>
11. CYP17, GSTP1, *PON1* and *GLO1* gene polymorphisms as risk factors for breast cancer: an Italian case-control study / C. A. Tognelli, C. D. Buono, V. Ludovini [et al.] // BMC Cancer. 2009;9:115 <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-115>
12. Evaluation of the paraoxonases as candidate genes for stroke: Gln192Arg polymorphism in the paraoxonase 1 gene is associated with increased risk of stroke / K.Ranade, T.G.Kirchgesner, O.A.Iakubova [et al.] // Stroke. 2005;36:2346-2350 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000185703.88944.7d>
13. GenBank: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
14. Genetic frequencies of Paraoxonase 1 gene polymorphisms in croatian population / M. Grdic, K.Barisic, L.Rumora [et al.] // Croat. Chem. Acta. 2008;81(1):105-111
15. Genetic Variations of Cholesterol Ester Transfer Protein Gene in Koreans / S.H.Hong, Y.R.Kim, J.Song, J.Q.Kim // Human Biology. 2001; 6:815-821. 10.1353/hub.2001.0083
16. Human paraoxonase-1 (*PON1*): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles / M.Mackness, B.Macknes // Gene. 2015;1:12-21. doi.org/10.1016/j.gene.2015.04.088
17. Interaction between the Gln-Arg 192 variants of the paraoxonase gene and oleic acid intake as a determinant of high-density lipoprotein cholesterol and paraoxonase activity / M.Tomás, M.Senti, R.Elosua [et al.] // European Journal of Pharmacology. 2001;2:3:121-128. [doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)01482-0](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)01482-0)
18. Lack of association between paraoxonase-1 Q192R polymorphism and rheumatoid arthritis in southeast Iran / M.Hashemi, A.K.Moazeni-Roodi, A.Fazaeli [et al.] // Genetics and Molecular Research. 2010;9(1):333-339 <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2010/vol9-1/pdf/gmr728.pdf>
19. Oxidative stress and antioxidant defense parameters in different diseases: ethnic aspects / M.A.Darenskaya, S.I.Kolesnikov, L.V.Rychkova [et al.] // Free Radical Biology & Medicine. 2018;120S1:C. S60. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.199>
20. Paraoxonase gene Q192R & L55M polymorphisms in Indians with acute myocardial infarction & association with oxidized low density lipoprotein / R.Lakshmy, D.Ahmad, R.A.Abraham [et al.] // Indian J Med Res. 2010;131:522-529 <https://pdfs.semanticscholar.org/b71c/cd65bbd0f6342e5e4d5f869ff9f5bc71652.pdf>
21. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase / M.Aviram, M.Rosenblat, C.L.Bisgaier [et al.] // J. Clin. Invest. 1998;8:1581-1590. <https://doi.org/10.1172/JCI1649>
22. Paraoxonase 1 response to a high-fat diet: gender differences in the factors involved / E. Thomàs-Moyà, M. Gianotti, A.M. Proenza, I. Llado // Molecular Medicine. - 2007 - Vol. 13, № 3-4. P. 203-209. <https://doi.org/10.2119/2006-00078.thomas-moya>
23. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice / M.Aviram, L.Dornfeld, M.Rosenblat [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. 2000;5:1062-1076. doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1062
24. Quercetin up-regulates paraoxonase 1 gene expression with concomitant protection against LDL oxidation / M.Gong, M.Garige, R.Varatharajulu [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communication. 2009;4:1001-1004. doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.01.015
25. Relation of *PON1* and *CYP1A1* genetic polymorphisms to clinical findings in a cross-sectional study of a Greek rural population professionally exposed to pesticides / A.M.Tsatsakis, A.Zafiroopoulos, M.N.Tzatzarakis [et al.] // Toxicology Letters. 2009;186(1):66-72. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.10.018>
26. Relationship of paraoxonase 1 (*PON1*) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk / T.Bhattacharyya, S.J.Nicholls, E.J.Topol [et al.] // JAMA. 2008;299(11):1265-1276 <https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1265>
27. Relationship between the paraoxonase (*PON1*) L55M and Q192R polymorphisms and obesity in a Mexican population: a pilot study / M.Fe.Martínez-Salazar, D.Almenares-López, S.García-Jiménez [et al.] // Genes and Nutrition. 2011;6(4):361-368

<https://doi.org/10.1007/s12263-011-0215-0>

25. Resveratrol induces catalytic bioscavenger paraoxonase 1 expression and protects against chemical warfare nerve agent toxicity in human cell lines / B.F.Curtin, K.I.Seetharam, P.Dhoieam [et al.] // Journal of Cellular Biochem-

istry. 2008;103(5):1524-1535. doi.org/10.1002/jcb.21543

26. Shin B.S. Paraoxonase gene polymorphism in south-western Korean population / B.S. Shin // J. Korean Med. Sci. – 2009;24(4):561–566. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.4.561>

27. Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity / G.P.Jarvik, N.T.Tsai, L.A.McKinstry // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2002;22(8):1329-1333. doi.org/10.1161/01.atv.0000027101.40323.3a

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.20

УДК 616-006-036.22(571.1/.5+571.6)

Л.Н. Афанасьева, Л.С. Бурнашева

ДИНАМИКА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Проведен анализ основных статистических показателей, характеризующих состояние онкологической заболеваемости и смертности в Республике Саха (Якутия) и РФ. Детально выполнен анализ по районам республики. Выявлены основные тенденции заболеваемости злокачественными новообразованиями по отдельным локализациям за 2010-2019 гг. Представлены основные направления развития онкологической службы по снижению смертности населения республики от злокачественных новообразований и повышению качества жизни онкологических больных.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, онкологическая заболеваемость, Республика Саха (Якутия), Российская Федерация, скрининг.

The article analyzes the main statistical indicators that characterize the state of cancer incidence and mortality in the Republic of Sakha (Yakutia) and the Russian Federation. Detailed analysis was performed for the regions of the Republic. The main trends of cancer incidence for individual localizations for 2009-2019 are revealed. The main directions of development of oncologic service in the reduction of mortality of population of the Republic of Sakha (Yakutia) from malignant neoplasms and improve the quality of life of cancer patients are presented.

Keywords: malignant neoplasms, cancer incidence, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation, screening.

Введение. Борьба с онкологическими заболеваниями является одной из глобальных проблем современного общества. Ежегодно в мире регистрируется более 12 млн. новых случаев рака и около 6,2 млн. случаев смерти [6]. По данным ВОЗ, количество выявленных случаев во всем мире возрастает к 2050 г. до 24 млн. больных, а количество случаев смерти – до 16 млн. [7]. В России ежегодно регистрируют более 450 тыс. новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций, умирает более 80 тыс. людей [4,5]. Наибольшее число ЗНО диагностируется в старших возрастных группах (60 лет и более), около 65% – у мужчин и 55% – у женщин [1-3]. В связи с имеющейся статистикой заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний государством принят национальный проект «Здравоохранение», где одной из основных задач является борьба с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы исследования. В статье проанализированы статистические данные за 2010-2019 гг. по данным формы №7 федерального

статистического наблюдения «Сведения о злокачественных новообразованиях» по Республике Саха (Якутия). Все показатели рассчитаны с учетом статистических данных Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) по средней численности населения. Для сравнения взяты данные по РФ из официальных источников.

Результаты и обсуждение. В 2019 г. в Республике Саха (Якутия) впервые выявлено 2 719 случаев злокачественных новообразований, в том числе 1 308 (48,1%) у мужчин и 1 411 (51,9%) у женщин. Показатель заболеваемости ЗНО в динамике повышается и составил 280,7 на 100 тысяч населения, что на 7,3% больше, чем за 2018 г. Прирост данного показателя за 10-летний период составил 31,3% (рис. 1).

Наиболее высокий показатель заболеваемости выявлен среди лиц старшего возраста: 65-69 лет – 17,7%, 60-64 года – 17,5 и 55-59 лет – 14%.

Ведущими нозологиями в общей структуре онкологической заболеваемости являются следующие ЗНО: легкого (14,7%), молочной железы

(10,1), желудка (6,8), кожи (кроме меланомы) (6,6), печени (6,5), почки (5,4), ободочной кишки (5,2%), прямой кишки (4,7%), шейки матки (4,3%), предстательной железы (4,2%).

Показатель заболеваемости ЗНО выше среднереспубликанского показателя отмечен в 13 районах республики (табл. 1).

В остальных районах республики показатель заболеваемости ниже, чем в среднем по республике. Между тем отмечается рост заболеваемости в сравнении с 2018 г. в Верхневилуйском районе – на 47,1%, Сунтарском – на 28,6, Горном – на 28,4, Момском – на 11,9, Кобяйском – на 8,7%.

За 2019 г. 25,9% ЗНО выявлено активно, что на 2,7% ниже, чем в 2018 г., и в 3 раза больше, чем в 2010 г. (рис. 2).

Из числа больных, выявленных активно, 64,9% имели I-II стадии заболевания (в 2018 г. – 65,8%, 2017 г. – 63,6%). Из них пациенты с ЗНО визуальных локализаций составляют

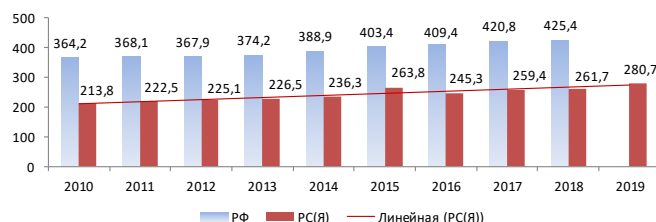


Рис. 1. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Саха (Якутия) за 2010-2019 гг. (на 100 тыс. населения)

Якутский республикан. онкологич. диспансер, МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – к.м.н., гл. врач, доцент, lenanik2007@mail.ru, **БУРНАШЕВА Любовь Степановна** – к.м.н., врач-методист, доцент, burnashevals@mail.ru

Таблица 1

**Ранжирование районов Республики Саха (Якутия)
с высоким уровнем онкологической заболеваемости в 2019 г.**

№	Административная территория, район	Показатель на 100 000 населения	Превышение среднереспубликанского показателя, %
	Республика Саха (Якутия)	280,7	
1	Абыйский	475,2	+69,3
2	Алданский	431,1	+53,6
3	Аллайховский	405,6	+44,5
4	Мегино-Кангаласский	353,1	+25,8
5	Нерюнгринский	352,8	+25,7
6	Среднеколымский	348,4	+24,1
7	Хангаласский	342,4	+22,0
8	Ленский	331,5	+18,1
9	Томпонский	324,2	+15,5
10	Верхнеколымский	318,2	+13,3
11	Оймяконский	298,4	+6,3
12	Оленекский	292,0	+4,0
13	г. Якутск	285,3	+1,6

46,1%, что на 36,8% больше, чем в 2018 г. (в 2018 г. – 33,7%, 2017 г. – 38,3).

Максимальные показатели активной выявляемости в 2019 г. отмечены в 19 районах: Анабарском (80%), Томпонском (64,7), Кобяйском (60), Верхневилуйском (46,8), Намском (45,5), Горном (44), Чурапчинском (42,9), Усть-Майском (37,5), Вилюйском (35,4), Булунском (35), Олекминском (34,4), Абыйском (33,3), Алданском (31,1), Мирнинском (30,1), Жиганском (30), Верхоянском (29,6), Нюрбинском (28,3), г. Якутске (25,9), Амгинском (25,9%).

Самый низкий удельный вес злокачественных новообразований, выявленных активно, регистрируется в следующих районах: Нерюнгринском – 8,3%, Усть-Алданском – 9,3, Хангаласском – 17,3, Оленекском – 18,2, Верхнеколымском, Усть-Янском и Эвено-Бытантайском – по 20%. В Аллаиховском, Момском и Нижнеколымском районах активная выявляемость ЗНО отсутствует.

Одним из основных показателей, определяющим прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики.

В 2019 г. 46,1% ЗНО диагностированы на ранних стадиях заболевания (на I и II), что на 5,8% выше, чем в 2018 г. Прирост за 10-летний период составил 56,4% (рис. 3).

Выявляемость ЗНО на ранних стадиях на уровне или выше среднереспубликанского показателя отмечается в 13 районах: Анабарском, Аллаиховском, Горном, Верхнеколымском,

Кобяйском, Мирнинском, Нерюнгринском, Среднеколымском, Усть-Алданском, Усть-Майском, Эвено-Бытантайском и г. Якутске.

Низкий показатель ранней выявляемости регистрируется в Оленекском районе – 18,2%, Жиганском – 20, Оймяконском – 26,1, Нижнеколымском – 27,3, Момском – 33,3, Мегино-Кангаласском – 36,1, Хангаласском – 36,3, Верхоянском – 37, Намском – 37,8, Томпонском – 38,9, Амгинском – 39,3, Сунтарском – 39,6, Чурапчинском и Усть-Янском – 40, Алданском – 40,1, Абыйском – 42,1, Олекминском – 42,6, Таттинском и Ленском – 42,9, Нюрбинском – 43,5, Верхневилуйском – 44,9, Булунском – 45%.

В 2019 г. в Республике Саха (Якутия) 26% ЗНО диагностированы при наличии отдаленных метастазов (на IV стадии), что на 2,4% меньше, чем в 2018 г., и на 25,4% меньше, чем в 2010 г. (рис. 4).

В Эвено-Бытан-

тайском районе в 2019 г. не зарегистрированы случаи ЗНО в запущенной стадии. В 14 районах показатель запущенности ниже, чем в среднем по республике: Аллаиховском, Алданском, Верхневилуйском, Вилюйском, Горном, Кобяйском, Мирнинском, Нерюнгринском, Нюрбинском, Олекминском, Таттинском, Чурапчинском, Усть-Алданском, Усть-Майском районах и в г. Якутске. Во всех остальных районах показатель онкологической запущенности выше среднереспубликанского: в Оленекском – 27,3%, Среднеколымском и Алданском – 28, Хангаласском – 28,4, Ленском – 28,6, Намском – 28,9, Верхоянском – 29,6, Жиганском – 30, Верхнеколымском – 30,8, Мегино-Кангаласском – 31,5, Абыйском – 31,6, Усть-Янском и Момском – 33,3, Сунтарском – 34, Булунском – 35, Нижнеколымском – 36,4, Анабарском – 40, Томпонском – 41,7, Амгинском – 50, Оймяконском – 52,2%.

В 2019 г. доля больных, умерших от ЗНО в течение первого года после установления диагноза из числа пациентов, взятых на учет в предыдущем году, составила 30,7%, что на 5,8% ниже, чем в 2018 г., и на 29,4% ниже, чем в 2010 г. (рис. 5).

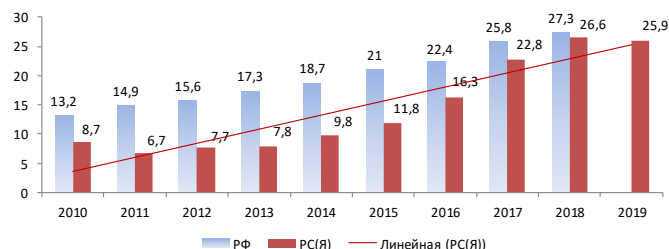


Рис. 2. Показатели активной выявляемости злокачественных новообразований в Республике Саха (Якутия) за 2010-2019 гг. (%)

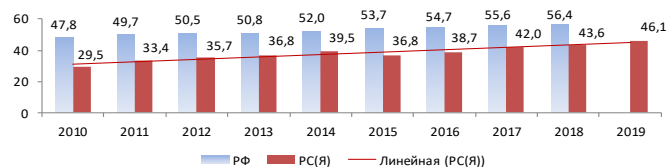


Рис. 3. Показатели выявляемости злокачественных новообразований на ранних стадиях в Республике Саха (Якутия) за 2010-2019 гг. (%)

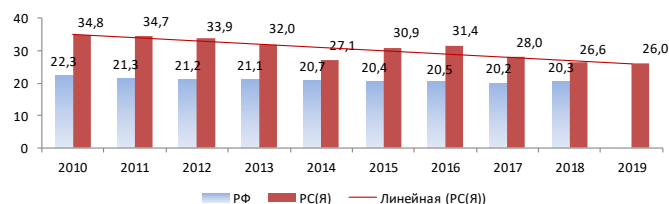


Рис. 4. Показатели запущенности злокачественных новообразований в Республике Саха (Якутия) за 2010-2019 гг. (%)

Показатель одногодичной летальности ниже, чем в среднем по республике, отмечается в 11 районах: Абыйском, Булунском, Вилуйском, Горном, Ленском, Мирнинском, Момском, Нерюнгринском, Таттинском, Томпонском и в г. Якутске. В остальных районах данный показатель остается выше среднереспубликанского показателя: в Анабарском – 90,9%, Эвено-Бытантайском – 83,3, Кобяйском – 54,5, Жиганском – 52,9, Верхнеколымском – 50, Мегино-Кангаласском – 50, Амгинском – 47,6, Нюрбинском – 44,3, Аллаховском – 42,9, Нижнеколымском – 42,9, Оймяконском – 41,7, Верхоянском – 41,4, Алданском – 41,3, Усть-Алданском – 40,4, Оленекском – 40, Чурапчинском – 40, Среднеколымском – 36,8, Намском – 35,6, Усть-Майском – 34,6, Хангаласском – 33,8, Сунтарском – 33,3, Усть-Янском – 33,3, Олекминском – 31,9, Верхневилуйском – 31,4%.

На конец 2019 г. в Республике Саха (Якутия) состояли на учете 12 881 пациент. Совокупный показатель распространенности ЗНО составил 1 329,9 на 100 тыс. населения, что практически на 7,1% выше, чем в 2018 г. Прирост за 10-летний период составил 38,2% (рис. 6).

Максимальные значения показателя распространенности ЗНО отмечены в Нерюнгринском (1910,6), Ленском (1758,1), Алданском (1670,6), Аллаховском (1659,3), Верхнеколымском (1566,3), Абыйском (1500,8), Нижнеколымском (1468,5), Усть-Майском (1402,8), Томпонском (1399,7), Оймяконском (1348,6), Мирнинском (1321,9) районах и в г. Якутске (1462,6). В остальных районах данный показатель ниже, чем в среднем по республике.

Одним из наиболее объективных критериев оценки эффективности противораковой борьбы является показатель выживаемости. В 2019 г. 6 455 больных, или 50,1% всех больных со злокачественными новообразованиями, находящихся под наблюдением онкологического учреждения, состоят на учете 5 лет и более, что на 1,4% больше, чем в 2018 г. (рис. 7).

Высокие показатели 5-летней выживаемости (на уровне или выше среднереспубликанского показателя) регистрируются в 17 районах: Амгинском, Аллаховском, Верхнеколымском, Верхоянском, Вилуйском, Кобяйском, Ленском, Нижнеколымском, Нерюнгринском, Оймяконском, Олекминском, Томпонском, Чурапчинском, Усть-Алданском, Усть-Майском, Эвено-Бытантайском и г. Якутске.

Показатели 5-летней выживаемости ниже среднереспубликанского регистрируются в 18 районах: в Жиганском – 34,1%, Верхневилуйском – 36, Среднеколымском – 41,2, Мегино-Кангаласском – 41,7, Мирнинском – 42,6, Оленекском – 43,2, Таттинском – 43,4, Намском – 43,5, Булунском – 44,3, Горном – 45,7, Момском – 47,4, Алданском – 48,2, Хангаласском – 48,5, Усть-Янском – 49,3, Нюрбинском – 49,4, Сунтарском – 49,8, Анабарском – 50, Абыйском – 50%.

По данным официальной статистики, в целом по республике количество пациентов, снятых с диспансерного наблюдения в связи со смертью от злокачественного новообразования, составило 1 213 чел., в том числе 648 мужчин (53,4%) и 565 женщин (46,6%). Показатель смертности составил 125,2 на 100 тыс. населения, что на 5,1% ниже, чем за 2018 г. За 10-летний период показатель смертности снизился на 3,1% (рис. 8).

Необходимо отметить, что в Республике Саха (Якутия) показатели смертности от ЗНО за все годы наблюдения, несмотря на его рост, остается ниже, чем в среднем по Российской Федерации (рис. 9).

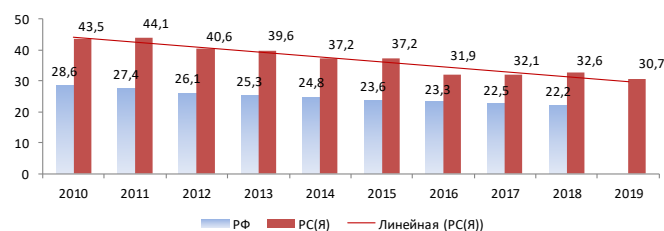


Рис. 5. Показатели одногодичной летальности от злокачественных новообразований в Республике Саха (Якутия) за 2010-2019 гг. (%)

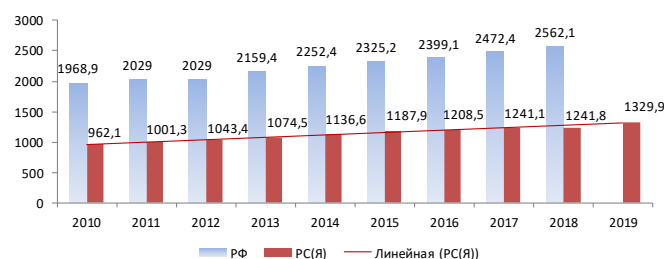


Рис. 6. Показатели распространенности злокачественных новообразований в Республике Саха (Якутия) за 2010-2019 гг. (на 100 тыс. населения)

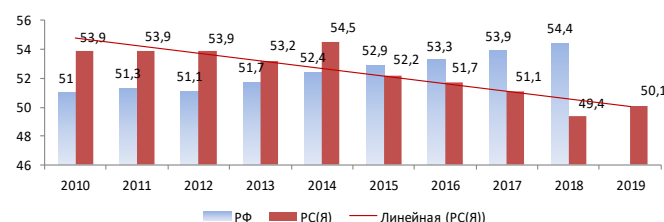


Рис. 7. Показатели 5-летней выживаемости больных со злокачественными новообразованиями в Республике Саха (Якутия) за 2010-2019 гг. (%)

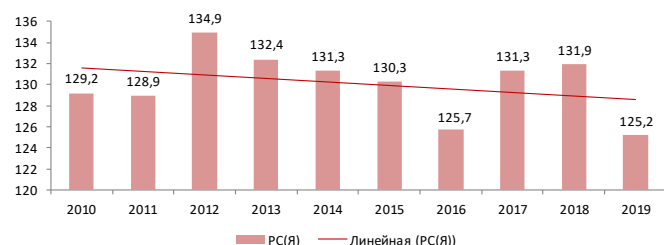


Рис. 8. Показатели смертности от злокачественных новообразований в Республике Саха (Якутия) за 2010-2019 гг. (на 100 тыс. населения)

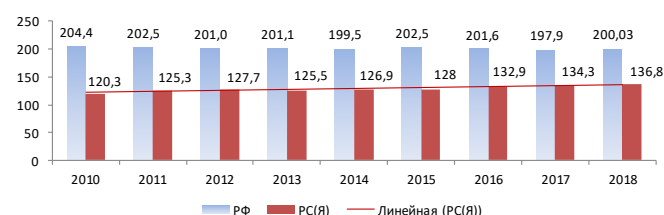


Рис. 9. Показатели смертности от злокачественных новообразований в Республике Саха (Якутия) за 2010-2019 гг. (на 100 тыс. населения)

В структуре смертности 1-е место занимают злокачественные новообразования легкого (20,6%), 2-е – рак желудка (10,1), 3-е – рак печени (8,1), 4-е – рак поджелудочной железы (6,5), 5-е место – рак молочной железы (5,6%). Смертность от ЗНО выше среднереспубликанского показателя регистрируется в 21 районе из 36 – Анабарском, Алданском, Аллаиховском, Верхнеколымском, Верхоянском, Вилуйском, Жиганском, Ленском, Мегино-Кангаласском, Нижнеколымском, Нюрбинском, Оймяконском, Олекминском, Оленекском, Томпонском, Среднеколымском, Сунтарском, Хангаласском, Усть-Алданском, Усть-Янском и Эвено-Бытантайском.

Заключение. В целом по Республике Саха (Якутия) продолжается рост показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, что является общемировой тенденцией. Показатель заболеваемости ЗНО в 2019 г. в сравнении с 2018 г. увеличился на 7,3%. Прирост за 10-летний период составляет 31,3%. Показатель смертности от ЗНО снизился в сравнении с 2018 г. на 5,1%, в сравнении с 2010 г. – на 3,1%. Однако, по данным Росстата, за 2018 г., в сравнении с 2017 г. отмечается рост показателя смертности на 1,9%. Необходимо отметить, что показатели заболеваемости и смертности за все годы наблюдения оставались ниже среднероссийских.

В динамике по республике отмечается улучшение состояния онкологической помощи населению. Так, за 2019 г. впервые за последние годы отмечается снижение показателя одногодичной летальности. Данный показатель снизился в сравнении с 2018 г. на 5,8%, в сравнении с 2010 г. – на 29,4%. Однако показатель одногодичной летальности по республике все еще остается выше, чем в среднем по России. Улучшился показатель ранней выявляемости, который вырос в сравнении с 2018 г. на 5,8%, в сравнении с 2010 г. – на 56,4%. И, напротив, отмечается снижение показателя онкологической запущен-

ности, который в сравнении с 2018 г. снизился на 2,4%, в сравнении с 2010 г. – на 25,4%.

Таким образом, проблема роста онкологической патологии остается приоритетной задачей практического здравоохранения. В этой связи проведение глубоких эпидемиологических исследований, анализ территориальной, временной, возрастной распространенности, заболеваемости и смертности приобретает особую значимость. Эти данные позволяют проводить эффективный скрининг на онкологические заболевания.

Необходимо продолжить работу по улучшению качества, доступности и своевременности оказания медицинской помощи по профилю «онкология», которые повлияют на увеличение показателя ранней выявляемости, 5-летней выживаемости, снизят одногодичную летальность, соответственно, снизят показатель смертности от злокачественных новообразований в республике. Нарращивание диагностических возможностей, улучшение оснащенности медицинских организаций высокоэффективным диагностическим оборудованием, внедрение новых диагностических методик, разработка и внедрение скрининговых программ, совершенствование системы обучения врачей общей лечебной сети по профилю «онкология», усиление противораковой просветительной и воспитательной работы среди населения – весь этот комплекс мероприятий направлен на улучшение основных индикаторов онкологической помощи в регионе до 2024 года в рамках национального проекта «Здравоохранение».

Литература

1. Гордиенко В.П. Основные показатели заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований в Дальневосточном федеральном округе / В.П. Гордиенко, А.А. Вахненко, К.В. Янушевский // Социальные аспекты здоровья населения. -2018. -12с. DOI: <https://dx.doi.org/10.21045/2071-5021-2018-64-6-5>

Gordienko V. P. Main indicators of morbidity

and mortality from malignant neoplasms in the far Eastern Federal district / V. P. Gordienko, A. A. Vakhnenko, K. V. Yanushevsky // Social aspects of population health. -2018. -12 p. DOI: <https://dx.doi.org/10.21045/2071-5021-2018-64-6-5>

2. Злокачественные новообразования в России в 2008 году: заболеваемость и смертность / М-во здравоохранения РФ, Центр информ. технологий и эпидемиол. исслед. в области онкологии в составе Московского НИ онкологич. ин-та; под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ, 2010. - 255 с.

Malignant neoplasms in Russia in 2008: morbidity and mortality / Ministry of health of the Russian Federation, Center of inform technologies and epidemiol. re-search in the region of oncology as part of Mosc. science-research. oncol. institute; ed. by V. I. Chissov, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. – М.: Moscow Oncology re-search Institute, 2010. - 255 p.

3. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова.- М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. - 235 с.

Kaprin A.D. The state of oncological care for the population of Russia in 2014 / A.D. Kaprin, V. V. Starinsky, G.V. Petrova.- М.: P.A. Gertsen MNIOL, branch of FGBU "NMIRC" of RM of H, 2015. - 235 p.

4. О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 1999 году: Гос. доклад Минздрава РФ, РАМН. – М.: МЗ РФ; РАМН, 1999. - 204 с.

On the state of health of the population of the Russian Federation in 1999: State report of the Ministry of health of the Russian Federation, RAMS.-М.: Ministry of health of the Russian Federation; the Russian Academy of medical sciences, 1999.-204 p.

5. Отраслевая программа «Разработка высокотехнологических методик профилактики, диагностики и лечения, повышающих эффективность медико-социальной реабилитации и качество жизни онкологических больных» и основные итоги ее выполнения в 2001-2005 гг. / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Л.М. Александрова [и др.]//Российский онкологич. журнал. - 2006. - № 4. - С. 38-40.

Industry program "Development of high-tech methods of prevention, diagnosis and treatment that improve the effectiveness of medical and social rehabilitation and quality of life of cancer patients" and the main results of its implementation in 2001-2005 / V. I. Chissov, V. V. starinsky, L. M. Alexandrova [et al.] // Russian journal of Oncology. 2006. - #4. - P. 38-40.

6. Boyle P. Cancer incidence and mortality in Europe. 2004 / P. Boyle, J. Ferlay // Ann. Oncol. 2005. – Vol. 16. - № 3. - P. 481-488.

7. World Cancer Report / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; eds.: B. W. Stewart, P. Kleihues. Lyon: IARC Press, 2003. – 351 p.

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

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

ВКЛАД НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ОЖИРЕНИЯ У ЖИТЕЛЕЙ АРКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.21

УДК 616-008.9. 1-81(571.56)

Проведено исследование у коренных малочисленных народов Севера на арктической территории Якутии ассоциации некоторых биохимических и иммунологических показателей с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. Полученные данные показывают, что у гипертоников отмечается высокая частота абдоминального ожирения, повышенного содержания холестерина за счет атерогенной фракции. Получена статистически значимая взаимосвязь уровней глюкозы и липидов крови с объемом талии и систолическим артериальным давлением. Из провоспалительных цитокинов получена значимая корреляция ИЛ-6 с абдоминальным ожирением у гипертоников.

Ключевые слова: липиды, С-пептид, инсулин, провоспалительные цитокины, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, коренные малочисленные народы Севера.

A study of the association of certain biochemical and immunological parameters with abdominal obesity and arterial hypertension was carried in indigenous peoples of the North of the Arctic territory of Yakutia. The data show that hypertensive patients have a high frequency of abdominal obesity, high cholesterol due to the atherogenic fraction. A statistically significant reliable relationship was revealed between the levels of glucose and lipids with waist size and systolic blood pressure. Significant correlation of pro-inflammatory cytokine IL-6 with abdominal obesity in hypertensive patients was obtained.

Keywords: lipids, C-peptide, insulin, pro-inflammatory cytokines, arterial hypertension, abdominal obesity, indigenous peoples of the North.

Смертность от болезней системы кровообращения в России за 2018 г. составила 46,3%. Из них 52,6% занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [3]. Одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений является артериальная гипертензия (АГ). АГ в 2015 г. явилась причиной более чем 10 млн смертей и 200 млн случаев инвалидности [12].

На сегодняшний день ожирение является глобальной эпидемией, поражающей как взрослое, так и детское население. Многочисленными исследователями доказана взаимосвязь ожирения и инсулинорезистентности. Гиперинсулинемия в свою очередь приводит к развитию метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа. Связь инсулинорезистентности с риском развития сердечно-сосудистой патологии была показана во многих исследованиях [7,10,11,15,19]. Изменение традиционного уклада жизни, переход на липидно-углеводный тип питания коренных малочисленных

народов Севера привели к высокому распространению ожирения, особенно у женщин (до 88%), и сердечно-сосудистой патологии среди них [2,4]. Дальнейшее изучение влияния инсулинорезистентности на ожирение и сердечно-сосудистую патологию среди них имеет важное значение в вопросах профилактики сосудистых катастроф.

Цитокины, в частности ИЛ-1, ИЛ-6, участвуют в развитии сосудистого воспаления, тем самым являясь предикторами прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [1,8,9,14,16,20]. Однако в литературе получены противоречивые данные влияния противовоспалительных маркеров на развитие атеросклероза, в частности ИЛ-10. Имеются сведения о повышении уровня ИЛ-10 у больных с острым коронарным синдромом по сравнению со здоровыми лицами и достоверной корреляции с высоким риском смерти [5]. В другом исследовании у больных с острым инфарктом миокарда повышался уровень ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, γ-ИИФ в сравнении со здоровыми [21]. В настоящее время вопрос остается неясным, влияют ли цитокины на развитие атеросклероза и АГ. Исследование взаимосвязи некоторых иммунологических и биохимических параметров с риском развития АГ остается актуальным и по сегодняшний день.

Цель исследования: анализ ассоциации некоторых биохимических и иммунологических показателей с

абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией у коренных малочисленных народов Севера арктической территории Якутии.

Материалы и методы исследования. Набор материала для исследования осуществлен в экспедиционных условиях на арктической территории Якутии в местах компактного проживания коренных малочисленных народов в сс. Колымское и Андрюшкино Нижне-колымского района. Всего осмотрено 212 чел. в возрасте от 20 до 70 лет. Случайная выборка формировалась согласно спискам работников, находящимся в администрации поселков. Отклик составил 76%. По национальному составу в с. Колымское в основном преобладали чукчи, в с. Андрюшкино – юкагиры. Эвены встречались одинаково часто в обоих поселках. Дизайн исследования представлен в виде «случай-контроль», для чего из числа осмотренных в исследование включены 150 представителей коренных малочисленных народов Севера (эвены, юкагиры, чукчи), которых распределили по 2 группам: с артериальной гипертензией (АГ) (случай) (n=73) и без АГ (контроль) (n=77). Средний возраст лиц с АГ составил 53,52±1,12, без АГ – 39,62±1,26 лет.

Критерии включения: представители коренных малочисленных народов (эвены, чукчи, юкагиры). Критерии исключения: представители некоренной национальности, якуты.

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

Программа исследования включала в себя следующие разделы: опрос по анкете для оценки объективного состояния; информированное согласие респондента на проведение исследований, сдачу крови (согласно протоколу этического комитета); антропометрическое обследование с измерением объема талии и бедер; забор крови из локтевой вены в утренние часы натощак с 12-часовым воздержанием от пищи. После центрифугирования сыворотку хранили в морозильной камере (-70°C) до проведения анализов.

За абдоминальное ожирение (АО) принимались значения объема талии (ОТ) ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин (критерии ВНОК, 2009 г.).

Лабораторные методы исследования включали биохимический анализ: определение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ) и уровня глюкозы; иммунологический анализ: определение С-пептида, инсулина, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, γ -ИНФ.

При суждении о частоте нарушений липидного профиля крови в популяции пользовались российскими рекомендациями V пересмотра Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов 2012 г., составленными с учетом Европейских рекомендаций, 2011 г. За гиперхолестеринемию (ГХС) принимался уровень ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л (190 мг/дл), повышенный уровень ХС ЛНП - $\geq 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл), сниженный уровень ХС ЛВП - уровень ХС ЛВП $\leq 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин. К гипертриглицеридемии (ГТГ) относили уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл). Для выявления нарушений углеводного обмена проводили тест толерантности к глюкозе. За сахарный диабет 2-го типа принимался уровень глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой - $\geq 11,1$ ммоль/л (ВОЗ, 2007). У больных сахарным диабетом тест не проводился.

Измерение артериального давления (АД) проводилось дважды автоматическим тонометром «OMRON M2 Basic» (Япония) в положении сидя с расчетом среднего АД с пределом допустимой погрешности измерений ± 3 мм рт.ст. (ESH, 2002) согласно инструкции по правильному измерению АД, изложенной в европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2017. За АГ принимался

уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. (ACC/ANA Guideline, 2017).

Исследование проходило согласно протоколу этического комитета ЯНЦ КМП об информированном согласии респондента на обработку персональных данных и исследование.

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

Результаты и обсуждение. Данное исследование носит поисковый характер ввиду анализа небольшой выборки обследуемого населения, проживающего на территории Арктики. Нами проведен поиск взаимосвязей нарушений липидного, углеводного, гормонального и цитокинового профилей с АГ и АО. В общей популяции АО выявлено у более половины респондентов (53,3%), из них в с. Колымское - 56,1%, с. Андрюшкино - 49,5%. У женщин АО встречалось статистически значимо чаще (72,3%), по сравнению с мужчинами (21,4%) ($p = 0,001$). Соответственно у мужчин средний ОТ составил $84,32 \pm 1,50$ см, у женщин $90,16 \pm 1,47$ см ($p = 0,01$). У лиц с АГ АО встречалось значимо чаще, чем у лиц без АГ (78,1 и 29,9% соответственно, $p = 0,001$), подтверждающая прямую взаимосвязь ожирения с АГ.

Проведен анализ частоты нарушений липидного и углеводного обмена у жителей Арктики в зависимости от наличия или отсутствия АГ. У гипертоников отмечалась статистически значимо высокая частота ГХС по сравнению с нормотониками (47,9% против 29,9%, $p = 0,023$) за счет повышенного уровня ХС ЛНП - 57,5 и 42,9% соответственно ($p = 0,072$). Гипо- α -холестеринемия (гипо- α -ХС) и ГТГ также играют ключевую роль в развитии атеросклероза. Гипо- α -ХС выявлена у 27,4% гипертоников, 23,4% нормотоников, статистически значимых различий не отмечалось ($p = 0,571$). По частоте ГТГ также не было значимых различий, у лиц с АГ составила 7,8 %, у лиц без АГ - 5,5 % ($p = 0,570$). Частота гипергликемии составила 8,2 % у гипертоников, 2,6 % у нормотоников

($p = 0,126$). По гендерным признаками не получено значимых различий в углеводном и липидном обменах.

Проведено исследование взаимосвязи средних значений липидов и глюкозы крови с ОТ и САД. В общей популяции получена статистически значимая корреляционная связь ОТ со средними уровнями ОХС ($r = 0,171$, $p = 0,036$), ХС ЛНП ($r = 0,245$, $p = 0,003$), ТГ ($r = 0,281$, $p = 0,001$), глюкозы ($r = 0,174$, $p = 0,033$), отрицательная связь - с ХС ЛВП ($r = -0,193$, $p = 0,018$). Также получена прямая взаимосвязь САД с уровнями ОХС ($r = 0,161$, $p = 0,049$), ХС ЛНП ($r = 0,170$, $p = 0,037$), ТГ ($r = 0,224$, $p = 0,006$), глюкозы ($r = 0,221$, $p = 0,006$). С ХС ЛВП получена слабая отрицательная связь ($r = -0,064$, $p = 0,434$). Что касается исследования по группам, то у гипертоников получена сильная корреляционная взаимосвязь с уровнями ХС ЛНП ($r = 0,233$, $p = 0,048$), ТГ ($r = 0,353$, $p = 0,002$), глюкозы ($r = 0,333$, $p = 0,004$), отрицательная - с ХС ЛВП ($r = -0,246$, $p = 0,036$). В контроле отмечалась слабая корреляционная взаимосвязь с данными параметрами крови.

Исследование инсулина и С-пептида имеет важное значение, так как гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются одним из пусковых механизмов развития МС. С-пептид в свою очередь является фрагментом эндогенно продуцируемого проинсулина, его уровень определяет секрецию инсулина. Нами был проведен сравнительный анализ средних уровней инсулина и С-пептида у жителей Нижнеколымского района в группе больных АГ и группе контроля (табл.1). Средние концентрации С-пептида и инсулина в группе больных АГ были выше по сравнению с нормотониками. Значимых различий между группами не выявлено. Значимых гендерных различий также не выявлено.

Проведено исследование взаимосвязи гормонов с уровнем САД и ОТ. Установлена прямая корреляция уровня инсулина с показателями САД ($r = 0,239$, $p = 0,003$), а также с ОТ ($r = 0,258$, $p = 0,001$). Во многих исследованиях также подтверждена связь инсулина и С-пептида с САД [13,17,18]. С уровнем С-пептида выявлена слабая положительная связь как с показателем САД ($r = 0,044$, $p = 0,589$), так и с ОТ ($r = 0,124$, $p = 0,129$). Из параметров липидного спектра уровень С-пептида имел сильную корреляционную связь с ТГ ($r = 0,212$, $p = 0,009$). В литературе также описана положительная связь С-пептида с ОТ, уровнем ТГ [6]. В остальных случаях ста-

Таблица 1

Средние концентрации С-пептида и инсулина в плазме крови у больных артериальной гипертонией и здоровых в зависимости от пола (M±m)

Группа		С-пептид (ng/ml)	p	Инсулин (мкЕд/мл)	p
Случай	Все	1,04±0,08	p>0,05	10,19±2,44	p>0,05
	Мужчины	0,89±0,08		6,31±1,30	
	Женщины	1,12±0,10		11,67±3,11	
Контроль	Все	0,89±0,06		7,94±1,77	
	Мужчины	0,75±0,13		5,12±1,18	
	Женщины	0,89±0,09		9,74±3,45	

статистически значимой связи нами не получено.

Таким образом, у коренных малочисленных народов Севера подтверждено влияние инсулина и С-пептида на абдоминальное ожирение и риск развития АГ.

Во многих исследованиях выявлена ассоциация АГ с воспалением, в частности с провоспалительными цитокинами. Нами проведен сравнительный анализ содержания цитокинов в общей популяции в зависимости от населенного пункта Нижнеколымского района (табл.2). Установлено, что у жителей с. Колымское (n=66) уровень противовоспалительного цитокина IL-4 значимо выше, чем у жителей с. Андрюшкино (n=84), а содержание провоспалительного цитокина IFN-γ и противовоспалительного цитокина IL-10 статистически значимо повышено у жителей с. Андрюшкино.

При сравнении этих показателей крови отдельно в случае и контроле значимых различий нами не выявлено (табл.3). Средняя концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10 у гипертони-

ков была выше, чем у нормотоников, статистически значимых отличий не отмечалось. Средний уровень γ-ИНФ напротив был выше в контроле по сравнению с гипертониками. Также статистически значимых различий не получено.

Проведен корреляционный анализ цитокинов с уровнем САД и ОТ. Получена положительная взаимосвязь ОТ со значениями ИЛ-6 у гипертоников (r=0,243, p=0,039). В остальных случаях четкой корреляционной связи цитокинов с ОТ не получено. Не получено также четкой взаимосвязи провоспалительных маркеров с уровнем САД.

Заключение. Таким образом, у коренных малочисленных народов Севера - жителей Арктики, страдающих АГ, отмечались повышенное содержание ОХС за счет атерогенной фракции, частота абдоминального ожирения, почти в 3 раза превышающая таковую у нормотоников. Получена статистически значимая корреляционная связь уровней глюкозы и липидов крови с ОТ и САД, доказывающая их вклад в формирование АГ и метаболический синдром.

Таблица 2

Средние концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови у жителей Нижнеколымского района в зависимости от населенного пункта (M±m)

Показатель	с. Колымское	с. Андрюшкино	p
ИЛ-1β	1,98 ±0,2	1,59± 0,27	0,001
ИЛ-6	4,82 ±0,51	5,22 ±0,59	0,319
ИЛ-4	2,33 ±0,49	1,53± 0,18	0,017
ИЛ-10	4,47 ± 0,53	5,63 ±0,45	0,000
γ-ИНФ	7,02± 0,44	12,22± 2,90	0,006

Таблица 3

Средние концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови у жителей Нижнеколымского района в зависимости от наличия и отсутствия АГ (M±m)

Показатель	Случай	Контроль	p
ИЛ-1β	1,79±0,24	1,61±0,30	0,643
ИЛ-6	5,38±0,70	4,50±0,53	0,318
ИЛ-4	1,74±0,26	1,54±0,14	0,508
ИЛ-10	5,39±0,49	4,67±0,33	0,225
γ-ИНФ	8,30±1,54	8,83±2,76	0,871

Что касается ассоциации маркеров воспаления с АГ, нами получены неоднозначные результаты. Средние показатели провоспалительных цитокинов у лиц с АГ были выше по сравнению с нормотониками, но значимых различий не отмечалось. Из провоспалительных цитокинов получена значимая корреляция ИЛ-6 с абдоминальным ожирением у гипертоников. Не найдена четкая взаимосвязь цитокинов с уровнем САД, тем самым оказано, что иммунные механизмы в формировании АГ подлежат дальнейшему более тщательному изучению.

Литература

1. Карагодин В.П. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины - роль в атерогенезе / В.П. Карагодин, Ю.В. Бобрышев, А.Н. Орехов // Патогенез. - 2014. - №1(12). - С.21-35.
2. Karagodin V.P. Inflammation, immunocompetent cells, cytokines - a role in atherogenesis / V.P. Karagodin, Yu.V. Bobryshev, A.N. Orekhov // Pathogenesis. - 2014. - №1 (12). - P.21-35.
3. Климова Т.М. Критерии ожирения для идентификации метаболических факторов риска у коренного сельского населения Якутии / Т.М. Климова, В.И. Федорова, М.Е. Балтахинова // Сибирский медицинский журнал. - 2012. - №8. - С.110-113.
4. Klimova T.M. Obesity criteria for identifying metabolic risk factors among indigenous rural population of Yakutia / T.M. Klimova, V.I. Fedorova, M.E. Baltakhinova // Siberian medical journal. - 2012. - №8. - P.110-113.
5. Российский статистический ежегодник. - М., 2018. - 694 с.
6. Russian Statistical Yearbook. M. - 2018. - 694 p.
7. Софронова С.И. Артериальная гипертензия и метаболический синдром у коренных малочисленных народов Севера в Якутии / С.И. Софронова // Якутский медицинский журнал. - 2018. - №1. - С.14-17. DOI 10.25789/YMJ.2018.61.03
8. Sofronova S.I. Arterial hypertension and metabolic syndrome in small indigenous people of the North of Yakutia / S.I. Sofronova // Yakut medical journal. - 2018. - №1. - P.14-17. DOI 10.25789/YMJ.2018.61.03
9. Шаленкова М.А. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца / М.А. Шаленкова, Э.Т. Мухаметова, З.Д. Михайлова // Клиническая медицина. - 2013. - №91(11). - С. 14-20.
10. Shalenkova M.A. Role of markers of necrosis and inflammation in predicting acute forms of coronary heart disease / M.A. Shalenkova, Je.T. Muhametova, Z.D. Mikhailova // Clinical medicine - 2013. - №91 (11). - P. 14-20.
11. Andrade R., Gigante D., Oliveira I. and Horta B.C-Peptide and cardiovascular risk factors among young adults in a southern Brazilian cohort. BMC Endocrine Disorders, 2018. 18:80. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0308-5>
12. Beverly JK, Budoff MJ. Atherosclerosis: Pathophysiology of Insulin Resistance, Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Inflammation. J Diabetes. 2020 Feb;12 (2):102-104. doi: 10.1111/1753-0407.12970
13. Bisoendial R et al. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. Europ Heart J. 2010; 31(17): 2087–95.

9. Blake G, Ridker P. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002; 252(4): 283-94.

10. Bloomgarden ZT. Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 2007 Aug; 30 (8): 2164-70. doi: 10.2337/dc07-zb08.

11. Eddy D, Schlessinger L, Kahn R. et al. Relationship of Insulin Resistance and Related Metabolic Variables to Coronary Artery Disease: A Mathematical Analysis. *Diabetes Care*. 2009; 32(2): 361-6. doi: 10.2337/dc08-0854

12. Forouzanfar M, Liu P, Roth G. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017; 317(2): 165-182. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>

13. Hirai FE, Moss SE, Klein BE, Klein R. Relationship of glycemic control, exogenous insulin, and C-Peptide levels to ischemic heart disease mortality over a 16-year period in people with older-onset diabetes: the Wisconsin

Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). *Diabetes Care*. 2008; 31(3):493-7 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2773445/>

14. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation*. 2004; 109: 1349-53.

15. Laakso M, Kuusisto J, Stančáková A. et al. The Metabolic Syndrome in Men study: a resource for studies of metabolic and cardiovascular diseases. *J Lipid Res*. 2017; 58(3): 481-493. DOI 10.1194/jlr.O072629

16. Pai J et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2599-610.

17. Patel N, Taveira TH, Choudhary G, Whitlatch H, Wu WC. Fasting serum C-Peptide levels predict cardiovascular and overall death in nondiabetic adults. *J Am Heart Assoc*.

2012; 1(6):e003152. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.003152>

18. Purohit P, Mathur R. Hypertension association with serum lipoproteins, insulin, insulin resistance and C-peptide: Unexplored forte of cardiovascular risk in hypothyroidism. *North Am J Med Sci*. 2013; 5: 195-201.

19. Reaven G. Insulin Resistance and Coronary Heart Disease in Nondiabetic Individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012. Aug; 32(8):1754-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241885.

20. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring J, Cook N. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347:1557-65.

21. Yan W, Song Y, Zhou L. et al. Immune cell repertoire and their mediators in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Int. J. Med. Sci*. 2017; 14(2): 181-190. DOI: 10.7150/ijms.17119.

Л.Д. Олесова, Н.С. Архипова, А.И. Яковлева, З.Н. Кривошапкина, Е.И. Семенова, А.В. Ефремова, Л.И. Константинова, Е.Д. Охлопкова, А.А. Григорьева **ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ В ПОПУЛЯЦИИ КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ**

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.22

УДК 612.123 (571.56)

Анализированы возрастные и гендерные показатели липидного обмена и глюкозы у лиц коренной национальности в возрасте от 20 до 95 лет. Исследована частота встречаемости дислипидемий. Показатели липидов крови у долгожителей близки к показателям 20-29-летних. Высокий уровень холестерина и триглицеридов у мужчин приходится на возраст 40-49 лет, у женщин на 10 лет позже. У мужчин во всех возрастных группах содержание глюкозы выше, антиатерогенной фракции липидов – ниже. Чем больше вес, тем выше уровень глюкозы, триглицеридов, холестерина и ниже уровень ХС ЛПВП. Изменения липидного профиля у мужчин имеют место с 30 до 69 лет, у женщин – с 50 до 79 лет. Пик встречаемости дислипидемии, ожирения и суммы ОХС и глюкозы приходится на возраст 50-59 лет, что относит эту группу, на основе серьезных метаболических нарушений, к группе риска развития патологий как препятствию дожития до возраста долгожителей.

Ключевые слова: дислипидемии, гендерные различия, долгожители.

The age and gender indicators of lipid metabolism and glucose were analyzed in a cohort of indigenous people aged 20 to 95 years. The frequency of dyslipidemia was studied. Blood lipids in long-livers are close to those of 20-29 year olds. High cholesterol and triglycerides in men occur at the age of 40-49 years, in women 10 years later. In men in all age groups, the glucose content is higher, the antiatherogenic fraction of lipids is lower. The higher is weight, the higher is the level of glucose, triglycerides, cholesterol and lower the level of HDL cholesterol. Changes in the lipid profile in men occur from 30 to 69 years, in women - from 50 to 79 years. The peak incidence of dyslipidemia, obesity and the amount of total cholesterol and glucose occurs at the age of 50-59 years, which classifies this group on the basis of serious metabolic disorders as a risk group for the development of pathologies as an obstacle to surviving to the age of long-livers.

Keywords: dyslipidemia, gender differences, long-livers.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ОЛЕСОВА Любовь Дыгынвна** – к.б.н., в.н.с., oles59@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., **СЕМЕНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с., **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., **ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н., PhD, с.н.с., **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб.; **АРХИПОВА Наталья Спартаконна** – к.м.н., врач кардиолог Республиканской больницы №1-НЦМ МЗ РС (Я).

Глобальное старение населения – это огромная проблема, с которой человечество столкнулось в наше время, но и отличная возможность нового способа мышления, новых технологий, новых отраслей, которые способствуют трансформации традиционной парадигмы старения. В большинстве стран мира рост численности пожилого населения постоянно опережает рост численности молодого поколения. Ожидается, что всего через 30 лет число людей старше 65 лет почти удвоится, достигнув 1,6 млрд. чел., или 17% населения мира. Поэтому понимание

того, что здоровое, заинтересованное и продуктивное пожилое население может стать экономическим бумом, а не экономическим и социальным бременем, явилось катализатором новых взглядов и новых действий, объединяющих мировое сообщество для обеспечения и сохранения здорового долголетия [7]. В связи с этим запущенная в 2019 г. по инициативе Национальной академии медицины США (NAM) «Глобальная дорожная карта для здорового долголетия» объединит международных лидеров в области науки, медицины, здравоохранения, техники,

технологий, экономики и политики для сбора и оценки фактических данных в отношении стратегий жить дольше, более здоровой и более полноценной жизнью. К концу 2020 г. в рамках этой инициативы будет подготовлен доклад, который может служить приоритетным 10-летним планом действий, адаптируемым к местным условиям. Мероприятия будут посвящены, во-первых, социальным, поведенческим и экологическим факторам здорового долголетия, во-вторых, общественному здравоохранению, в-третьих, научным исследованиям и разработкам в области фундаментальных, клинических, фармацевтических, социальных и поведенческих наук; биоинженерии; информационным технологиям и др. [6]. Призыв Виктора Дзау и Джо Энн Дженкинс (2019) к активному действию геронтологов всего мира имеет огромное значение и для нашей страны. В условиях увеличения пенсионного возраста все мероприятия, направленные на сохранение здоровья и физической активности на более позднем этапе жизни, становятся крайне необходимыми.

Сохранение здоровья и трудоспособности пожилого населения вдвойне актуально в условиях экстремально холодного климата и требует изучения адаптивных резервов на уровне популяций для ранней, донозологической диагностики, выявления групп риска и предупреждения патологических состояний. За последние десятилетия социально-экономических преобразований и урбанизации среди коренного населения Севера все чаще наблюдается срыв адаптации. Отход от традиционного образа жизни и вытеснение белково-липидного типа питания диетой с высоким потреблением углеводсодержащих продуктов меняют северный тип метаболизма. Наблюдаются нарушения липидного и углеводного обмена [2], которые считаются ведущими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Смертность населения Республики Саха (Якутия) от болезней системы кровообращения стоит на первом месте (45% всех смертей). Наблюдается омоложение сердечно-сосудистых заболеваний. Практически отсутствуют сведения об особенностях болезней системы кровообращения и недостаточно проводятся клинические и эпидемиологические исследования среди населения Крайнего Севера, в том числе Якутии, в возрасте 60 лет и старше [4].

Здоровое долголетие опирается на сохранение здоровья в молодом возрасте. Поэтому в данной работе мы решили анализировать частоту нарушения липидного профиля и глюкозы в популяции коренных жителей Якутии начиная с молодого возраста до возраста долгожителей.

Целью исследования явилось выявление возрастных и гендерных различий липидного профиля и глюкозы у коренного населения Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. На базе Якутского научного центра комплексных медицинских проблем нами обследовано 678 чел. в возрасте от 20 до 97 лет, из них 270 мужчин и 408 женщин. Средний возраст составил 54,67 (19,01) года. Все обследованные коренной национальности (якуты), разделены на возрастные группы (табл.1).

Определение общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) проводили энзиматическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Лабิโอ» с использованием реактивов «Analyticon» (Германия). ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле Friedewald et al. (1972). Коэффициенты атерогенности (КА) рассчитывали по формуле, предложенной А.Н. Климовым: $КА = (ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$ (Климов, Никульчева, 1999). Нарушения липидного обмена оценены в соответствии с тремя типами дислипидемий: гиперхолестеринемия ($ОХС \geq 5,21$ ммоль/л и $ТГ \leq 1,7$ ммоль/л), гипертриглицеридемия ($ОХС \leq 5,21$ ммоль/л и $ТГ \geq 1,7$ ммоль/л) и сочетанная дислипидемия ($ОХС \geq 5,21$ ммоль/л и $ТГ \geq 1,7$ ммоль/л).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Дискриптивный метод вариационной статистики включал вычисление средних величин, среднеквадратичной ошибки, медианы, процентилей. Данные в таблицах представлены в виде $M(SD)$ и $Me (Q_1 \text{ и } Q_2)$, где M – средняя, SD – стандарт-

ное отклонение, Me – медиана, Q_1 и Q_3 – квартили. Для оценки межгрупповых различий признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t -критерий Стьюдента; частотные величины получены с помощью таблиц сопряженности описательной статистики. Значимость множественных групповых различий при сравнении средних выявлена с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Анализ взаимозависимости между признаками проводили с помощью корреляционного анализа. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Уровень ОХС у долгожителей в рамках референсных значений не имел значимых гендерных различий и был ниже, чем в других возрастных группах, кроме группы молодых мужчин 20-29 лет и молодых женщин 20-29, 30-39 лет. Различия в содержании ОХС были значимы в группах мужчин 40-49, 50-59, 60-69 лет, а среди женщин только в одной группе – 50-59 лет ($p < 0,05$), где среднее значение ОХС было самым высоким – 5,65 ммоль/л. Гендерное различие уровня ОХС отмечено в группах 20-29 и 70-79 лет: показатели у женщин были выше, чем у мужчин ($p < 0,05$). Динамика уровня ОХС у мужчин характеризуется значимым ростом в возрасте от 30-39 до 60-69 лет, у женщин – от 30-39 до 70-79 лет, при этом средний уровень ОХС, превышающий 5,2 ммоль/л, наблюдается у мужчин от 40 до 69 лет, а у женщин – от 50 до 79 лет (табл.2).

Частота встречаемости уровня ОХС выше 5,2 ммоль/л увеличивалась с возрастом, достигая наивысших значений у мужчин в группе 60–69 лет, у женщин в группе 50-59 лет, после чего начиналось снижение этих показателей. У долгожителей обоих полов процент встречаемости повышенного уровня ОХС значительно ниже, особенно у мужчин (табл.3).

Как показано в табл. 3, высокий уровень ОХС ($> 6,20$ ммоль/л) среди женщин встречается у 2,7% молодых (20-29 лет), среди мужчин у 15,8% молодых (30-39 лет). В последующих группах растет частота высокого

Таблица 1

Разделение обследуемых на возрастные группы

Пол	Возрастная группа, лет							
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	более 90
Мужчины	30	38	29	66	33	38	10	26
Женщины	37	63	62	118	50	34	21	23

Таблица 2

Возрастные и гендерные показатели липидного профиля и глюкозы у обследуемых

M (SD)/ Me (Q ₁ ; Q ₃)	Пол	Возрастная группа, лет								Когорта n=678
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Более 90	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Холестерин, ммоль/л										
M (SD)	Муж	4,29 (0,89)+»	5,11 (0,94)»	5,32 (0,66)*»	5,42 (0,93)*»	5,46 (1,09)*»	4,65 (1,09)+	5,17 (1,08)»	4,67 (0,98)*	5,06 (1,04)
	Жен	4,50 (0,85)+»	4,76 (0,95)»	5,06 (1,02)»	5,65 (0,95)*»	5,33 (0,96)»	5,43 (1,14)+»	4,99 (1,43)	4,95 (1,02)*	5,18 (1,06)
Me (Q ₁ ; Q ₃)	Муж	4,34 (3,59; 4,96)	4,94 (4,39; 5,95)	5,39 (4,87; 5,59)	5,45 (4,72; 6,09)	5,39 (4,89; 6,36)	4,63 (3,54; 5,41)	5,36 (4,12; 6,14)	4,77 (4,02; 5,04)	4,98 (4,37; 5,72)
	Жен	4,45 (3,88; 5,05)	4,63 (4,00; 5,33)	4,92 (4,22; 5,70)	5,67 (5,01; 6,35)	5,42 (4,54; 5,88)	5,44 (4,89; 6,14)	4,94 (4,07; 5,96)	4,93 (4,52; 5,34)	5,19 (4,42; 5,87)
Триглицериды, ммоль/л										
M (SD)	Муж	0,86 (0,42)	0,93 (0,32)	1,05 (0,62)	0,91 (0,43)+	1,02 (0,57)	0,87 (0,38)	1,16 (0,64)	0,87 (0,28)	0,94 (0,46)
	Жен	0,89 (0,40)	0,88 (0,39)»	0,89 (0,43)	1,05 (0,58)+	1,08 (0,55)»	0,96 (0,38)	0,86 (0,24)	0,86 (0,22)	0,96 (0,42)
Me (Q ₁ ; Q ₃)	Муж	0,84 (0,51; 1,14)	0,89 (0,65; 1,16)	0,84 (0,63; 1,28)	0,81 (0,58; 1,07)	0,88 (0,57; 1,44)	0,78 (0,61; 1,08)	0,85 (0,73; 1,57)	0,84 (0,64; 1,00)	0,84 (0,61; 1,13)
	Жен	0,74 (0,54; 1,13)	0,83 (0,55; 1,06)	0,80 (0,52; 1,12)	0,92 (0,73; 1,30)	1,03 (0,68; 1,13)	0,83 (0,68; 1,11)	0,78 (0,67; 1,01)	0,78 (0,72; 1,55)	0,87 (0,65; 1,12)
ХС ЛПВП, ммоль/л										
M (SD)	Муж	1,23 (0,33)	1,17 (0,31)+	1,36 (0,36)	1,36 (0,43)*	1,37 (0,36)	1,27 (0,32)	1,16 (0,26)+	1,19 (0,22)*+	1,28 (0,35) °
	Жен	1,29 (0,33)	1,32 (0,36)+	1,41 (0,32)	1,37 (0,36)	1,32 (0,41)	1,40 (0,31)	1,53 (0,50)+	1,43 (0,39)+	1,37 (0,37) °
Me (Q ₁ ; Q ₃)	Муж	1,20 (1,01; 1,28)	1,25 (0,93; 1,33)	1,26 (1,08; 1,65)	1,26 (1,06; 1,65)	1,28 (1,13; 1,49)	1,24 (1,05; 1,54)	1,14 (0,93; 1,36)	1,20 (1,06; 1,31)	1,22 (1,06; 1,52) °
	Жен	1,27 (1,10; 1,43)	1,34 (1,03; 1,48)	1,36 (1,21; 1,61)	1,34 (1,09; 1,59)	1,29 (1,00; 1,64)	1,38 (1,15; 1,64)	1,50 (1,13; 1,68)	1,44 (1,13; 1,60)	1,34 (1,10; 1,59) °
ХС ЛПНП, ммоль/л										
M (SD)	Муж	2,73 (0,78)	3,42 (0,90)+	3,62 (0,85)*+	3,67 (0,91)*	3,67 (0,99)*	2,98 (0,93)+	3,47 (1,06)	3,06 (0,90)*	3,37 (0,97)
	Жен	2,79 (0,77)	3,01 (0,86)+	3,23 (0,92)+	3,80 (0,83)*	3,52 (0,83)	3,59 (1,02)+	3,30 (0,91)	3,11 (0,81)*	3,38 (0,93)
Me (Q ₁ ; Q ₃)	Муж	2,60 (2,14; 3,52)	3,33 (2,75; 4,24)	3,43 (3,01; 3,86)	3,60 (3,00; 4,34)	3,55 (2,90; 4,56)	2,74 (2,19; 3,60)	3,15 (2,58; 4,61)	2,99 (2,63; 3,54)	3,32 (2,71; 3,99)
	Жен	2,81 (2,26; 3,20)	2,99 (2,33; 3,72)	3,17 (2,52; 3,74)	3,85 (3,37; 4,39)	3,42 (2,91; 4,07)	3,50 (2,96; 4,27)	3,28 (2,44; 3,95)	3,00 (2,69; 3,42)	3,39 (2,69; 4,00)
ХС ЛПОНП, ммоль/л										
M (SD)	Муж	0,38 (0,19)	0,46 (0,24)	0,45 (0,26)	0,40 (0,19)	0,47 (0,26)	0,41 (0,19)	0,53 (0,29)	0,40 (0,13)	0,43 (0,22)
	Жен	0,42 (0,21)	0,43 (0,25)	0,41 (0,19)	0,47 (0,20)	0,49 (0,25)	0,44 (0,17)	0,39 (0,10)	0,39 (0,10)	0,44 (0,21)
Me (Q ₁ ; Q ₃)	Муж	0,38 (0,23; 0,49)	0,43 (0,30; 0,58)	0,38 (0,27; 0,55)	0,36 (0,27; 0,46)	0,40 (0,26; 0,66)	0,36 (0,28; 0,51)	0,39 (0,33; 0,71)	0,38 (0,29; 0,45)	0,38 (0,28; 0,52)
	Жен	0,38 (0,24; 0,52)	0,39 (0,26; 0,52)	0,37 (0,26; 0,52)	0,42 (0,33; 0,60)	0,46 (0,36; 0,55)	0,38 (0,31; 0,50)*	0,37 (0,32; 0,47)	0,37 (0,33; 0,48)*	0,40 (0,30; 0,52)
Коэффициент атерогенности										
M (SD)	Муж	2,68 (0,92)	3,32 (1,15)+	3,22 (1,14)+	3,24 (1,34)+	3,29 (1,30)	2,81 (1,13)	3,67 (1,32)+	3,00 (1,06)	3,13 (1,22) °
	Жен	2,53 (0,92)	2,83 (1,19)+	2,71 (1,04)+	3,28 (1,09)+	3,20 (1,13)	3,03 (1,16)	2,75 (0,84)+	2,47 (0,82)*	2,94 (1,09) °
Me (Q ₁ ; Q ₃)	Муж	2,51 (2,20; 3,12)	3,30 (2,20; 4,33)	3,20 (2,45; 4,15)	3,10 (2,10; 4,17)*	3,20 (2,35; 4,40)*	2,50 (1,90; 3,45)	3,80 (2,65; 4,55)	2,95 (2,17; 3,60)	2,90 (2,20; 4,00)
	Жен	2,30 (2,00; 3,00)	2,67 (2,00; 3,50)	2,60 (2,00; 3,20)	3,10 (2,50; 3,95)	3,00 (2,40; 4,00)	2,75 (2,17; 3,90)	2,70 (2,27; 3,33)	2,10 (1,80; 3,00)	2,80 (2,20; 3,50)
Глюкоза										
M (SD)	Муж	5,47 (0,86)*	5,25 (0,95)	5,22 (0,65)	5,56 (0,82)*+	5,81 (0,95)*	5,08 (0,77)+	4,91 (1,12)	4,94 (1,10)*+	5,15 (0,96) °
	Жен	5,15 (0,96)*	5,06 (0,68)*	5,10 (0,77)*	5,27 (0,72)*+	5,52 (1,08)*	4,40 (0,68)+	4,58 (0,56)	4,35 (1,01)*+	5,06 (0,86) °
Me (Q ₁ ; Q ₃)	Муж	5,35 (4,80; 5,90)	5,00 (4,60; 5,57)	5,20 (4,80; 5,60)	5,50 (4,95; 5,90)	5,70 (5,05; 6,14)	5,00 (4,67; 5,51)	4,70 (3,80; 6,00)	4,50 (4,30; 5,55)	5,20 (4,75; 5,80) °
	Жен	5,00 (4,72; 5,30)	4,90 (4,60; 5,40)	5,00 (4,57; 5,40)	5,20 (4,80; 5,70)	5,30 (4,80; 5,90)	4,30 (4,07; 4,60)	4,50 (4,20; 4,80)	4,10 (3,70; 4,40)	4,90 (4,50; 5,50) °

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ОХС+Глюкоза										
М (SD)	Муж	9,76 (1,22)	10,37 (11,64)*	10,01 (1,76)	10,90 (1,37)*	10,22 (2,79)	9,74 (1,19)	10,08 (1,52)	9,51 (1,57)*	10,21 (1,73)
	Жен	9,51 (1,48)	9,83 (1,33)*	10,17 (1,52)*	10,75 (1,47)*	10,53 (1,82)*	9,83 (1,50)	9,58 (1,29)	9,02 (1,75)*	10,13 (1,56)
Ме (Q ₁ ; Q ₃)	Муж	9,86 (8,78-10,65)	10,51 (9,17-11,19)	10,17 (9,46-11,22)	10,79 (10,24-11,75)	10,58 (9,39-12,19)	9,80 (9,12-10,88)	10,10 (8,71-11,52)	9,15 (8,54-10,55)	10,26 (9,22-11,19)
	Жен	9,48 (8,66-10,47)	9,41 (8,95-10,83)	9,95 (9,18-11,08)	10,79 (10,03-11,61)	9,93 (9,66-11,77)	9,93 (8,90-10,60)	9,56 (8,57-10,78)	8,72 (8,27-9,67)	10,07 (9,15-11,20)

* Значимость различий данных долгожителей и других возрастных групп; + значимость гендерных различий соответствующих возрастных групп, » значимость различий между группой 20-29 лет и последующими группами, * значимость гендерных различий средних показателей и медиан всех обследованных.

уровня ОХС, достигая наибольшего процента у мужчин в группе 60-69 лет (30,3%), у женщин - в группе 50-59 лет (28%), далее частота снижается, но у женщин сохраняется довольно высокий процент. У долгожителей частота высокого ОХС была самой низкой по сравнению с другими группами, при этом у женщин-долгожителей частота высокого ОХС была в 2 раза выше, чем у мужчин.

Средний уровень триглицеридов у долгожителей и во всех возрастных группах не выходил за рамки нормальных значений. Его умеренный рост начинается у мужчин с 40 лет, у женщин на 10 лет позже - с 50. Значимое гендерное различие в содержании триглицеридов наблюдается в возрастной группе 50-59 лет: у женщин уровень ТГ был выше. По данным медиан, в первых трех возрастных группах показатели ТГ выше у мужчин. В последующих трех группах значение ТГ было выше у женщин, а в возрастной группе 80-89 лет и у долгожителей медиана была выше у мужчин (табл.2).

Высокий уровень ТГ встречается не так часто, как высокий уровень ОХС. В небольших процентах высокое содержание ТГ выявлено во всех возрастных группах мужчин. У женщин долгожителей и в группе 80-89 лет высокий уровень ТГ не выявлен. Высокое содержание ТГ встречается в 3 раза чаще у мужчин 40-49 лет и в 2,3 раза чаще у женщин 60-69 лет (табл.3).

Среднее значение антиатерогенной фракции холестерина (ХС ЛПВП) было выше у женщин во всех возрастных группах, значимость различий выявлена в группах 30-39, 80-89 лет и у долгожителей (12%, 32 и 20% соответственно). Среди мужчин незначимый рост ХС ЛПВП отмечается с 40 до 69 лет (табл.2).

Пониженный уровень ХС ЛПВП встречается во всех возрастных группах мужчин, кроме группы 80-89 лет,

где, возможно, получены не совсем корректные результаты по причине малого количества обследованных. Среди женщин в группах 40-49, 70-79, 80-89 и в группе долгожителей не выявлено ни одного случая низкого содержания ХС ЛПВП. Довольно высокий процент встречаемости низкого уровня ХС ЛПВП выявлен среди молодых мужчин 20-29, 30-39 лет, а также в возрастной группе 50-59 лет (6,7%, 13,2 и 7,6% соответственно) (табл.3).

Атерогенная фракция холестерина (ХС ЛПНП) во всех группах имела нормальное значение. У мужчин более

высокие показатели в рамках референсных величин наблюдаются в группах от 30-39 до 60-69 лет, что значимо выше, чем у долгожителей. У женщин они были более высокими в группах 50-59, 60-69, 70-79 лет, при этом в группе 50-59 лет различие с данными долгожителей было значимым. Гендерное значимое различие проявлялось в группах 30-39, 40-49, 70-79 лет: содержание ХС ЛПНП было ниже у женщин (табл.2).

Рост высокого уровня ХС ЛПНП начинается у мужчин в 30-39 лет (7,9%), достигая в группе 60-69 лет 27,3%. У

Таблица 3

Частота высокого или низкого содержания липидов, глюкозы и их суммы (%)

Показатель	Пол	Возрастная группа, лет								Когорта
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	более 90	
Общий холестерин, ммоль/л										
> 5,21	Муж	20,0	42,1	57,2	54,5	54,5	34,2	50,0	11,5	41,8
	Жен	18,9	30,1	37,1	68,7	54,0	52,9	42,8	26,1	46,8
> 6,21	Муж	-	15,8	14,3	19,7	30,3	7,9	10	3,8	14,7
	Жен	2,7	9,5	12,3	28,0	18,0	23,5	23,5	8,7	17,3
Триглицериды, ммоль/л										
> 1,7	Муж	3,3	5,3	10,3	6,1	6,1	5,3	20,0	3,8	6,5
	Жен	2,7	4,8	3,2	6,8	14	5,9	-	-	5,5
ХС ЛПВП, ммоль/л										
< 0,78	Муж	6,7	13,2	-	7,6	3,0	5,3	-	3,8	5,7
	Жен	2,7	1,6	-	2,5	4,0	-	-	-	1,8
ХС ЛПНП, ммоль/л										
> 4,53	Муж	-	7,9	10,3	18,2	27,3	7,9	30,0	3,8	12,9
	Жен	-	3,2	9,7	16,9	12,0	20,6	5,0	4,3	10,3
КА										
> 3,0	Муж	20	55,5	48,5	48,5	31,6	60,0	46,2	18,9	43,7
	Жен	18,9	31,7	30,6	43,2	42,0	41,2	30,0	19,2	35,2
Глюкоза, ммоль/л										
> 5,5	Муж	33,3	23,7	31,0	40,9	54,5	23,7	30,0	19,2	33,3
	Жен	21,6	15,9	19,4	31,4	40,0	8,8	9,5	13,0	23,1
Сумма общего холестерина и глюкозы, ммоль/л										
=10	Муж	30,0	2,6	31,0	25,8	15,2	23,7	20,0	3,8	19,4
	Жен	8,1	15,9	22,6	18,6	24,5	29,4	19,0	0,0	18,6
> 10	Муж	7,0	19,0	12,0	40,0	17,0	10,0	4,0	7,0	42,7
	Жен	11,0	17,0	22,0	75,0	23,0	10,0	6,0	4,0	41,5
<10	Муж	14,0	18,0	8,0	9,0	11,0	19,0	4,0	18,0	38,0
	Жен	23,0	36,0	26,0	21,0	14,0	14,0	11,0	19,0	39,9

женщин наиболее высокая частота отмечена в группе 70-79 лет. В группах долгожителей показатели намного ниже, чем в остальных группах (табл. 3).

Повышенный коэффициент атерогенности выявлен у мужчин в возрастных группах 20-29 и 70-79 лет. У долгожителей КА у мужчин был выше на 20% и равнялся верхней границе нормы. Среди женщин КА немного превышал верхнюю границу нормы в группах 50-59 и 60-69 лет. Следует отметить, что рост КА у мужчин начинается с 30 лет, у женщин на 20 лет позже - с 50 (табл.2).

По данным табл. 3, высокая частота повышенного КА сохраняется у мужчин с 30 до 89 лет, кроме группы 60-69 лет, у женщин высокая частота повышенного КА отмечается с 50 до 79 лет. У долгожителей обоего пола частота повышенного КА была близка к частоте группы молодых: 18,9% у мужчин и 19,2% у женщин.

Уровень глюкозы в группах долгожителей находился в пределах нормы и был значительно выше у мужчин ($p < 0,05$). Во всех других возрастных группах содержание глюкозы также было выше у мужчин, значимо в группах 50-59 и 70-79 лет. По среднему значению и медиане содержание глюкозы, равное или выше 5,5 ммоль/л, выявлено в возрастных группах мужчин 50-59 и 60-69 лет. Среди женщин самое высокое содержание глюкозы равнялось 5,30 ммоль/л в группе 60-69 лет (табл.2).

Во всех возрастных группах частота встречаемости повышенного содержания глюкозы была выше у мужчин, при этом рост ее наблюдается у мужчин с 40 до 69 лет, у женщин с 50 до 69 лет.

На рис. 1 показана частота встречаемости разных типов дислипидемий в зависимости от возраста и пола. Во всех возрастных группах намного чаще встречается гиперхолестеринемия, особенно у женщин.

Низкая частота гипертриглицеридемии среди женщин отмечается до возраста 60-69 лет, у мужчин только в возрастных группах 70-79 и 80-89 лет. У долгожителей обоего пола гипертриглицеридемия не выявлена. Сочетанная дислипидемия у мужчин и женщин наблюдается с 30 до 60-69 лет, и чаще у мужчин. Пик дислипидемии приходится на возраст 50-59 лет.

Сумма концентрации холестерина и содержания глюкозы в крови - это жесткая биологическая константа, которая необходима для оценки степени гармоничности изменений и обратимости сдвигов [3]. У долгожителей по среднему значению и медианам сумма ОХС и глюкозы близка к 9, при этом у женщин эта величина ниже, чем у мужчин. Данный показатель у мужчин снижен за счет понижения уровня холестерина, а у женщин за счет понижения содержания глюкозы. Среди мужчин показатели по данным медиан выше 10 выявлены в группах 30-39, 50-59, 60-69 лет за счет повышения уровня глюкозы, при этом суммы были значимо выше, чем у долгожителей в группах 30-39 и 50-59 лет. Среди женщин наибольший показатель суммы выявлен в группе 40-49 лет за счет повышенного содержания холестерина

и в группе 50-59 лет за счет большего содержания глюкозы. При этом показатели суммы были значимо выше, чем у долгожителей, в группах от 30-39 до 60-69 лет (табл.2).

На рис. 2 показан процент встречаемости отклонений от нормальной суммы уровня ОХС и глюкозы. По медиане самая высокая сумма выявлена в возрастной группе 50-59 лет, как у мужчин, так и у женщин, где превышение 10 ммоль/л чаще наблюдается у женщин (75%) за счет повышения уровня холестерина, а у мужчин (40%) за счет повышения уровня глюкозы. У долгожителей сумма ОХС и глюкозы часто снижена, у мужчин за счет понижения холестерина, у женщин за счет понижения уровня глюкозы. Пониженная сумма холестерина и глюкозы чаще встречается у женщин более молодого возраста 20-29, 30-39, 40-49 лет и у мужчин в возрастных группах 30-39, 70-79 лет.

Сумма ОХС и глюкозы положительно коррелирует с ХС ЛПНП и имеет положительную связь с ИМТ и КА (табл.4). В свою очередь высокий КА сопряжен с избыточной массой тела. В табл. 4 показана связь ИМТ с фракциями липидного профиля и глюкозой. Увеличение массы тела сопровождается значи-

тельным ростом в первую очередь ХС ЛПОНП, глюкозы, ТГ, ОХС, понижением уровня ХС ЛПВП и соответственно КА. На рис. 3 видно, что частота встречаемости ожирения увеличивается у мужчин до 59 лет, у женщин до 69 лет. Пик встречаемости ожирения обоего

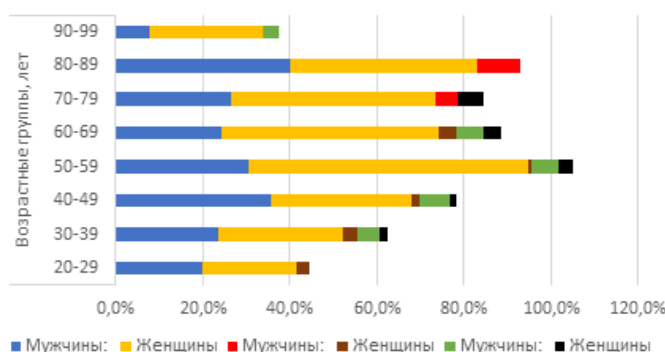


Рис. 1. Встречаемость разных типов дислипидемий у обследуемых, %

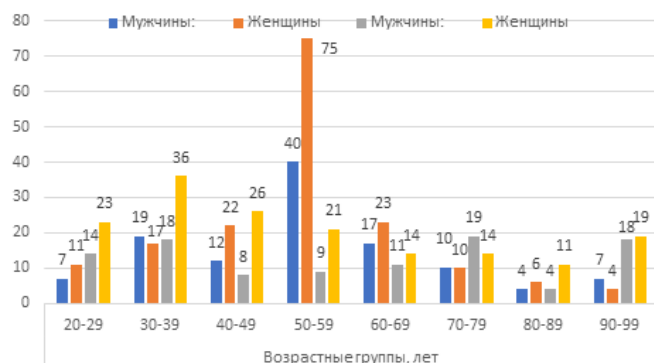


Рис. 2. Частота отклонений от суммы ОХС и глюкозы, равной 10 ммоль/л, у обследуемых, %

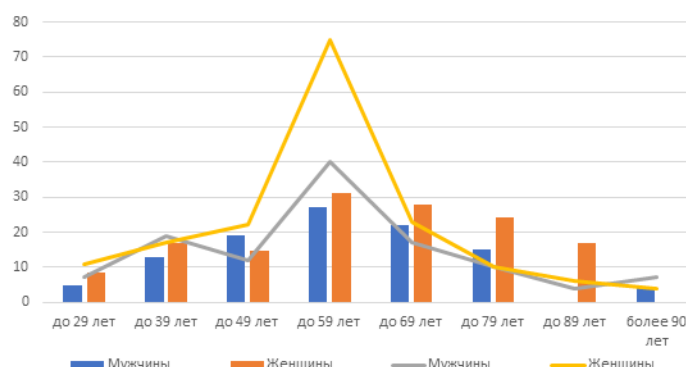


Рис. 3. Частота ожирения и высокой суммы общего холестерина и глюкозы у обследуемых, %

Таблица 4

Корреляция ИМТ, липидов и глюкозы у обследуемых

	ТГ	ОХС	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ХС ЛПОНП	КА	Глюкоза	ОХС +Глюкоза
ИМТ	0,318** 0,000	0,215** 0,000	-0,244** 0,000	0,255** 0,000	0,338** 0,000	0,241** 0,000	0,336** 0,000	0,186** 0,000
ТГ		0,298** 0,000	0,354** 0,000	0,285** 0,000	0,944** 0,000	0,564** 0,000	0,278** 0,000	0,217** 0,000
ОХС			0,274** 0,000	0,928** 0,000	0,287** -0,000	0,406** -0,000	0,095* -0,014	0,669** 0,000
ХС ЛПВП				0,005 0,903	-0,367** 0,000	-0,665** 0,000	-0,192** 0,000	0,108** 0,005
ХС ЛПНП					0,248** 0,000	0,604** 0,000	0,126** 0,001	0,612** 0,000
ХС ЛПОНП						0,555** 0,000	0,260** 0,000	0,227** 0,000
КА							0,215** 0,000	0,285** 0,000
Глюкоза								0,642** 0,000

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

пола приходится на возраст 50-59 лет, точно так же пик частоты суммы общего холестерина и глюкозы, превышающей 10 ммоль/л, приходится на этот же возрастной диапазон.

Среди всех параметров, ассоциированных с метаболизмом липидов, большее значение имеет антиатерогенная фракция липидов, отрицательно коррелирующая с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [5]. В нашем исследовании нарастание среднего уровня ХС ЛПВП у мужчин отмечено до 69 лет со снижением с 70-79 лет и до возраста долгожителей. Возрастное изменение уровня ХС ЛПВП у женщин имеет отличие: наблюдается неуклонный рост, достигая довольно значительной величины в возрасте долгожителей, что, возможно, связано с влиянием эстрогенов.

Низкий уровень ХС ЛПВП в когорте чаще встречается у мужчин: 5,8% против 1,8% у женщин. Кроме того, пониженный уровень антиатерогенного холестерина чаще имеют молодые мужчины от 20 до 39 лет, что требует поиска причин, так как низкий уровень ХС ЛПВП рассматривается как наибольший риск сердечно-сосудистых событий [8].

Возрастное нарастание уровня ТГ и частота триглицеридемии у мужчин достигают своего пика в возрасте 40-49 лет, у женщин на 20 лет позже, но наблюдается резкое снижение к 70-79 годам, и среди женщин старше 80 лет триглицеридемия не встречается вообще. Уровень ТГ сопряжен с содержанием глюкозы, об этом свидетельствует прямая корреляционная связь

между этими показателями. Динамика уровня ТГ по возрасту не противоречит результатам изучения распространенности гипертриглицеридемии по данным PROMETHEUS, проводившегося в России [1].

По сумме ОХС и глюкозы, превышающей константную десятку, можно сделать вывод, что наиболее высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний подвержены люди 50-59 лет, среди которых процент обследованных с ожирением оказался самым высоким, как у мужчин, так и у женщин. В условиях серьезного дефицита энергии (например, при алкоголизме или длительной лихорадке) срабатывает сопряженность этих двух слагаемых: снижение содержания глюкозы приводит к повышению уровня холестерина и наоборот, но при соблюдении константной десятки. Превышение 10 ммоль/л указывает на серьезность метаболических нарушений [3].

Таким образом, у долгожителей в отличие от всех групп сравнения все показатели липидного спектра были в пределах референсных значений. Значимое гендерное отличие среди долгожителей выявлено в содержании ХС ЛПВП и глюкозы: у женщин уровень ХС ЛПВП был выше, а уровень глюкозы ниже, чем у мужчин ($p < 0,05$). Наибольший процент встречаемости высокого уровня общего холестерина и триглицеридов среди мужчин приходится на возраст 40-49 лет, а среди женщин на 10 лет позже - в 50-59. У мужчин значимый рост уровня ОХС начинается с 30 лет и продолжается до 69, а у женщин - с 30 до 79 лет. У мужчин во всех воз-

растных группах содержание глюкозы выше, антиатерогенной фракции липидов - ниже.

Гиперхолестеринемия чаще встречается у женщин, гипертриглицеридемия - у мужчин. На поздних этапах жизни количество мужчин и женщин, имеющих гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, снижается. Среди женщин-долгожителей гипертриглицеридемия не выявлена. Возрастное нарастание антиатерогенной фракции липидов характерно для женщин, достигая своего пика у долгожителей. У мужчин с возрастом содержание ХС ЛПВП значимо падает, что является главным фактором большей частоты дислипидемии. Изменения липидного спектра сопряжены с ожирением, встречающимся больше у мужчин в возрасте 49-69 лет, у женщин в возрасте 39-69 лет. Чем больше вес, тем ниже уровень ХС ЛПВП ($-0,244$; $p < 0,000$). Изменения липидного профиля у мужчин имеют место с 30 до 69 лет, у женщин - с 50 до 79 лет. Пик встречаемости дислипидемии, ожирения и суммы ОХС и глюкозы приходится на возраст 50-59 лет, что относит эту группу, на основе серьезных метаболических нарушений, к группе риска развития патологий как препятствию дожития до возраста долгожителей.

Литература

1. Карпов Ю.А. От имени участников исследования PROMETHEUS. Распространенность гипертриглицеридемии: новые всероссийские данные. Исследование PROMETHEUS/ Ю.А. Карпов // Кардиология. - 2016. - № 56(7). - С. 63-71. doi: 10.18565/cardio.2016.7.63-71.
2. Karpov Yu.A. On behalf of the participants in the PROMETHEUS study. Prevalence of hypertriglyceridemia: new all-Russian data. Research PROMETHEUS / Yu.A. Karpov // Cardiology. - 2016. - № 56 (7). - P. 63-71. doi: 10.18565 / cardio.2016.7.63-71.
3. Козлов А.И. Связанные с потреблением углеводов продуктов нутрициологические и генетические риски развития ожирения у коренных северян / А.И. Козлов // Вопросы питания. - 2019. - Т. 88, № 1. - С. 5-16.
4. Kozlov A.I. Nutritional and genetic risks associated with the consumption of carbohydrate products in the development of obesity in indigenous northerners / A.I. Kozlov // Nutrition issues. - 2019. - Т. 88, № 1. - P. 5-16.
5. Рослый И.М. Правила чтения биохимического анализа: Руководство для врачей. - 3-е изд., испр. и доп. / И.М. Рослый, М.Г., Водолажская. - М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2020. - 112 с.
6. Rosly I.M. Biochemical Analysis reading rules: a guide for physicians. - 3rd ed., rev. and add. / I.M. Rosly, M.G. Vodolazhskaya. - M: LLC "Medical Information Agency", 2020. - 112 p.
7. Татаринова О.В. Сердечно-сосудистая патология и ее факторы риска в якутской популяции / О.В. Татаринова // Атеросклероз. - 2014. - №2. - С.61- 69.

Tatarinova O.V. Cardiovascular pathology and its risk factors in the Yakut population / O.V. Tatarinova // *Atherosclerosis*. - 2014.- № 2.- P.61- 69.

5. Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов / В.С. Гуревич, С.А. Уразгильдеева, М.И. Бутхашвили, Л.В. Васина // *Атеросклероз и дислипидемии*. - 2012. - №9(4). - С. 53-61.

Evolution of ideas about pro and antiatherogenic properties of lipoproteins / V.S. Gurevich,

S.A. Urazgildeeva, M.I. Butkhashvili, L.V. Vasina // *Atherosclerosis and dyslipidemia*. - 2012. - № 9 (4). - P. 53-61.

6. Dzau Victor J. Creating a Global Roadmap for Healthy Longevity/ Victor J. Dzau, Jo Ann C. Jenkins // *J. Gerontol a Biol Sci Med Sci* 74, no. Supplement_1 (November 13, 2019): S4–6. DOI: 10.1093 / герона / glz226 CrossRef

7. Jenkins JC. Disrupt aging: a call to action for gerontologists / JC Jenkins // *Gerontologist*.

2017; 57(suppl 2): S115–S117. doi:10.1093/geront/gnx079 S115 – S117.

DOI: 10.1093 / geront / gnx079 Google ScholarCrossrefPubMedCrossref

8. HDL as a crucial indicator of an early clinical manifestation of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia / S.A. Urazgildeeva, M.V. Muzalevskaya, A.V. Tregubov [et al.] // Abstracts of the 84th European Atherosclerosis Society Congress. *Atherosclerosis*. 2016;252:e113.

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.23

УДК 613.6.027

Е.З. Засимова, А.С. Гольдерова, Е.Д. Охлопкова,
А.А. Захарова, С.Д. Ефремова

ДИНАМИКА УРОВНЯ ГОРМОНОВ У РАБОТНИКОВ РЕЧНОГО ТРАНСПОРТА В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО РЕЙСА

Проведена оценка стресс-реализующих гормонов у речников до и после длительного рейса в условиях Якутии. Выявлены значимое повышение уровня тиреоидных гормонов (ТТГ, Т₃_{св}, Т₄_{св}) и тестостерона, а также снижение кортизола и интегрального тиреоидного индекса, что свидетельствует о напряжении, а также признаках истощения адаптационных механизмов.

Ключевые слова: гормоны, ТТГ, Т₃, Т₄_{св}, тестостерон, кортизол, речники, Якутия.

The stress-releasing hormones in river workers before and after a long voyage in Yakutia have been evaluated. We revealed a significant increase in the level of thyroid hormones (TSH, T₃, T₄) and testosterone, as well as a decrease in cortisol and integral thyroid index, that is indicating stress, as well as signs of depletion of adaptive mechanisms.

Keywords: hormones, TSH, T₃, T₄, testosterone, cortisol, river workers, Yakutia.

Введение. Труд плавсостава под воздействием факторов судовой среды вызывает в организме значительное напряжение адаптационных систем с возможным нарушением функционального состояния основных регуляторных систем, приводящим к ухудшению состояния здоровья и снижению трудоспособности [3].

В экстремальных условиях длительных и контрастных рейсов могут быть реализованы большие возможности организма человека, причем его функции изменяются различным образом в зависимости от того, какую роль играет каждая из них в общей приспособительной реакции организма [4]. Показано, что степень климатогеографического стресса, проявляющегося во взаимосвязанном повышении

психоземонального напряжения и накоплении в крови стрессовых гормонов, зависит от увеличения географической широты проживания человека и дискомфортности климата на данной территории [6].

Природно-климатические условия Севера, являющиеся экстремальными для человека, вызывают активизацию функциональных механизмов адаптации. Одной из гомеостатических систем организма, вносящей существенный вклад в северную адаптацию, является тиреоидная система и ее центральный орган - щитовидная железа.

Показано, что щитовидная железа у жителей северных регионов отличается повышенным функциональным тонусом. При этом границы ее адаптивных и дезадаптивных структурно-функциональных перестроек определяются силой и частотой воздействия тиреоидных стимуляторов [1].

При любых перегрузках организма, в том числе психических, для преодоления неблагоприятных обстоятельств усиливается расход энергии (калорий). Поскольку энергию (заключена в углеводах и жирах) все клетки организма способны воспринимать только с помощью гормонов щитовидной железы (Т₃ и Т₄ в свободном виде), то вполне закономерно, что в случае психиче-

ского перенапряжения активизируется выделение гипофизом тиреотропного гормона (ТТГ) для усиленной стимуляции образования щитовидной железой Т₃ и Т₄ [7].

Активация трех эндокринных механизмов (осей): аденокортикального, соматотропного и тиреоидного, представляет собой адаптационный синдром или стресс-реакцию.

Целью настоящей работы явилась оценка влияния длительного рейса на уровень гормонов работников речного транспорта Якутии.

Материал и методы исследования. Нами обследованы 98 работников водного транспорта Республики Саха (Якутия) до и после рейса во время плановых периодических медицинских осмотров. Возраст обследованных составил от 20 до 68 лет (средний возраст 46,08 ± 1,35 года): от 20 до 29 лет – 13 чел (13,3%), от 30 до 39 – 20 (20,4%), от 40 до 49 лет – 20 (20,4%), от 50 до 59 лет – 22 (22,4%), от 60 до 69 лет – 23 (23,5%). Из них представителями коренной национальности явились 10 чел. (якуты – 8, малочисленные народы Севера - 2). Некоренное население было представлено 88 лицами русской, украинской, татарской национальности и др., из них 36 чел. оказались уроженцами Якутии. Прибывшими из других регионов России

ЗАСИМОВА Екатерина Захаровна – врач терапевт, нач. отдела ИФКиС СВФУ им. М.К. Аммосова, ekazas15@yandex.ru; **ГОЛЬДЕРОВА Айтилина Семеновна** – д.м.н., проф. СВФУ им. М.К. Аммосова, hoto68@mail.ru; **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, elena_ohlopkova@mail.ru; **ЗАХАРОВА Анна Анатольевна** – директор Спортивно-оздоровительного комплекса ИФКиС СВФУ им. М.К. Аммосова, anna-medsport@mail.ru; **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – в.н.с. ЯНЦ КМП, esd64@mail.ru.

и СНГ явились 52 чел., в зависимости от стажа проживания в Якутии они распределены следующим образом: до 1 года - 2 чел.; до 5 лет - 1; от 10 до 15 лет - 1; от 15 до 20 лет - 7; 20 лет и более - 41 чел. Для определения изменений уровней гормонов в сыворотке крови у речников был проведен сравнительный анализ в период длительной навигации – весной и осенью (перед рейсом и после рейса).

Кровь для исследования забирали из локтевой вены в утренние часы натощак. Лабораторные исследования проводились в условиях постоянного внутреннего и внешнего контроля качества. Концентрацию в сыворотке крови свободных фракций трийодтиронина ($T_3_{св}$) и тироксина ($T_4_{св}$), тиреотропного гормона, кортизола и тестостерона определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) согласно инструкции фирмы – производителя. Учет результатов иммуноферментного определения гормонов проводили на фотометре «Униплан» (фирма «Пикон», РФ).

Для характеристики функционального состояния щитовидной железы определенным интерес представляет величина интегрального тиреоидного индекса (ИТИ) – отношения уровней самих гормонов щитовидной железы к их гипофизарному регулятору. Определение ИТИ проводилось по формуле: $ИТИ = (T_3_{св} + T_4_{св}) / ТТГ$, норма составляет 7,04–27,21 [7].

Данное исследование одобрено решением локального этического комитета при ФГБНУ «ЯНЦ КМП» и выполнено с информированного согласия испытуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.).

Непрерывные величины были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха – 25 и 75% процентилей (25-75%). При оценке значимости различий уровня гормонов использовали критерий Уилкоксона для двух связанных групп. Для выявления связи между изучаемыми показателями применяли метод корреляционного анализа данных с вычислением коэффициентов и ранговой корреляции Спирмена и Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ уровня гормонов речников до (весна) и после длительного рейса (осень) выявил значимые статистические различия. В таблице представлены результаты анализа, свидетельствующие о значимых изменениях гормонов после рейса по сравнению с данными до начала рейса. Так, у обследованных лиц существенно повысились концентрации ТТГ, $T_3_{св}$, $T_4_{св}$ и тестостерона, все различия являются статистически значимыми.

Повышение тиреоидных гормонов ($T_3_{св}$, $T_4_{св}$ и ТТГ) у речников после рейса указывает на признаки напряжения и активации адаптационных механизмов во время длительного рейса (3-4 месяца). Установлено, что одним из значимых факторов антистресс-системы организма, ограничивающих деятельность стресс-системы на всех уровнях организации, являются йодсодержащие тиреоидные гормоны. Они повышают резистентность организма к действию различных стрессоров [2].

При рассмотрении особенностей динамики тиреоидных гормонов в возрастных группах наиболее высокие значения разницы (соотношения) гормонов до рейса/после рейса отмечаются по концентрации ТТГ (рис. 1).

Максимальное значение соотношения этого гормона отмечается в возрастной группе 40-49 лет (в 4,48 раза) и 25-29 лет (в 3,85 раза). Такое различие уровня ТТГ у мужчин возрастных групп 40-49 и 25-29 лет, скорее всего, обусловлено минимальной его концентрацией до рейса по сравнению с другими возрастными группами - $1,49 \pm 0,23$ и $1,72 \pm 0,31$ мМЕ/л соответственно. Минимальное соотношение концентрации ТТГ до и после рейса отмечается в возрастной группе 50-59 лет.

Повышение интегрального тиреоидного индекса – наиболее ранний признак гипертиреоза, тогда как его снижение показывает начальные стадии гипотиреоза. В нашем исследовании ИТИ имел тенденцию к снижению: до рейса оказался немного выше нижней границы нормы, а после рейса оказался ниже общепринятой нормы (таблица).

Следует отметить, что процент лиц с нормальным ИТИ до рейса составлял более половины - 58,16%, а после рейса снизился до 37,8%. Всего 4,08% имели ИТИ выше нормы до рейса (рис.2). Низкие значения ИТИ в большей части связаны с повышенными значениями ТТГ. Несмотря на то, что значения медианы содержания $T_3_{св}$ и $T_4_{св}$ после рейса находились в диапазонах норм и повысились по сравнению с исходными данными (до рейса), низкие значения ИТИ свидетельствуют о риске развития гипотиреоза. Известно, что состояние гипотиреоза уменьшает мобилизацию компенсаторных механизмов при стрессовых состояниях, которая в свою очередь может привести к срыву механизмов адаптации. Анализ возрастных особенностей указывает, что до рейса во всех возрастных группах преобладали лица с ИТИ в норме или выше нормы, за исключением мужчин в возрасте 50-59 лет (низкий ИТИ у 54,5%). После рейса во всех группах преобладают лица с ИТИ ниже нормы.

В целом, можно утверждать, что функциональное состояние щитовидной железы у речников в условиях Якутии к концу почти трехмесячного рейса характеризуется относительным снижением, а длительные рейсы в течение нескольких летних месяцев влияют отрицательно и могут провоцировать риск гипотиреоза.

Концентрация тестостерона после длительного рейса значительно повысилась ($p=0,000$) в 1,48 раза, чем до рейса, что, возможно, связано с повышением физической активности во время рейса. Тестостерон и кортизол являются

Уровень гормонов у речников до и после длительного рейса

Показатель, референсные значения	До рейса (весна)	После рейса (осень)	p....
ТТГ, 0,3–4,0 мМЕ/л	1,61 (1,02; 2,58)	2,83*** (1,88; 4,03)	0,000
$T_3_{св}$, 2,5–7,5 нмоль/л	3,45 (2,98; 4,02)	4,73*** (3,95; 5,47)	0,000
$T_4_{св}$, 10,0–25,0 нмоль/л	9,82 (8,61; 11,96)	14,4*** (9,55; 17,23)	0,000
ИТИ = $T_3_{св} + T_4_{св} / ТТГ$ 7,04 – 27,21	8,07 (4,98; 13,94)	6,02 (3,82; 8,72)	0,000
Тестостерон, 4,5 – 35,4 нмоль/л	11,94 (7,92; 17,01)	17,7*** (9,65; 22,63)	0,000
Кортизол, 190,0–690,0 нмоль/л	705,09 (513,19; 875,89)	573,63* (442,05; 754,85)	0,039

Примечание. Представлены показатели медиан (Me) и межквартильные размахи 25-75 процентилей; значимость различий показателей: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; $\Delta p<0,1$.

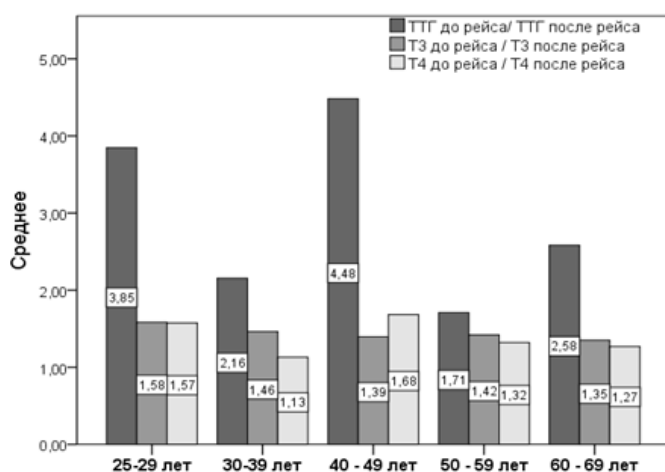


Рис. 1. Соотношение тиреоидных гормонов до и после рейса в возрастных группах

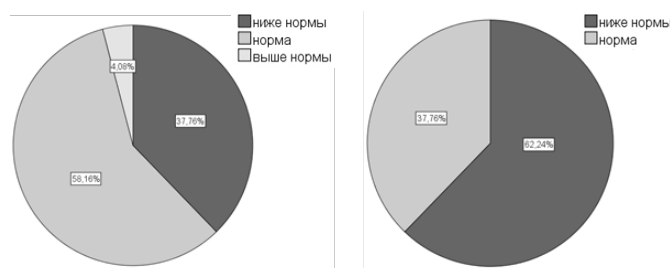


Рис. 2. Уровни ИТИ у речников до рейса (слева) и после рейса (справа)

ся антагонистическими стероидными гормонами. Следует отметить, что до рейса выявлена положительная корреляционная связь, которая составила $r=0,330$; $p=0,001$, однако после рейса между этими гормонами корреляционной связи не выявлено. Уровень кортизола у речников после длительного рейса (осень) оказался значимо ниже ($p=0,039$), чем до рейса (весна), в 60,2% случаев выявлена отрицательная динамика. Низкий уровень кортизола у речников в конце длительного рейса может быть связан со стадией истощения при длительном хроническом воздействии стрессорных факто-

(3-4 мес.) отмечаются признаки напряжения и истощения адаптационных механизмов.

Литература

1. Горбачев А.Л. Структурно-функциональные особенности тиреоидной системы человека и его микроэлементный статус в условиях Северо-Востока России : автореф. ...д-ра биол. наук / А.Л. Горбачев. – Архангельск, 2002. – 50 с.
Gorbachev A.L. Structural and functional features of the human thyroid system and its microelement status in the North-East of Russia / A.L. Gorbachev // Abstract for the competition for Doctor of Biology sciences. – Arkhangelsk, 2002. – 50 p.

ров. Такое состояние также связано с сезонными колебаниями кортизола. По данным Л.М. Полякова [5], сезонные (циркадные) ритмы содержания кортизола у жителей данных регионов существенно различались между собой: у мужчин, проживающих в средних широтах, оно было повышено в весенне-летний период и существенно снижено в осенне-зимний период, в то время как сезонных различий в суточном ритме содержания кортизола у северян не обнаружено.

Выводы. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что у речников Якутии в результате длительного рейса

2. Городецкая И.В. Периферические механизмы стресс-протекторного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы / И.В. Городецкая, Е.А. Гусакова, О.В. Евдокимова // Физиология. – 2016. – Т.15, №6. – С. 41-51.

Gorodetskaya I.V. Peripheral mechanisms of the stress-protective effect of iodine-containing thyroid hormones / I.V. Gorodetskaya, E.A. Gusakova, O.V. Evdokimova // Physiology. – 2016. – V.15. – №6. – P. 41-51.

3. Кубасов Р.В. Условия жизнедеятельности экипажа на борту морского судна (обзор литературы) / Р.В. Кубасов, В.В. Лупачев, М.В. Попов // Вестник Государственного университета морского и речного флота имени адмирала С.О. Макарова. – 2016. – №2 (36). – С. 49-56. DOI: 10.21821/2309-5180-2016-8-2-49-56

Kubasov R.V. Life conditions of the crew on board a sea vessel (literature review) / R.V.Kubasov, V.V. Lupachev, M.V. Popov // Bulletin of the State University of the Sea and River Fleet named after Admiral S.O. Makarov. – 2016. – №2 (36). – P.49-56. DOI: 10.21821 / 2309-5180-2016-8-2-49-56

4. Некоторые теоретические и практические аспекты изучения условий труда на флоте / В.И. Зайцев, С.А. Виноградов // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 2 (251). – С. 13–15.

Zaitsev V.I. Some theoretical and practical aspects of the study of working conditions in the fleet / V.I.Zaitsev, S.A. Vinogradov // Public health and habitat. – 2014. – №2(251). – P.13-15.

5. Поляков Л.М. Суточные и сезонные ритмы содержания кортизола у мужчин, проживающих в высоких и средних широтах / Л.М. Поляков // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – №2 (37). – С.92-96.

Daily and seasonal rhythms of cortisol content in men living in high and middle latitudes / L.M. Polyakov [et al.] // Siberian Scientific Medical Journal. – 2017. – №2 (37). – P.92-96.

6. Хаснулин В.И. Особенности психоэмоционального стресса у жителей регионов Севера и Сибири с дискомфортным климатом при высоком и низком содержании гормонов стресса в крови / В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулина // Мир науки, культуры, образования. – 2012. – №5 (36). – С. 32-35.

Khasnulin V.I. Peculiarities of psychoemotional stress in residents of the regions of the North and Siberia with an uncomfortable climate with high and low levels of stress hormones in the blood / V.I. Khasnulin, A.V. Khasnulina // The world of science, culture, education. – 2012. – № 5 (36). – P.32-35.

7. Effects of acute psychosocial stress on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in healthy women / Fischer S., Strahler J., Markert C. [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2019. – Sep 6.

А.В. Иванов, И.Д. Ушницкий, А.В. Юркевич,
Д.В. Михальченко, А.А. Иванова, О.С. Унусян, Т.Е. Яворская

ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА ВОСПАЛИТЕЛЬ- НО-ДЕСТРУКТИВНОГО ХАРАКТЕРА У НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.24

УДК 616.31-0:616.31-02

Проведено клинико-физиологическое изучение факторов риска развития заболеваний пародонта у жителей Севера. Выявлены наличие биологических факторов риска, связанных с изменениями состава и свойств ротовой жидкости, а также низкий уровень санитарной культуры. Нарушения биофизических свойств смешанной слюны были связаны с повышением вязкости, снижением скорости слюноотделения, преобладанием II и III типов микрокристаллизации, сдвигом pH в кислую сторону, снижением уровня активности лизоцима, низким уровнем санитарной просвещенности. Выявленные факторы риска оказывают негативное воздействие на распространенность заболеваний пародонта и в значительной мере определяют их клиническое течение.

Ключевые слова: заболевания пародонта, гигиена полости рта, ротовая жидкость, санитарная культура.

Clinical and physiological study of risk factors for the development of periodontal diseases among the residents of the North is presented.

The presence of biological risk factors related to changes in the composition and properties of oral fluid, as well as a low level of sanitary level, was revealed. Disorders of the biophysical properties of mixed saliva were associated with increased viscosity, reduced salivation rate, preponderance of II and III types of microcrystalization, pH acid increase, reduced lysozyme activity, low level of hygiene education. The identified risk factors have a negative effect on the prevalence of periodontal diseases and determine their clinical course.

Keywords: periodontal diseases, oral hygiene, oral fluid, sanitation.

Введение. В настоящее время определяется высокий уровень частоты заболеваний пародонта среди различных групп населения [2,3,12,13,16]. Суровые природно-климатические условия Севера оказывают негативное воздействие на функциональное состояние органов и тканей полости рта, а также челюстно-лицевой области [8,15]. При этом для совершенствования стоматологической помощи населению необходимо учитывать определенные этиологические факторы формирования и развития болезней пародонта [1,4,5]. Несмотря на широкое изучение патологических процес-

сов тканей пародонта воспалительно-деструктивного и обменно-дистрофического характера, остаются до конца не решенными проблемы их лечения [6,7,11] и профилактики [9,10,14].

С учетом вышеизложенного нами проведено изучение факторов риска возникновения заболеваний пародонта. Подобные исследования, имеющие важное практическое значение, в условиях Республики Саха (Якутия) ранее не проводились.

Материалы и методы исследования. Проводилось исследование биофизических свойств ротовой жидкости у взрослого населения с воспалительными заболеваниями пародонта - у 414 чел. в возрасте 15-19 лет (n=108) и 35-44 года (n=306). Клиническое исследование было проведено на базе стоматологической поликлиники Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», стоматологической клиники «Денталика» (Якутск), а также клинико-диагностической лаборатории ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр – Фтизиатрия» (Якутск).

Для определения скорости слюноотделения смешанную слюну без стимуляции собирали натошак путем сплевывания в градуированные цен-

трифужные пробирки в течение 10 мин. Собранная слюна герметично закрывалась. Скорость слюноотделения определялась в мл/мин (оптимальный показатель 0,70 мл/мин). Микроскопия капли высушенной слюны проводилась по методике, предложенной П.А. Леус (1977). Минерализирующий потенциал смешанной слюны при чтении препарата определяли по характеру кристаллообразований и различали 3 типа микрокристаллизации. Вязкость слюны определяли с помощью вискозиметра (ВК-4) по методу Т.Л. Рединовой, А.Р. Поздеева (1994) (оптимальный показатель 4,16 ед.). Определение pH ротовой жидкости проводили с использованием аппарата «713 pH Meter» фирмы «Metrohm» (Германия). Оптимальное значение pH в смешанной слюне от 6,5 до 7,5. Определение содержания лизоцима в ротовой жидкости проводили по методу О.В. Бухарина и соавт. (1974). Метод основан на измерении ФЭК-М изменений оптической плотности стандартизированной взвеси микрококка (штамм 2665). Результаты выражали с применением стандартного лизоцима мг/100 мг. Состояние гигиены полости рта у обследованных возрастных групп оценивали с помощью индекса гигиены полости рта по J.C. Green, J.R.

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ИВАНОВ Андриан Владимирович** – ассистент кафедры, andrian_ivanov@mail.ru, **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, incadim@mail.ru, **ИВАНОВА Айталиа Алексеевна** – ассистент кафедры, aitalinalex@mail.ru, **УНУСЯН Оник Саркисович** – аспирант, onikunusyan@gmail.com; **ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., декан факультета, зав. кафедрой ДВГМУ, г. Хабаровск, dokdent@mail.ru; **МИХАЛЬЧЕНКО Дмитрий Валерьевич** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой ВолгГМУ МЗ РФ, karta007@rambler.ru; **ЯВОРСКАЯ Татьяна Евгеньевна** – к.м.н., доцент Чувашского гос. ун-та им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, yavorskaya_te@mail.ru.

Vermillion (ИГР-У, ОН-С). Оценку социально-гигиенического статуса проводили с использованием специальной карты-анкеты (Чижов Ю.В., 2005) с дополнениями, которая была утверждена на кафедре терапевтической, хирургической, ортопедической стоматологии и стоматологии детского возраста Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова (2016).

Обследование осуществляли в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, определенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2000), и требованиями, изложенными в основных нормативных документах РФ по клиническим исследованиям. Исследование также было одобрено этическим комитетом СВФУ им. М.К. Аммосова. У всех обследованных было получено предварительное добровольное согласие.

Статистическая обработка данных исследования проводилась по стандартным методам вариационной статистики с вычислением средней величины, среднеквадратической ошибки с помощью пакетов прикладных программ «Microsoft Excel» 2009 (Microsoft Corporation, 2000-2016). Полученные результаты были сгруппированы по совокупности одинаковых признаков. При определении статистически значимых различий значения показателей сравнивали в группах попарно, используя критерий Стьюдента. Корреляционный анализ клинического материала с определением коэффициента Пирсона (r) проводился с использованием пакета программ «SPSS», версия 22.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты исследования определяют наличие некоторых изменений в составе и свойствах смешанной слюны (табл. 1). Так, в возрастных группах 15-19 лет и 35-44 года показатели скорости слюноотделения интерпретируются как ее снижение (у подростков 15 лет оптимальное значение скорости секреции у детей 0,40 мл/мин, у взрослых – 0,70 мл/мин). Аналогичная картина прослеживается при оценке среднего статистического значения у обследованных возрастных групп. Сравнительная оценка показателей pH в группе 15-19 лет характеризует неблагоприятную ситуацию, связанную со сдвигом кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону, где показатель был на уровне 6,41±0,08. При этом pH смешанной слюны в возрастной группе 35-44 года находится

Таблица 1

Характеристика состава и свойств ротовой жидкости у подростков и взрослого населения

Возрастная группа	pH (n=261)	Лизоцим мг/100мл (n=165)	Вязкость (ед.) (n=423)	Скорость секреции мл/мин (n=414)	Тип микрокристаллизации, % (n=414)		
					I тип	II тип	III тип
15-19 лет	6,41 ±0,08	3,81 ±0,20 ²	3,08 ±0,08	0,36 ±0,03 ²	12,33 ±0,70 ²	28,46 ±0,58 ²	59,21 ±0,33 ²
35-44 года	6,65 ±0,05 ¹	4,40 ±0,19 ¹	3,11 ±0,08	0,48 ±0,01 ^{1,2}	8,59 ±0,74 ^{1,2}	45,83 ±0,44 ^{1,2}	45,58 ±0,44 ^{1,2}
Средние показатели	6,53 ±0,07	4,10 ±0,20 ²	3,09 ±0,08	0,42 ±0,02 ²	10,46 ±0,73 ²	37,15 ±0,51 ²	52,39 ±0,38 ²

Примечание. ¹ – статистически значимые различия между возрастными группами; ² – статистически значимые различия возрастных групп с средним показателем.

в пределах границ оптимальных значений, аналогичная ситуация прослеживается при сравнении среднестатистического показателя обследованных возрастных групп.

Следует отметить, что в формировании и развитии воспалительных заболеваний пародонта важное значение имеет местный иммунитет полости рта. С учетом изложенного нами проводилось изучение содержания лизоцима в ротовой жидкости у обследованных возрастных групп населения. Так, полученные данные в обеих возрастных группах интерпретируются как значительное снижение содержания лизоцима в смешанной слюне, где показатели соответственно составляли 3,81 мг/100 мл и 4,40 мг/100 мл (оптимальное значение 18,1 мг/100 мл). При этом общий средний показатель характеризует аналогичную ситуацию и показатель был на уровне цифровых значений 4,10 мг/100 мл. Выявленное снижение содержания лизоцима в ротовой жидкости у лиц, проживающих в суровых природно-климатических условиях высоких широт, является одним из биологических факторов формирования и развития патологических процессов тканей пародонта воспали-

тельно-деструктивного характера.

Проведенные анализ и оценка полученных показателей вязкости ротовой жидкости у обследованных возрастных групп населения свидетельствуют о ее повышении, где они колебались в пределах от 3,08 до 3,11 ед. (оптимальный показатель 4,16 ед.). При этом в типах микрокристаллизации смешанной слюны наблюдались определенные изменения, характеризующие неблагоприятный фон. Так, в структуре типов микрокристаллизации определяется значимые преобладания II и III типов в сравнении с I типом (10,46±0,73), где цифровые значения соответственно составляли 37,15±0,51 и 52,39±0,38% (p<0,05). Тем временем, общие среднестатистические значения II и III типов также характеризовали их статистически значимое преобладание над I типом микрокристаллизации на 26,69 и 41,93% соответственно (p<0,05).

Необходимо отметить, что полученные данные гигиенического состояния полости рта по индексу ОН-С Грин-Вермиллиона характеризуют неблагоприятную ситуацию, кроме лиц подросткового и юношеского возраста 15-19 лет и группы 20-34 года. Так, в возрастных группах 35-44 и 45-54

Таблица 2

Гигиеническое состояние полости рта у взрослого населения РС(Я)

Возрастная группа	Количество обследованных	Зубной налет	Зубной камень	ОН-С Грин-Вермиллиона
15-19 лет	78	1,57±0,10	0,92±0,11	2,49±0,08
20-34 года	91	1,59±0,08 P<0,05	1,23±0,10 P<0,05	2,82±0,06 P<0,05
35-44 года	89	2,09±0,08 P<0,02	1,53±0,09 P<0,05	3,62±0,05 P<0,05
45-54 года	84	2,21±0,08 P>0,05	1,65±0,09 P>0,05	3,86±0,04 P<0,05
Всего	342	1,91±0,03	1,33±0,04	3,24±0,02

Примечание. Степень статистической значимости рассчитана по возрастным группам.

года показатели варьируют в пределах цифровых значений от 3,02 до 3,86 и соответственно определяют плохое гигиеническое состояние (табл. 2). При этом общий среднестатистический показатель также находится на уровне неудовлетворительной гигиены полости рта.

На вопрос о регулярности посещения стоматологической поликлиники 72,92±0,47% респондентов ответили, что целью обращения явились удаление зубов и ортопедическое лечение. Между тем, по поводу консультации, санаций полости рта и диспансерного наблюдения ежегодно обращаются всего лишь 27,08±1,29% опрошенных. При этом выполнение рекомендаций и назначений врача определенным образом влияет на функциональное состояние органов и тканей полости рта. Так, было установлено, что 56,43±0,77% всегда в полном объеме выполняют назначения и рекомендации врача, тогда как 25,57±1,32% выполняли рекомендации врача не полностью и связывают это с нехваткой времени. Кроме того, 11,03±1,57% опрошенных отметили, что причиной невыполнения врачебных рекомендаций является невозможность приобретения лекарственных препаратов из-за финансовых трудностей. При этом 6,97±1,65% опрошенных полностью не выполняли рекомендации врача и не соблюдали его назначения, посчитав их нецелесообразными.

С учетом изложенного было проведено изучение качества чистки зубов у обследованных групп населения. Так, результаты социологического исследования характеризуют неблагоприятную ситуацию, которая связана с тем, что 19,30±1,4% респондентов проводят ежедневную утреннюю и вечернюю чистку зубов нерегулярно, в то время как 6,12±1,6% вообще не проводят чистку зубов, что подтверждается полученными нами данными о неудовлетворительном гигиеническом состоянии полости рта у обследуемого контингента.

Полученные данные линейной корреляции по Пирсону характеризуют наличие взаимосвязи между показателями распространенности болезней пародонта со скоростью слюноотделения ($r=0,61$), с типом микрокристаллизации ($r=0,39$), повышением вязкости ротовой жидкости ($r=0,35$), снижением активности лизоцима ($r=0,37$) и уровнем санитарной культуры населения ($r=0,86$). Кроме того, проведенный анализ выявил взаимосвязь между гигиеническим состоянием полости рта

и интенсивностью воспалительного процесса тканей пародонта по индексу РМА ($r=0,75$).

Заключение. Выявленные особенности свойств ротовой жидкости, связанные с повышением вязкости, снижением скорости слюноотделения, преобладанием II и III типов микрокристаллизации, сдвигом pH в кислую сторону, снижением уровня активности лизоцима, а также низким уровнем санитарной просвещенности населения, в комплексе с другими агрессивными факторами внутренней и внешней среды являются одними из биологических факторов риска развития основных стоматологических заболеваний у населения, проживающего в условиях Севера. Данные факторы риска у обследованных возрастных групп необходимо учитывать при совершенствовании оказания медицинской помощи, а также профилактике патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного и обменно-дистрофического характера.

Литература

1. Костригина Е.Д. Современный взгляд на этиопатогенез пародонтита (обзор литературы) / Е.Д. Костригина, Л.А. Зюлькина, А.В. Иванова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2017. – №3. – С.118-128.
2. Kostrigina E.D. Modern view on the etiopathogenesis of periodontitis (literature review) / E.D. Kostrigina, L.A. Zylkina, A.V. Ivanova // News of higher educational institutions. Volga region. – 2017. – №3. – P. 118-128.
3. Клинико-эпидемиологическая характеристика патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера / А.В. Иванов, И.Д. Ушницкий, А.А. Иванова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – Т.61, №1. – С.83-86.
4. Clinical and epidemiological characteristics of pathological processes, inflammatory-destructive nature of periodontal tissues / A.V. Ivanov, I.D. Ushnitsky, A.A. Ivanova [et al.] // Yakut medical journal. – 2018. – V. 61, №1. – P. 83-86.
5. Клинико-лабораторное обоснование эффективности применения «Ягель» в лечении хронического пародонтита / А.В. Иванов, И.Д. Ушницкий, А.В. Юркевич [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – №1. – С.40-44.
6. Clinical and laboratory substantiation of application efficiency of «Yagel» in the treatment of chronic periodontitis / A.V. Ivanov, I.D. Ushnitsky, A.V. Yurkevich [et al.] // Far Eastern medical journal. – 2019. – №1. – P. 40-44.
7. Моисеева Н.С. Клиническая оценка эффективности применения лечебно-профилактических средств в комплексной профилактике заболеваний пародонта / Н.С. Моисеева, А.А. Кунин // Пародонтология. – 2018. – Т.23, №1. – С.19-21.
8. Moiseyeva N.S. Clinical evaluation of the effectiveness of the use of therapeutic and prophylactic agents in the complex prevention of periodontal diseases / N.S. Moiseyeva, A.A. Kunin // Periodontics. – 2018. – Vol. 23, №1. – P. 19-21.
9. Обоснование эффективности применения пасты на основе «Ягель» в лечении хронического пародонтита / Р.Е. Ефремов, А.В. Иванов, А.Б. Алишеров [и др.] // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2019. – №1. – С.137-139.
10. Justification of the effectiveness of the use of paste based on «Yagel» in the treatment of chronic periodontitis / R.E. Efremov, A.V. Ivanov, A.B. Alisherov [et al.] // Bulletin of the Northern state medical University. – 2019. – №1. – P. 137-139.
11. Пат. 2708624 Российская Федерация. Способ лечения пародонтита / И.Д. Ушницкий, А.В. Иванов, Я.А. Ахременко [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 16.04.2019; опубл. 10.12.19 Бюл. №34.
12. Pat. 2708624 Russian Federation. Method of treatment of periodontitis / I. D. Ushnitsky, A.V. Ivanov, Y.A. Akhremenko [et al.]; applicant and patentee Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «M. K. Ammosov North-Eastern Federal University» decl. 16.04.19; publ. 10.12.19, bul.№34.
13. Пат. 2708615 Российская Федерация. Способ лечения хронического пародонтита / И.Д. Ушницкий, А.В. Иванов, Я.А. Ахременко [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; заявл. 02.10.19; опубл. 10.12.2019, Бюл. №34.
14. Pat. 2708624 Russian Federation. Method of treatment of chronic periodontitis: / I. D. Ushnitsky, A.V. Ivanov, Y.A. Akhremenko [et al.]; applicant and patentee Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «M. K. Ammosov North-Eastern Federal University» decl. 10.02.19; publ. 10.12.19, bul.№34.
15. Сейдалова Е.М. Клиническая характеристика эффективности применения лечебной пасты «Ягель» в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / Е.М. Сейдалова, И.Д. Ушницкий, А.В. Иванов // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера. Сборник научно-исследовательских работ студентов стоматологического отделения Медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. – Якутск, 2018. – С.92-97.
16. Seidalova E.M. Clinical characteristics of the effectiveness of the use of medicinal paste «Yagel» in the complex treatment of chronic generalized periodontitis / E.M. Seidalova, I.D. Ushnitsky, A.V. Ivanov // Current problems and prospects of development of dentistry in the North. Collection of research papers of students of the dental Department of the Medical Institute «North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov». Yakutsk, 2018. - P. 92-97.
17. Сравнительная характеристика эффективности лечения хронического пародонтита с использованием лечебных паст / А.А. Архангельский, И.Д. Ушницкий, А.А. Иванова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера [Электронный ресурс] : сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 60-летию ГАУ РС (Я) «Якутский стоматологический специализированный центр». – Якутск: Издательский дом СВФУ, 2019. – С.39-43.
18. Comparative characteristics of the effectiveness of treatment of chronic periodontitis using therapeutic pastes / A.A. Arkhangelsky, I.D. Ushnitsky, A.A. Ivanova [et al.] // Actual problems and prospects of development of dentistry in the conditions of the North [Electronic resource]: collection of articles of the interregional scientific

and practical conference dedicated to the 60th anniversary of the GAU RS (Ya) «Yakut dental specialized center». – Yakutsk: NEFU Publishing house, 2019. – P. 39-43.

10. Способ лечения хронического пародонтита с применением лечебной пасты «Ягель» / А.В. Иванов, И.Д. Ушницкий, Я.А. Ахременко [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию стоматологической службы республики Саха (Якутия). – Якутск : Издательский дом СВФУ, 2020. – С.182-187.

Method of treatment of chronic periodontitis with the use of medicinal paste «Yagel» / A.V. Ivanov, I.D. Ushnitsky, Y.A. Akhremenko [et al.] // Actual problems and prospects of development of dentistry in the North: collection of articles of the interregional scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the dental service of the Republic of Sakha (Yakutia). – Yakutsk: publishing house of NEFU, 2020. – P. 182-187.

11. Способ лечения хронического пародонтита с применением масляного раствора «Ягель» / А.В. Иванов, И.Д. Ушницкий, Я.А. Ахременко [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера. Сб. статей межрегион. научно-практической конференции, посвященной 100-летию стоматологической службы республики Саха

(Якутия). – Якутск: Издательский дом СВФУ, 2020. – С.187-193.

Method of treatment of chronic periodontitis with the use of oil solution «Yagel» / A.V. Ivanov, I.D. Ushnitsky, Y.A. Akhremenko [et al.] // Actual problems and prospects of development of dentistry in the North. Sat. articles interregion. scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the dental service of the Republic of Sakha (Yakutia). – Yakutsk: publishing house of NEFU, 2020. – P. 187-193.

12. Частота и структура болезней пародонта у жителей Центральной Якутии / А.В. Иванов, И.Д. Ушницкий, О.В. Иванова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 20-летию стоматологического отделения Медицинского института ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова. – Якутск, 2016. – С.46-49.

Frequency and structure of periodontal diseases in Central Yakutia / A.V. Ivanov, I.D. Ushnitsky, O.V. Ivanova [et al.] // Actual problems and prospects of development of dentistry in the North. Collection of articles of the interregional scientific and practical conference dedicated to the 20th anniversary of the Dental Department of the Medical Institute of the North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov. – Yakutsk, 2016. – P. 46-49.

13. Частота и структура патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера у населения Дальневосточного региона / М.Б. Сувырина, И.Д. Ушницкий, А.В. Юркевич [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – №3. – С.71-74.

Frequency and structure of pathological processes of periodontal tissues of an inflammatory and destructive nature in the population of the far Eastern region / M. B. Suvyrina, I. D. Ushnitsky, A.V. Yurkevich [et al.] // Yakut medical journal. – 2018. – №3. – P. 71-74.

14. Эффективность применения противомикробных средств комплексном лечении хронического пародонтита. Методические рекомендации / А.В. Иванов, И.Д. Ушницкий, Я.А. Ахременко [и др.]. – Якутск : Издательский дом СВФУ, 2019 – 28 с.

Effectiveness of antimicrobial agents in the complex treatment of chronic periodontitis. Methodological recommendations / A.V. Ivanov, I. D. Ushnitsky, Ya. A. Akhremenko [et al.]. – Yakutsk: publishing house of NEFU, 2019-28 p.

15. Tonetti M.S. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and well-being of mankind: a call for global action / M.S. Tonetti, S. Jepsen, L. Jin, J. Otomo-Corgel // Journal of clinical periodontology. – 2017. – Vol.45. – №6. – P.7-11.

16. Yashika J. Genetics in Periodontics / J. Yashika // British Biotechnology Journal. – 2015. – Vol.9. – №4. – P.8-13.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

В.М. Николаев, Н.К. Чирикова, С.И. Софронова,
Е.К. Румянцев, А.Г. Васильева, А.Н. Романова

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЕ СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-CoV-2

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.25

УДК 578.834.11

В обзоре литературы представлен накопленный научный опыт многих исследователей, занимавшихся поиском метаболитов растительного происхождения, обладающих потенциальным действием против SARS-CoV-2. В отличие от синтетических лекарственных веществ, растительные противовирусные препараты не требуют трудоемкого фармацевтического синтеза и являются более доступными и относительно безопасными. В данной работе проведен поиск перспективных природных соединений как возможных средств профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, фенольные соединения, терпеноиды, алкалоиды, лектины, жизненный цикл вируса, таксономия вируса, ангиотензинпревращающий фермент 2, РНК-зависимая РНК-полимераза, 3С-подобная протеаза, папаиноподобная протеаза, геликаза.

The literature review presents the accumulated scientific experience of many researchers searching for plant-derived metabolites with potential action against SARS-CoV-2. Unlike synthetic drugs, herbal antiviral drugs do not require labor-intensive pharmaceutical synthesis and are more affordable and relatively safe. In this work, we searched for promising natural compounds as possible means of preventing and treating a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus.

Keywords: SARS-CoV-2, phenolic compounds, terpenoids, alkaloids, lectins, virus life cycle, virus taxonomy, angiotensin-converting enzyme 2, RNA-dependent RNA polymerase, 3C-like protease, papain-like protease, helicase.

ЯНЦ КМП: **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., гл.н.с.–руковод. отдела, Nikolaev1126@mail.ru, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.–руковод. отдела, sara2208@mail.ru, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с., tzeentch1993@mail.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н, директор, ranik@mail.ru; **ЧИРИКОВА Надежда Константиновна** – д.фарм.н., проф. Ин-та естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, hofnung@mail.ru, **ВАСИЛЬЕВА Айна Григорьевна** – студент ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, kagamisatou@gmail.com.

Коронавирусы известны человечеству с 1950-х гг. На сегодняшний день семейство вирусов *Coronaviridae* включает 43 вида РНК-содержащих вирусов, объединённых в два подсемейства, которые поражают млеко-

питающих, включая человека, птиц и земноводных. Известно 7 коронавирусов, инфицирующих человека. Коронавирус в тканях человека впервые был обнаружен в 1965 г. у больных респираторной вирусной инфекцией [23, 75,

89]. Данный вирус получил название HCoV-229E. Затем в 1967 г. был найден новый коронавирус HCoV-OC43 [51]. До 2002 г. коронавирусы человека в основном ассоциировались с легкими инфекциями верхних дыхательных путей [52]. В 2002 г. человечество столкнулось с эпидемией атипичной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV, которая началась в Китае и распространилась на 37 стран, поразила более 8 тыс. чел. и привела к летальному исходу 774. После вспышки исследователи поняли, что коронавирусная инфекция способна передаваться от животных людям [34, 71, 83]. В 2005 г. выяснилось, что инфекция атипичной пневмонии – результат межвидового переноса вируса SARS-CoV от пальмовых циветт (*Nandinia binotata*) человеку [81].

В 2005 г. был обнаружен новый коронавирус CoV-HKU1 у 71-летнего мужчины с пневмонией, который вернулся из Шэньчжэня, Китай [85]. В 2004 г. Van der Hoek и соавт. сообщили об открытии нового человеческого коронавируса HCoV-NL63, выделенного у 7-месячного ребенка, страдающего конъюнктивитом и бронхитом [28].

В 2013 г. был обнаружен ближневосточный респираторный синдром (англ. Middle East respiratory syndrome, MERS), смертельный зоонозный патоген, который был впервые выявлен у людей в Саудовской Аравии и Иордании. В период с апреля 2012 г. по декабрь 2019 г. в ВОЗ было зарегистрировано 2499 лабораторно подтвержденных случаев заражения MERS-CoV, в том числе 858 смертей [55]. Согласно немногочисленным исследованиям было установлено, что вирус MERS-CoV передается человеку от однокорбых верблюдов (*Camelus dromedarius*) [17].

В конце 2019 г. в г. Ухань, провинции Хубэй (Китай), началась новая вспышка коронавирусной инфекции (англ. severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV-2), которая застала человечество врасплох [21]. Вирус SARS-CoV-2 отличается от других коронавирусов довольно высокой вирулентностью и смертностью. Согласно данным COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU), на 10 июля 2020 г. вспышка коронавирусной болезни, вызванная SARS-CoV-2, привела к гибели более 551 271 чел. и заражению более 12 118 667 во всем мире. В России от данного заболевания умерло 10 843 чел., инфицировано 707 301. Всемир-

ная организация здравоохранения 11 марта объявила вспышку SARS-CoV-2 пандемией. 7 июля 2020 г. на пресс-брифинге по COVID-19 генеральный директор ВОЗ Тедрос Адхан Гебрейесус заявил, что пик пандемии не пройден, вспышка заболевания набирает обороты. Виновником возникновения вспышки новой коронавирусной инфекции, вероятно, является яванский панголин (*Manis javanica*) [92].

Международный комитет по таксономии вирусов, который отвечает за таксономическую классификацию вирусов, отнес вирус SARS-CoV-2 к царству *Orthornavirae*, типу *Pisuviricota*, классу *Pisoniviricetes*, порядку *Nidovirales*, семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*, виду *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* [21, 70].

Вирус SARS-CoV-2, полученный от одного из рабочих на рынке морепродуктов в Ухане, имеет размер 29,9 нм. SARS-CoV-2 содержит следующие белки: гликопротеин, или S-белок (от англ. spike – шип), два структурных белка – E (от англ. envelope – оболочка) и M (membrane – мембрана), у коронавируса есть нуклеокапсид, внутри которого скрыт геном вируса и связанный с ним N-белок (nucleocapsid), а также несколько вспомогательных белков [8].

Шип, или S-гликопротеин, представляет собой трансмембранный белок с молекулярной массой около 150 кДа. S-гликопротеин состоит из двух субъединиц: субъединица S1 включает рецептор-связывающий домен (RBD), а субъединица S2 «ножка шипа» необходима для индуцированного вирусом слияния зараженных клеток с соседями и образования синцития [26, 41].

Белок M (~25-30 кДа) является наиболее распространенным структурным белком и определяет форму вирусной оболочки [58]. Исследования показали, что M-белок существует в виде димера и может принимать две разные конформации, способствующие искривлению мембраны вируса, а также связываться с нуклеокапсидом [58].

Белок E (~8-12 кДа) является наименьшим из основных структурных белков. Этот трансмембранный белок обладает активностью ионного канала. Во время цикла репликации E обильно экспрессируется внутри инфицированной клетки, но только небольшая часть включается в оболочку вируса [79]. Большая часть белка участвует в сборке и росте вируса [59].

N-белок – единственный белок, который связывается с геномом РНК [15].

Он также участвует в сборке вируса и его почковании, т.е. в полном образовании вириона [74, 48] (рис. 1).

Для того чтобы вирус SARS-CoV-2 проник в клетку, необходимо, чтобы его белок шип (гликопротеиновый белок - S) связался с белком ACE2 (ангиотензинпревращающим ферментом 2) с помощью RBD. Но для взаимодействия шипа с белком ACE2 необходима его модификация протеазами клетки-хозяина – фурином и мембрано-связанной сериновой протеазой 2-го типа (TMPRSS2) [27, 69]. Белок ACE2 в достаточных количествах экспрессируется в альвеолоцитах I типа (alveolar epithelial type I cells – AEC I); вероятно, эта особенность и придает вирусу способность вызывать пневмонию [54]. Однако экспрессия этого белка в меньших количествах отмечается в кардиомиоцитах, холангиоцитах печени, колоноцитах толстой кишки, кератиноцитах пищевода, эпителиальных клетках желудка, повздошной и прямой кишки, проксимальных канальцев почек, мочевого пузыря [62, 86, 97]. Поэтому недавние исследования показали, что SARS-CoV-2 поражает не только легкие, но и нервную систему [56], глаза [22], сердце [13], печень [82], почки [50] и кишечник [95].

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку-хозяина, вероятно, происходит в результате эндоцитоза. После проникновения вируса в клетку оболочка вируса сливается с плазматической мембраной, геномная вирусная РНК попадает в цитоплазму клетки хозяина. Вирусный геном состоит из 30000 пар оснований, которые кодируют различные структурные и неструктурные белки. Структурные белки, как уже упоминалось, включают мембранный белок (M), шип (S), оболочку (E), неструктурные белки – нуклеокапсид (N): NSP1-NSP16 (NSP1 (лидерный белок, является мощным ингибитором экспрессии генов хозяина)), NSP2 (связывается с белками PHB1 и PHB2, приводит к нарушению жизненного цикла клетки-хозяина), NSP3 (папаин-подоб-

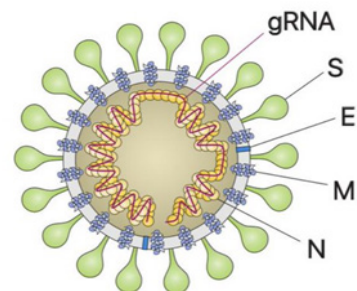


Рис.1. Строение вируса SARS-CoV-2

ная протеаза), NSP4 (взаимодействует с NSP3, участвует в репликации вируса), NSP5 (3-химотрипсин-подобная протеаза «3-CL-протеаза»), NSP6 (ограничивает экспансию аутофагосом / лизосом), NSP11 (функция пока остается неясной), NSP12 (РНК-зависимая РНК-полимераза), NSP13 (геликаза), NSP14 (N7-метилтрансфераза), NSP15 (эндорибонуклеаза), NSP16 (2'-О-метилтрансфераза) являются важными вирусными ферментами, в то время как NSP7-NSP10 являются регуляторными белками). Гены SARS-CoV-2 orf1a и orf1ab транскрибируются в полипротеин pp1a и полипротеин pp1ab соответственно [29].

Белки pp1a и pp1ab расщепляются протеазами (Mpro, от англ. major protease – главная протеаза, также называемая 3С-подобная протеаза (3CLpro)) и папаиноподобной протеазой (PLpro) с образованием 16 неструктурных белков. Некоторые неструктурные белки образуют комплекс репликации/транскрипции RdRp (РНК-зависимая РНК-полимераза), которые используют геномную позитивную РНК в качестве матрицы. Геномная РНК, продуцируемая в процессе репликации, становится геном новой вирусной частицы [24, 96]. У коронавирусов транскрипция является прерывистым процессом, что позволяет получить субгеномные РНК, этот процесс является уникальным для РНК-вирусов [68]. Субгеномные РНК, полученные в результате транскрипции, транскрибируются в структурные белки: S-белок шипа, Е-белок оболочки, М-белок мембраны и N – нуклеокапсидный белок. Белки шипа, оболочки и мембраны входят в эндоплазматический ретикулум, а белок нуклеокапсида объединяется с нитью геномной РНК, превращаясь в нуклеопротеиновый комплекс. Они сливаются в полную вирусную частицу в отсеке эндоплазматического ретикулума – аппарата Гольджи и выводятся во внеклеточную область через аппарат Гольджи и везикулу (рис. 2).

У больных новой коронавирусной инфекцией наиболее распространенными симптомами были: лихорадка (91,7%), кашель (75,0), усталость (75,0) и диарея (39,6%), в то время как гипертония (30,0%) и сахарный диабет (12,1%) были наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями [93]. Инкубационный период инфекции SARS-CoV-2 составлял от 3 до 7 дней. У 80% заболевших болезнь протекала в легкой или бессимптомной форме, у 15% - в тяжелой (требую-

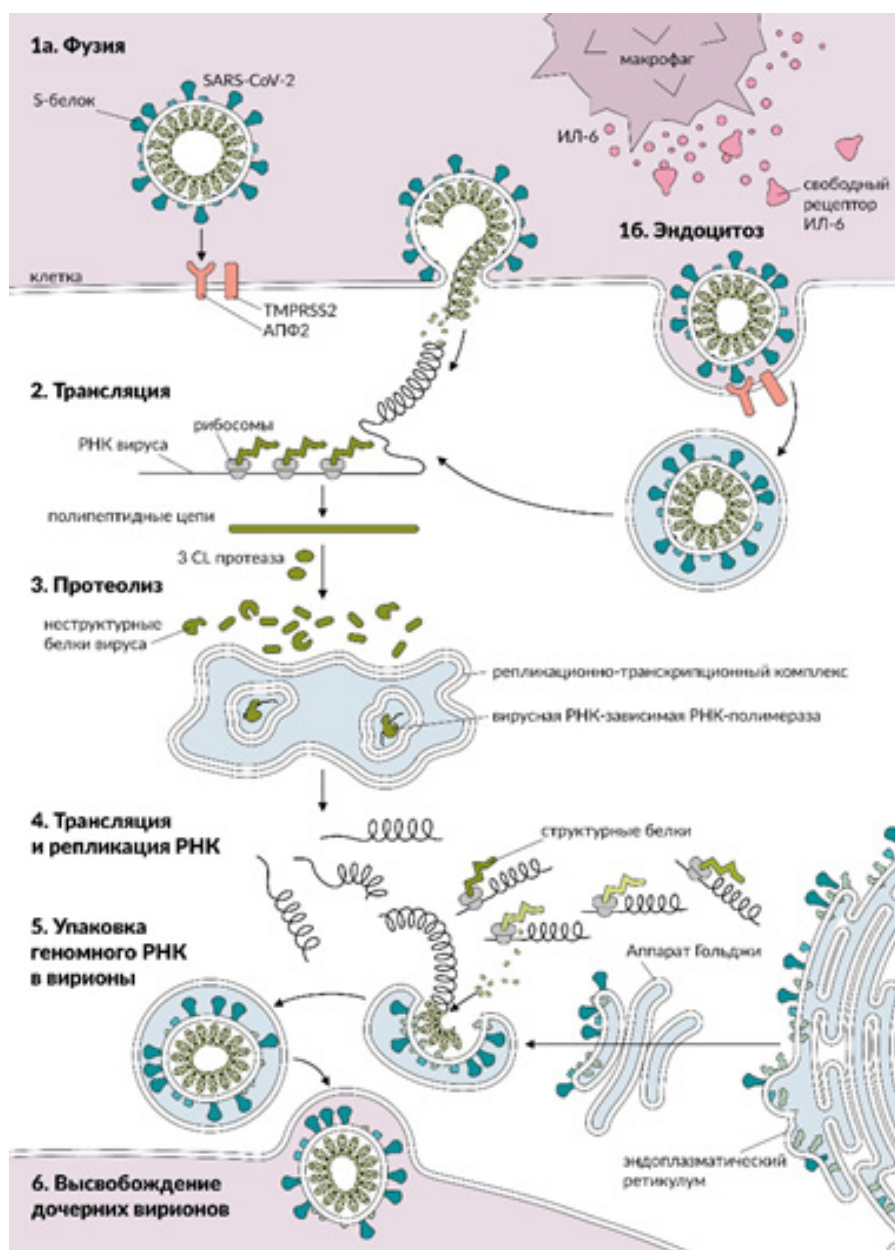


Рис. 2. Схема жизненного цикла SARS-CoV-2 (АПФ2 - ангиотензинпревращающий фермент 2, ИЛ6 – интерлейкин 6, 3CL – протеаза, TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа, S-гликопротеин – белок «шип» SARS-CoV-2). https://empendium.com/ru/image/B33.033_2145

щей кислород) и у 5% - очень тяжелой, критической (требующей искусственной вентиляции легких) [64].

Во время заболевания наиболее иммуногенными и широко экспрессируемыми белками вируса в организме являлись белки S и N. Организм инфицированных вирусом SARS-CoV-2 на 4-14-й день болезни индуцирует антитела IgG. В исследованиях, проведенных в Китае, у большинства пациентов развились: лимфопения (75,4%) [93], нейтрофилия (34,5%) [46], тромбоцитопения (36,2%) [20], отмечались высокое отношение нейтрофилов к

лимфоцитам (75,8%) [61], высокий индекс системного иммунного воспаления (89,2%) [69], повышенный уровень С-реактивного белка (91,9%) [93], увеличение уровня лактатдегидрогеназы (93,2%) и D-димера (46,4%) [20]. Высокие уровни IL-6 (от 24,6 до 8,4 пг/мл) и IL-8 (от 13,1 до 7,8 пг/мл) наблюдались у всех выявленных пациентов с тяжелой и легкой формами заболевания [42]. Одним из главных диагностических признаков новой коронавирусной инфекции являлась развивающаяся пневмония с характерными изменениями на компьютерной томографии

грудной клетки, уплотнения по типу «матового стекла».

У пациентов с тяжелым течением заболевания отмечалась высокая экспрессия воспалительных цитокинов (IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A и TNF α), что получило название «синдром высвобождения цитокинов», или «цитокиновый шторм» [42].

С каждым днем исследователи все больше узнают о вирусе SARS-CoV-2, эпидемиологии коронавирусной инфекции и ее патогенезе. Постоянно ведется поиск лекарственных средств для профилактики и лечения данной патологии. Однако на сегодняшний день не существует какого-либо специального противовирусного препарата от SARS-CoV-2. Хотя недавние исследования выявили много слабых мест в жизненном цикле вируса для создания эффективных лекарственных средств направленного действия [40, 47, 65, 87].

Некоторыми авторами сделано предположение, что лекарством может быть вещество способное не дать вирусу вступить во взаимодействие с белком рецептором. Так, в некоторых статьях упоминаются специальные вещества способные препятствовать взаимодействию рецептора ACE2 и S-гликопротеина белка вируса, что может способствовать профилактике коронавирусной инфекции.

Однако лекарство должно защищать не только от текущей вспышки, но и от других инфекций, вызванных новыми разновидностями коронавируса, которые могут появиться в любой момент. Для лечения коронавирусной инфекции лучшими лекарственными препаратами могут стать вещества, направленные на блокирование функций белков вирусов, которые необходимы им для осуществления жизненного цикла, фактически не меняющиеся в ходе эволюции вируса (консервативные белки). Одними из таких белков являются протеазы вируса SARS-CoV-2: 3CLpro [70,86,31] и PLpro [47], а также РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp), представляющая собой оптимальную мишень, благодаря своей решающей роли в синтезе РНК, отсутствию гомолога хозяина и стабильности структуры [65].

В данной работе мы постараемся рассмотреть накопленный научный опыт многих исследователей, занимающихся поиском метаболитов растительного происхождения, обладающих потенциальным действием против SARS-CoV-2. В отличие от синтетических препаратов, растительные проти-

вовирусные средства не требуют трудоемкого фармацевтического синтеза и являются более доступными. В современной научной литературе имеется большое количество исследований, посвященных изучению противовирусных свойств различных растительных метаболитов. Основные действующие компоненты противовирусных средств растительного происхождения представлены следующими группами соединений: лектины, алкалоиды, терпеноиды и фенольные вещества.

Лектины (гликопротеины) обладают способностью связывать остатки углеводов на поверхности клеток, в частности, вызывая их агглютинацию. Они широко распространены среди высших растений [77]. Агглютинин *Urtica dioica* (AUD) представляет собой небольшой мономерный растительный лектин размером 8,7 кДа, который обладает специфичностью к N-ацетилглюкозамину и способен ингибировать репликацию вирусов. Имеются данные о том, что AUD ингибирует инфекции SARS-CoV и SARS-CoV-2 путем связывания с олигосахаридами вирусной оболочки, таким образом препятствуют взаимодействию S-гликопротеин вирусов с рецептором ACE2 [37,66]. Данные исследования доказывают то, что растительные лектины могут быть перспективными соединениями для разработки противовирусных средств.

Более 200 экстрактов китайских лекарственных растений были проверены на противовирусную активность к SARS-CoV. Самым мощным противовирусным эффектом обладал экстракт растения *Lycoris radiata*. Для идентификации активного компонента экстракт *L. radiata* подвергали дальнейшему фракционированию, очистке и анализу. Активным веществом в данном экстракте оказался ликорин. Ликорин представляет собой алкалоид группы индофенантридина, который синтезируется в растениях из семейства *Amaryllidaceae*. Противовирусная эффективность ликорина была довольно высокой (EC₅₀ 15,7 $\pm$ 1,2 нМ), с индексом селективности более 900 [43]. Хотя авторы не упомянули о том, что ликорин может вызывать токсические эффекты при низких дозах (около 1 мг / кг) у собак [36]. В недавних исследованиях было показано, что ликорин способен эффективно ингибировать вирус SARS-CoV-2. По мнению авторов, ликорин может быть подходящим веществом для лечения SARS-CoV-2, если терапевтический уровень противовирусной активности может

быть достигнут без превышения токсических концентраций в плазме [49, 94]. Что касается точного противовирусного механизма действия ликорина, он остается неясным. Но Zhang с соавт. предположили, что механизм действия ликорина против SARS-CoV-2, вероятно, связан с модулирующим действием на молекулярные механизмы хозяина, а не вируса [94].

Nigella sativa L. часто рекомендуется в зарубежных странах для профилактики SARS-CoV-2. Методом молекулярного моделирования установлено, что нигеллидин, основной алкалоид *Nigella sativa*, способен ингибировать SARS-CoV-2, воздействуя на основную протеазу Mpro. При этом данное соединение демонстрировало такие же показатели по сравнению с контрольными лекарственными средствами в клинических испытаниях [9]. Проведенные исследования подтверждают, что алкалоиды являются кандидатами на разработку новых лекарственных средств против SARS-CoV-2.

Интересные результаты показали против SARS-CoV-2 метаболиты терпеновой природы из *Nigella sativa*. Эффективность использования тимохинона из *Nigella sativa* как ингибитора протеаз вируса SARS-CoV-2 подтверждена методом молекулярного докинга [32, 57]. С применением данного метода также доказано, что три терпеноида (урсоловая кислота, карвакрол и олеаноловая кислота) могут служить потенциальными ингибиторами в регуляции функции протеина Mpro SARS-CoV-2 [38].

Андрографолид – это лабдано-вый дитерпеноид, основной активный компонент, выделенный из экстракта травы *Andrographis paniculata*, обладает широким спектром биологической активности, включая регуляцию иммунитета, противовирусное, антибактериальное, антипаразитарное, противоопухолевое и антигипергликемическое действие [35]. Различные исследования показали, что андрографолид обладает широким спектром противовирусных свойств, которые подавляют различные вирусные инфекции, включая вирус гриппа А (IAV) [18], вирус иммунодефицита человека [76], вирус Чикунгунья CHIKV [84], вирус денге (DENV) [60] и энтеровирус D68 (EV-D68) [80]. Андрографолид хорошо связывается с ключевыми белками SARS-CoV-2, включая белок S-гликопротеина, ACE2, 3CLpro, RdRp и PLpro, что указывает на потенциальную эффективность против новой коронавирусной инфекции [19].

Одним из групп соединений, которые демонстрируют противовирусную активность в ряде исследований, являются фенольные соединения. Ключевыми фенольными соединениями, которые считаются перспективными для лечения коронавируса у людей, являются флавоноиды. Cho и соавт. [14] показали, что флавоноиды томентин А, томентин В, томентин С, томентин D, томентин Е, выделенные из растения *Paulownia tomentosa*, обладают противовирусной активностью к SARS-CoV. Авторами установлено, что все перечисленные вещества эффективно ингибируют протеазу вируса SARS-CoV PLpro благодаря наличию 3,4-дигидро-2Н-пиранового фрагмента.

Lin и соавт. [44] продемонстрировали значительное ингибирующее действие на протеазу 3CLpro вируса SARS-CoV растительных метаболитов (флаванон гесперетин и О-тиогликозид синигрин), полученных из экстракта корня *Isatis indigotica*. Нужно отметить, что синигрин и гесперетин являются значительно менее цитотоксичными для клеток.

Многими исследователями было показано, что флавоно-лютеолин обладает широкими противовирусными свойствами. Лютеолин специфически связывается с S-гликопротеином вируса SARS-CoV-2 и ингибирует проникновение вируса в клетку-хозяина [91,51]. Кроме того, лютеолин ингибирует сериновые протеазы, включая 3CLpro протеазу [73]. Лютеолин обладает противовоспалительными свойствами, благодаря способности подавлять тучные клетки, которые являются основным источником цитокинов в легких [72].

Достаточно перспективным флавонолом в качестве лекарственного средства может оказаться мирицетин, поскольку имеются доказательства того, что мирицетин прочно связывается с активным сайтом комплекса репликации/транскрипции RdRp вируса SARS-CoV-2 [67] и является ингибитором геликазы вируса SARS-CoV [49].

Большое количество исследований с использованием методов молекулярного моделирования показали, что известный флавонол кверцетин является достаточно мощным ингибитором протеазы 3CLpro вируса SARS-CoV-2 [7]. Причем остаток Gln189 играет ключевую роль в стабилизации связывания. Так, мутация в виде замены Gln189 на Ala не снижала ферментативную активность протеазы вируса 3CLpro, но снижала в 2 раза ингибирующую спо-

собность кверцетина [12]. Кверцетин и его производные были предложены в качестве возможных ингибиторов геликазы, поскольку показали хорошие результаты с помощью метода FRET - ферстеровского резонансного переноса энергии [39]. Кроме того, кверцетин показал способность блокировать проникновение SARS-CoV в клетку-хозяина [90].

Антрахиноны являются наиболее многочисленной группой природных хинонов и широко представлены в растениях семейств *Rubiaceae*, *Rhamnaceae*, *Fabaceae*. Эмодин, производное антрахинона, полученный из родов растений *Rheum* и *Polygonum*, показал свою эффективность в ингибировании взаимодействия белка S-гликопротеина вирусов (SARS-CoV, SARS-CoV-2) и ACE2 [25, 30]. Кроме того, доказана способность эмодина ингибировать 11 β -гидроксистероиддегидрогеназу – фермент человека, катализирующий преобразование кортизола в кортизон и обратно, тем самым регулируя силу воздействия глюкокортикоидов на стероидные рецепторы [63]. Перспективным веществом в лечении тяжелых форм вирусной инфекции SARS-CoV-2 является реин, представитель группы эмодинов. Доказано ингибирующее действие реина на взаимодействие вирусного S-гликопротеина SARS-CoV и ACE2. Кроме того, показано, что это соединение ингибирует экспрессию воспалительных цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF- α , NF- κ B и NALP3 [16].

Этанольный экстракт семян *Psoralea corylifolia* показал высокую активность в отношении ингибирования фермента PLpro вируса SARS-CoV. В результате исследования этанольного экстракта были выделены шесть соединений, ингибирующих PLpro. Дальнейшие исследования показали, что два фенольных соединения, производное халкона - изобавахалкон и кумарин псоралидин, продемонстрировали наибольшую противовирусную активность, поскольку оба оказались смешанными, обратимыми ингибиторами PLpro по механизму типа I (т.е. преимущественно связываются со свободным ферментом, а не с комплексом субстрат-фермент) [33].

Имеются немногочисленные данные о том, что кумарин лептодактилон из *Boenninghausenia sessilicarpa* оказывает сильное защитное действие на инфицированные вирусом SARS-CoV клетки, при этом механизм действия вещества не ясен [88]. Фенольные соединения (флавоноиды, халконы,

антрахиноны, кумарины) могут быть использованы в качестве перспективного лекарственного средства против инфекции SARS-CoV-2.

Исходя из литературных источников известно, что растительные средства традиционной китайской медицины лучше оказывают терапевтическое действие на ранней стадии заболевания SARS-CoV-2 [45], в то время как применение обычных противовирусных препаратов (осельтамивир, арбидол и лопинавир/ритонавир) было неэффективным [10].

Лекарственные средства природного происхождения, особенно экстракты из определенных органов и частей растений и их индивидуальные соединения, широко применяются при лечении различных заболеваний. Обзор научной литературы показал высокий противовирусный потенциал лекарственных растений и их компонентов. Благодаря безопасному комплексному подходу, они действуют на определенные мишени вируса SARS-CoV-2 (белок S, 3CLpro и PLpro) и укрепляют иммунную систему, следовательно, могут стать интересной альтернативой к противовирусной медикаментозной терапии.

Растительность Якутии характеризуется многообразием видов растений, используемых в официальной и народной медицине [2]. Флора республики включает около 2000 видов высших сосудистых растений, из которых более 230 видов являются лекарственными (157 родов и 55 семейств) [1]. Совмещение в одном регионе различных абиотических факторов отразилось не только на разнообразии растительности Якутии, но и на химическом составе местных растений. Особенности климата, светового режима, доминирование криолитозоны способствуют активному накоплению биологически активных соединений в растениях за короткий срок. Уникальный качественный и количественный состав местных растений дает перспективу для поиска новых и эффективных вторичных метаболитов с ценными фармакологическими активностями, включая противовирусное действие.

Флора Якутии богата растениями, которые накапливают лектины и произрастают на территории региона повсеместно (*Allium* sp., *Taraxacum* sp., *Plantago* sp., *Trifolium pratense*, *Elytrigia repens* и др.). Сырье местных растений может стать источником лектинов для создания новых противовирусных средств [5].

Наши исследования показали, что

наиболее часто применяемыми растениями Якутии в качестве лекарственного средства являются виды из семейств *Asteraceae*, *Rosaceae* и *Lamiaceae*. Нами проведен качественный анализ на содержание биологически активных соединений в лекарственных растениях Якутии. В результате скрининга 155 растений из 35 семейств установлено, что больше всего лекарственные растения накапливают фенольные и терпеновые соединения. Двенадцать видов рода *Artemisia* были охарактеризованы как концентраторы флавоноидов, а именно производных лютеолина и кверцетина, с количественным содержанием от 2,46 мг/г (*A. desertorum*) до 202,67 мг/г (*A. palustris*). Дикорастущие растения из семейства *Lamiaceae* (*Thymus* sp., *Dracocephalum* sp., *Leonurus* sp., *Scutellaria* sp., *Phlomis tuberosa* и др.), *Rosaceae* (*Geum* sp., *Potentilla* sp., *Rubus* sp., *Cotoneaster lucidus*, *Chamaejasme erecta* и др.) и *Asteraceae* (*Artemisia* sp., *Gnaphalium* и др.) являются концентраторами фенольных соединений различных структурных типов и могут быть перспективным растительным сырьем для разработки лекарственных средств, в том числе и противовирусных средств.

Работы А.А. Макарова и В.П. Самарина свидетельствуют о высокой алкалоидности местной флоры. Всего исследовано 302 вида растений, из которых алкалоиды в том или ином количестве найдены в 139 видах. Наибольшее количество алкалоидов накапливается в следующих родах: *Veratrum*, *Aconitum*, *Delphinium*, *Corydalis*, *Thermopsis* и др. [2-4]. Высокое количественное содержание алкалоидов в местных растениях дает возможность использовать их в качестве перспективного профилактического средства против инфекции SARS-CoV-2.

Таким образом, биологически активные соединения (фенольные соединения, терпеноиды, алкалоиды и лектины) имеют потенциальную активность против SARS-CoV-2 и являются перспективными компонентами новых противовирусных средств растительного происхождения. Уникальные растения Якутии с высоким количественным содержанием вышеперечисленных соединений могут стать источником для создания противовирусных средств, в том числе как возможные средства профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции.

Статья написана при поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-09-00361.

Литература

- Кузнецова Л.В. Конспект флоры Якутии: Сосудистые растения / Л.В. Кузнецова, В.И. Захарова - Новосибирск: Наука. - 2012. - 272 с.
- Kuznetsova L.V. Abstract of the flora of Yakutia: Vascular plants / L.V. Kuznetsova, V.I. Zakharova - Novosibirsk: Science, 2012. - 272 p.
- Макаров А.А. Лекарственные растения Якутии и перспективы их освоения / А.А. Макаров. - Новосибирск: Изд-во Сибирского отделения РАН, 2002. - С. 264.
- Makarov A.A. Medicinal plants of Yakutia and prospects for their development. / A.A. Makarov. - Novosibirsk: Publishing house of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. - 2002. - P. 264.
- Макаров А.А. Биологически активные вещества в растениях Якутии / А.А. Макаров. - Якутск: ЯНЦ СО АН СССР, 1989. - С. 156.
- Makarov A.A. Biologically active substances in plants of Yakutia / A.A. Makarov. - Yakutsk: YANTSSO AN USSR. - 1989. - P. 156.
- Макаров А.А. Методы поисков и изучения лекарственных растений / А.А. Макаров. - Якутск: Якут. кн. изд-во, 1981. - С. 66.
- Makarov A.A. Methods of search and study of medicinal plants / A.A. Makarov. - Yakutsk: Yakut. book publishing house, 1981. - P. 66.
- Павловская Н.Е. Функциональная роль лектинов растений как предпосылка для применения в биотехнологии / Н.Е. Павловская, И.Н. Гагарина // Химия растительного сырья. - 2017. - №1. - С. 21-35.
- Pavlovskaya N.E. The functional role of plant lectins as a prerequisite for use in biotechnology / N.E. Pavlovskaya, I.N. Gagarin // Chemistry of vegetable raw materials. - 2017. - № 1. - P. 21-35.
- Самарин В.П. О суммарном содержании алкалоидов в некоторых растениях Якутии. Проблемы современной ботаники / В.П. Самарин. - М.: Наука, 1965. - Т.2. - С. 200-205.
- Samarin V.P. On the total content of alkaloids in some plants of Yakutia. Problems of modern botany / V.P. Samarin. - M.: Science, 1965. - V.2. - P. 200-205.
- Abian O., Ortega-Alarcon D., Jimenez-Alesanco A. et al. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening [published online ahead of print, 2020 Jul 31]. Int J Biol Macromol. 2020;S0141-8130(20)33997-0. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.235
- Astuti I., Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):407-412. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.020
- Bouchentouf S., Missoum N. Identification of Compounds from Nigella Sativa as New Potential Inhibitors of 2019 Novel Coronavirus (Covid-19): Molecular Docking Study. 2020
- Cao B., Wang Y., Wen D., et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(19):1787-1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282
- Cao P., Wu S., Wu T., et al. The important role of polysaccharides from a traditional Chinese medicine-Lung Cleansing and Detoxifying Decoction against the COVID-19 pandemic. Carbohydr Polym. 2020;240:116346. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116346
- Chen L., Li J., Luo C., et al. Binding interaction of quercetin-3-beta-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CL (pro): structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features. Bioorg Med Chem. 2006;14(24):8295-8306. doi:10.1016/j.bmc.2006.09.014
- Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovasc Res. 2020;116(6):1097-1100. doi:10.1093/cvr/cvaa078
- Cho JK., Curtis-Long MJ., Lee KH., et al. Geranylated flavonoids displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the fruits of Paulownia tomentosa. Bioorg Med Chem. 2013;21(11):3051-3057. doi:10.1016/j.bmc.2013.03.027
- de Haan CA., Rottier PJ. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. Adv Virus Res. 2005;64:165-230. doi:10.1016/S0065-3527(05)64006-7
- de Oliveira PG., Termini L., Durigon EL., Lepique AP., Sposito AC., Boccardo E. Diacerein: A potential multi-target therapeutic drug for COVID-19. Med Hypotheses. 2020;144:109920. doi:10.1016/j.mehy.2020.109920
- de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81
- Ding Y., Chen L., Wu W., Yang J., Yang Z., Liu S. Andrographolide inhibits influenza A virus-induced inflammation in a murine model through NF-κB and JAK-STAT signaling pathway. Microbes Infect. 2017;19(12):605-615. doi:10.1016/j.micinf.2017.08.009
- Enmozhi SK., Raja K., Sebastine I., Joseph J. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: an in silico approach [published online ahead of print, 2020 May 5]. J Biomol Struct Dyn. 2020;1-7. doi:10.1080/07391102.2020.1760136
- Giannis D., Zogas IA., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. J Clin Virol. 2020;127:104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
- Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat. Microbiol. 02.03.2020. DOI:10.1038/s41564-020-0695-z.
- Gupta PC., Kumar MP., Ram J. COVID-19 pandemic from an ophthalmology point of view. Indian J Med Res. 2020;151(5):411-418. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1369_20
- Hamre D., Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;121(1):190-193. doi:10.3181/00379727-121-30734
- Hilgenfeld R., Anand K., Mesters JR., et al. Structure and dynamics of SARS coronavirus main proteinase (Mpro). Adv Exp Med Biol. 2006;581:585-591. doi:10.1007/978-0-387-33012-9_106
- Ho TY., Wu SL., Chen JC., Li CC., Hsiang CY. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. Antiviral Res. 2007;74(2):92-101. doi:10.1016/j.antiviral.2006.04.014
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. Mol Cell. 2020;78(4):779-784. e5. doi:10.1016/j.molcel.2020.04.022
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schröder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020. pii: S0092-8674(20)30229-4. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.052.

28. Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pöhlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(22):7988-7993. doi:10.1073/pnas.0409465102

29. Ifikhar H, Ali HN, Farooq S, Naveed H, Shahzad-UI-Hussan S. Identification of potential inhibitors of three key enzymes of SARS-CoV2 using computational approach. *Comput Biol Med*. 2020;122:103848. doi:10.1016/j.compbiomed.2020.103848

30. Jahan I, Onay A. Potentials of plant-based substance to inhabit and probable cure for the COVID-19. *Turk J Biol*. 2020;44(3):228-241. Published 2020 Jun 21. doi:10.3906/biy-2005-114

31. Jin Z, Du X, Xu Y, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020;10.1038/s41586-020-2223-y. doi:10.1038/s41586-020-2223-y

32. Kadil Y, Mouhcine M, Filali H. In Silico Investigation of the SARS CoV2 Protease with Thymoquinone Major Constituent of Nigella Sativa. *Curr Drug Discov Technol*. 2020;10.2174/1570163817666200712164406. doi:10.2174/1570163817666200712164406

33. Kim DW, Seo KH, Curtis-Long MJ, et al. Phenolic phytochemical displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the seeds of *Psoralea corylifolia*. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2014;29(1):59-63. doi:10.3109/14756366.2012.753591

34. King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J. Order — Nidovirales. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. 2012. 784–794. DOI:10.1016/B978-0-12-384684-6.00066-5.

35. Kishore V, Yarla NS, Bishayee A, et al. Multi-targeting Andrographolide and its Natural Analogs as Potential Therapeutic Agents. *Curr Top Med Chem*. 2017;17(8):845-857. doi:10.2174/1568026616666160927150452

Полный вариант списка литературы находится в редакции.

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.26

УДК 618.3-06

А.А. Воробьев, М.С. Селихова, М.С. Яковенко

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ СИМФИЗИОПАТИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Представлен обзор литературы по проблеме симфизиопатии у беременных женщин. Анализ данных выявил, что наличие боли в области симфиза не является критерием диагноза и показанием к кесареву сечению, а для верификации диагноза наиболее надежным методом является ультразвуковое исследование, подтверждающее наличие отека и диастаза симфиза.

Ключевые слова: симфизит, симфизиопатия, боль, диастаз лона, недостаточность кальция и магния, тактика ведения беременности.

A review of the literature on the problem of symphysiopathy in pregnant women is presented. Analysis of the data revealed that the presence of pain in the symphysis area is not a diagnostic criterion and an indication for caesarean section and for verification of the diagnosis, the most reliable method is ultrasound, confirming the presence of edema and diastasis of the symphysis.

Keywords: symphysisitis, symphysiopathy, pain, pubis symphysis diastasis, calcium and magnesium deficiency, pregnancy management tactics.

Долгое время симптомокомплекс, включающий боль и диастаз лонных костей, рассматривался как воспалительный процесс в области лонного симфиза – симфизит. Предположения о воспалительном генезе этого осложнения беременности не выдержали проверки временем, поэтому термин «симфизит», до сих пор самый распространенный в России, устарел. Тем не менее боли в области симфиза являются наиболее частым и определяющим данную проблему признаком (хотя и не единственным), поэтому «симфизиопатия» представляется наиболее целесообразным из существующих сегодня терминов [10].

Современная литература, посвященная симфизиопатии, ограничена описанием отдельных наблюдений и небольших серий случаев. Доказательные исследования с хорошим дизайном и большим количеством наблюдений практически отсутствуют. Наименее изученными являются данные о биомеханических причинах

симфизиопатии, изменениях лабораторных показателей, методах диагностики и прогнозировании данного заболевания.

С целью обобщения и систематизации опубликованной в научной литературе информации, посвященной современным взглядам на эпидемиологию, этиологию, патогенез и диагностику симфизиопатии во время беременности и родов, выполнен поиск публикаций в базах данных PubMed, PubMed Central, Google Scholar и eLibrary по ключевым словам: pubic symphysis diastasis, symphysis pubis separation, symphysis rupture, peripartum pubic symphysis diastasis, peripartum complications pubic symphysis, pregnancy pubic symphysis complications, delivery symphysis pubis separation, disjunction pubienne, а также по их русским аналогам.

Выборка в основном ограничивалась литературой, опубликованной за последние 5 лет. Материалы, опубликованные ранее 2015 г., включались в настоящий обзор, если они содержали принципиально важные данные, не отраженные в более новых публикациях.

Данные о распространенности симфизиопатии крайне противоречивы и составляют от 0,03 до 2,8% [3,4,13,14]. Такой разброс объясняется различиями в определении симфизиопатии,

когда дисфункция лонного сочленения без расхождения и дисфункция с его наличием не дифференцируются. Основным проявлением симфизита является локальная боль. Следует отметить, что согласно данным клинического протокола «Нормальная беременность» МЗ РФ (2019г.), при нормально протекающей беременности боли в лобке наблюдаются в 0,03-3% случаев [12].

Однако по данным Jain S. и соавт. [31], боли в области симфиза выявляются у 22-37,5% беременных, а у 5% они носят выраженный характер. При этом диастаз в области лона возникает далеко не во всех случаях. По данным ряда исследователей, частота диагностированной симфизиопатии может зависеть от клинической настороженности лечащих врачей, повышаясь при пристальном внимании к проблеме, и, наоборот, понижаясь, если боль и диастаз симфиза после родов воспринимаются как проходящий послеродовой признак [4, 5].

Увеличение межлонного расстояния при беременности является физиологическим.

По данным Н. Сісек с соавт. [21], межлонное расстояние может увеличиваться до 7-8 мм, не вызывая симптоматики, при этом средний размер увеличения составляет 4,8 мм. По дан-

Волгоградский ГМУ МЗ РФ: **ВОРОБЬЕВ Александр Александрович** – д.м.н., проф., ученый секретарь, зав. кафедрой, cos@volgmed.ru, **СЕЛИХОВА Марина Сергеевна** – д.м.н., проф., **ЯКОВЕНКО Марина Сергеевна** – ординатор.

ным J.J. Chawla с соавт. [20], увеличение расстояния во время беременности наблюдается у 59-94% пациентов и начинается в начале 1-го триместра, в конечном итоге ширина симфиза может увеличиться на 9-139% от первоначальной.

Расширение симфиза и крестцово-подвздошных сочленений в совокупности увеличивает диаметр тазового выхода в положении лежа с разведенными конечностями на 1,5-2,0 см [5]. По данным О.П. Сергеевой [15], ширина симфиза по мере прогрессирования беременности существенно не изменялась, составляя при сроке 20-24 нед. 7,2-1,5 мм, на сроке 37-40 нед. – 7,1-2,0 мм. Расхождением лонного сочленения считается симптомный диастаз симфиза шириной более 10 мм [10,11,15, 21, 26, 29,30].

В различных источниках упоминается множество факторов риска развития симфизиопатии, однако все перечисленные факторы, указанные в исследованиях, описывающих один или серию случаев, не подтверждены статистическим анализом и требуют дальнейшего изучения. Также следует учесть появление данных о роли нарушения минерального обмена в развитии симфизиопатии и рассмотреть факторы, приводящие к этим состояниям, более подробно, т.к. нарушения минерального обмена у беременных могут иметь различный генез.

Новый взгляд на причины развития симфизиопатии у беременных в своих работах представила У.В. Мозговая и соавт. [10]. По результатам проведенных исследований, у подавляющего большинства (более 80%) беременных с симфизиопатиями имеют место инфекции мочевыводящих путей, как хронические, так и впервые выявленные при беременности. На фоне инфекций мочевых путей имеет место снижение реабсорбции кальция и магния в канальцевой системе почек, что проявляется повышенной экскрецией их с мочой и приводит к нарушению минерального обмена [1,3,9,10].

Наиболее характерными признаками симфизиопатии являются боли в области симфиза. По данным работы Е.В. Ананьева [1], в каждом пятом случае они сочетаются с болями в нижних отделах позвоночника, в крестцово-подвздошном сочленении, в тазовых сочленениях (тазовом кольце), в соответствии с этим выделяют два клинических варианта - «чистый» и «смешанный» [1]. Также симфизиопатии клинически проявляются нарушениями статических и динамических

функций нижних конечностей и таза, положительными симптомами Тренделбурга, Ласега, Патрика-Фабера (в каждом втором случае) [1], локальным отеком мягких тканей. Боли в области лона усиливаются при попытке встать, ходьбе, сгибании в тазобедренных суставах, при перемене положения тела в кровати и подъеме по лестнице. Иногда болевой синдром может быть настолько выраженным, что пациентки не могут ходить или стоять [29].

В положении стоя и при перемене положения тела могут ощущаться щелчки в области симфиза, у некоторых пациенток наблюдаются дизурические расстройства [24]. При клиническом исследовании выявляется локальная болезненность в области симфиза, при наличии достаточно широкого диастаза пальпаторно в области лона определяется дефект. Дефект в области симфиза можно определить и при вагинальном исследовании [21]. Патогномичным признаком симфизиопатии считается возникновение болей при компрессии больших вертелов и невозможность активного сгибания в тазобедренных суставах в положении лежа [23].

Выраженность симптомов часто не коррелирует с шириной диастаза [1, 20].

Для объективной оценки состояния и контроля в динамике используются оценка выраженности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), тест с ходьбой, при котором оценивается время, за которое беременная преодолела расстояние 5 м, УЗИ-признаки симфизиопатии.

В работе Д.И. Емельяновой [4], посвященной клинико-анамнестическим особенностям женщин с диагнозом симфизиопатия при беременности в III триместре, статистически значимыми факторами риска нарушений минеральной плотности костной ткани при беременности выделены: молодой возраст, недостаточная физическая активность, курение. Последние два фактора являются модифицируемыми, следовательно, могут быть ликвидированы. Эти данные противоречат данным О.П. Сергеевой [15], по результатам работы которой основным фактором, влиявшим на ширину лонного сочленения и развитие симфизита, являлся возраст женщины: у беременных возрастной группы 16–25 лет во всех сроках исследования ширина лонного сочленения была значительно меньше, чем в группе старше 26 лет [2, 4, 15, 29].

Долгое время основным методом диагностики симфизиопатии являлась рентгенография таза в прямой проекции, при которой определялся диастаз между лонными костями [24, 28]. Для диагностики сочетанных крестцово-подвздошных повреждений и вертикальной нестабильности использовалась рентгенография таза, выполняемая в положении пациента стоя на одной ноге (поза фламинго). Признаком вертикальной нестабильности является наличие вертикального смещения одной из лонных костей [6].

В настоящее время для диагностики симфизиопатий наиболее часто используется ультразвуковое исследование. По мнению авторов, в точности УЗИ не уступает рентгенографии, а также имеет ряд существенных преимуществ: отсутствие лучевой нагрузки и возможность выполнения исследования у кровати больной, легкая воспроизводимость [2, 6, 18, 26].

При подозрении на патологию симфиза УЗИ включает измерение ширины лонного сочленения по верхнему краю лонных костей в положении лежа, а также определение вертикального смещения лонных костей по методике chamberlain, суть которой состоит в следующем: пациентка в положении лежа сгибает прямую ногу до угла 40° в тазобедренном суставе, при этом одноименная половина тазового кольца опускается, в этот момент оценивается смещение лонных костей относительно друг друга [29]. Оценка только диастаза оказалась недостаточно информативной, т.к. не удалось найти достоверную связь между степенью диастаза лонных костей, с одной стороны, и жалобами и клинической симптоматикой – с другой. Логотовой Л.С. и соавт. [8] была проведена работа по поиску наиболее значимых УЗ-признаков симфизиопатии у беременных, как у одного из вариантов синдрома ассоциированной с беременностью тазовой опоясывающей боли (PPGP- pregnancy-related pelvic girdle pain). Авторами было установлено, что дискриминантная модель, включающая в качестве переменных двойной контур лонной кости, изменение формы и гипозхогенность верхней связки, а также гипозхогенность передней связки, правильно классифицировала норму и симфизиопатию в 95% случаев. Модель, использовавшая в качестве переменных гипозхогенный участок или реверберации в симфизе и толщину передней связки, правильно классифицировала 91% случаев, а оценка только диастаза между лонны-

ми костями, правильно классифицировала норму и симфизиопатию лишь в 56% случаев, что ненамного превышает случайный выбор [1,2, 7].

По мнению Д.И. Емельяновой [4], оценки лонного сочленения с помощью УЗИ-датчика недостаточно, т.к. необходимо оценить состояние костной ткани, с этой целью автор рекомендует использовать метод ультразвуковой денситометрии.

В последние годы все чаще с целью диагностики симфизиопатии используются такие современные методы, как КТ и МРТ, позволяющие получить более детальную информацию, особенно это касается случаев с вовлечением крестцово-подвздошных сочленений [6, 27]. МРТ позволяет не только идентифицировать и измерить ширину диастаза, но и оценить состояние окружающих мягких тканей, в частности связочного аппарата симфиза и костного мозга, что бывает необходимым в случае дифференциальной диагностики с воспалительными процессами [19]. Иногда для дифференциальной диагностики с воспалительными и неопластическими процессами может потребоваться радиоизотопное сканирование.

В настоящее время отсутствует единый подход к лечению и ведению пациенток с симфизиопатией. Исследования Е.В. Ананьевой [1] показали, что комбинированная терапия, сочетающая в себе физиотерапевтическое лечение (УФО) и поведенческую терапию (выполнение упражнений и ношение специального бандажа), является более эффективной по сравнению с применением этих методов по отдельности. Кроме того было выявлено, что эффект терапии снижался уже через две недели после прекращения лечения, что, по мнению автора, указывает на целесообразность непрерывного проведения терапии вплоть до родов. По мнению ряда исследователей, важную роль играет обеспеченность организма беременной женщины микроэлементами. Так, магнию принадлежит существенная роль в формировании нормальной структуры соединительной ткани, и нарушение гомеостаза магния является одним из этиологических факторов симфизиопатии [17]. Также существует мнение, что скорее кальциевые, а не магниевые, ионы влияют на гибкие волокна: Ca^{2+} необходим для активных центров эластаз, Ca^{2+} также стабилизирует структуру микрофибрил (в частности через взаимодействие с фибриллин-1 и микрофибрил-связан-

ым гликобелком-1) [22]. Неоспорима роль Ca^{2+} в поддержании нормальной минеральной плотности костной ткани, что делает недостаток кальция одним из главных факторов развития симфизиопатии наряду с гипомagneмией. В работе Н.Ю. Черкасовой [16] была оценена эффективность терапии симфизита препаратами магния, кальция и применения УФО. Результаты свидетельствовали, что включение микроэлементов в сочетании с УФО привело к уменьшению выраженности клинических симптомов симфизиопатии и достоверному снижению ширины диастаза лонного сочленения на 28% в сравнении с данными до лечения. Сходные результаты были получены в исследовании Е.В. Мозговой и соавт. [11].

Одним из самых сложных вопросов, который необходимо решить при выявлении клинических проявлений симфизита у беременной женщины, является выбор метода родоразрешения. Прогнозирование риска родоразрешения через естественные родовые пути у женщин с симфизиопатией основывается на степени тяжести дисфункции лонного сочленения.

Легкая и средняя степени тяжести дисфункции лонного сочленения (классификация Е.А. Ананьевой [1], основанная на выраженности болевого синдрома) без акушерской и экстрагенитальной патологии не требуют оперативного родоразрешения, тяжелая степень является показанием к операции кесарево сечение. Дети, рожденные от женщин с дисфункцией лонного сочленения, по шкале Апгар и антропометрическим показателям не отличались от детей, рожденных от контрольной группы [1]. В своей работе Л.С. Логутова и соавт. [8] пришли к выводу, что при общей площади структурных изменений межлобкового фиброзно-хрящевого диска до 50% (по данным ультразвукового исследования) родоразрешение через родовые пути не увеличивает риск травмы лонного сочленения в родах. При площади изменений от 50 до 80% прогноз строится с учетом степени изменений лонного сочленения, при изменении структуры более чем на 80 % повышается риск разрыва лонного сочленения в родах через естественные родовые пути.

Заключение. Таким образом, в настоящее время следует признать, что проблема симфизиопатии при беременности недостаточно изучена. Воспалительная причина этого состояния не нашла подтверждения, и эти-

ология остается неизвестной, что не позволяет выделить факторы риска ее манифестации. Симфизиопатия - не ургентное состояние, но развитие болевого синдрома у беременной женщины влияет на качество ее жизни и нередко является показанием к оперативному родоразрешению у молодой пациентки. Все вышесказанное диктует необходимость проведения рандомизированных исследований с хорошей доказательной базой по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза и диагностики, поиска подходов к лечению и разработки четких критериев при выборе метода родоразрешения.

Литература

1. Ананьев Е.А. Оптимизация диагностики, тактики ведения беременности и родов при дисфункциях лонного сочленения: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Ананьев Евгений Владимирович; ГУЗ МОНИИАГ; науч. руковод. В.Н. Серов. - М., 2012. - 127 с.
2. Anan'ev E.A. Optimization of diagnostics, tactics of pregnancy and childbirth management in the case of symphysis pubis dysfunction: PhD dis...: 14.01.01 / Ananyev Yevgeny Vladimirovich; GUZ MONIAG; scientific Director V.N. Serov. - M., 2012. - 127 p.
3. Дедуль А.Г. Клинические и биохимические маркеры симфизиопатии у беременных и методы ее коррекции: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Дедуль Анна Геннадьевна; ГУ НИИ АиГ РАМН; науч. руковод. Е.В. Мозговая. - СПб., 2013. - 103 с.
4. Dedul A. G. Clinical and biochemical markers of symphysiopathy in pregnant women and methods of its correction: PhD dis...: 14.01.01 / Dedul Anna Gennadievna; state research Institute of AIG RAMS; scientific director E. V. Mozgovaya. - SPb., 2013. - 103 p.
5. Дедуль А.Г. Повышенная экскреция кальция и магния как причина нарушения минерального обмена у беременных с симфизиопатией. / А. Г. Дедуль, Е.В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. - 2009. - №5. - С. 100.
6. Dedul' A.G. Increased excretion of calcium and magnesium as a cause of impaired mineral metabolism in pregnant women with symphysiopathy / A.G. Dedul', E.V. Mozgovaya // Journal of obstetrics and women's diseases. - 2009. - №5. - P. 100.
7. Емельянова Д.И. Клинико-анамнестические особенности женщин с диагнозом симфизиопатии при беременности в III триместре с позиции определения плотности костной ткани. / Д.И. Емельянова // Вятский медицинский вестник. - 2015. - №4. - С. 12-15.
8. Emel'yanova D.I. Clinical and anamnestic features of women diagnosed with symphysiopathy during pregnancy in the third trimester from the position of determining bone density / D.I. Emel'yanova // Vyatka medical bulletin. - 2015. - №4. - P. 12-15.
9. Капанджи А.И. Позвоночник. Физиология суставов: учеб. пособие. - М.: Изд-во ЭКСМО, 2009. - 344 с.
10. Kapandzhi A.I. Spine. Physiology of the joints: textbook. - M.: EKSMO, 2009. - 344 p.
11. Клипфель И.В. Возможности ультразву-

кового исследования в диагностике дисфункции лонного сочленения / И.В. Клипфель, Н.А. Калыгина, Н.Б. Емельянова // Вестник Челябинской обл. клинич. б-цы. – 2016. - №1(31). – С. 64-67.

Klipfel' I.V. Possibilities of ultrasound examination in the diagnosis of symphysis pubis dysfunction / I.V. Klipfel', N.A. Kalygina, N.B. Emel'yanova // Bulletin of the Chelyabinsk regional clinical hospital – 2016. - №1(31). – P. 64-67.

7. Логутова Л.С. Значимые ультразвуковые признаки симфизиопатии у беременных / Л.С. Логутова, М.А. Чечнева, Н.Ю. Черкасова // Тезисы VII съезда ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – 2007. - №1. – С.101

Logutova L.S. Significant ultrasound signs of symphysiopathy in pregnant women / L.S. Logutova, M.A. Chhechneva, N.YU Cherkasova // Theses of the VII Congress of the Association of specialists in ultrasound diagnostics in medicine. – 2007. - №1. – P.101

8. Логутова Л.С. Возможности прогнозирования риска родоразрешения через естественные родовые пути у женщин с симфизиопатией. / Л.С. Логутова, М.А. Чечнева, Н.Ю. Черкасова, А.В. Анисимов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. - №3. – С.32-37.

Logutova L.S. Possibilities of predicting the risk of delivery through the natural birth canal in women with symphysiopathy / L.S. Logutova, M.A. Chhechneva, N.YU. Cherkasova // Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist. – 2016. - №3. – P.32-37.

9. Мозговая Е.В. Инфекции мочевыводящих путей у беременных. Гестационные симфизиопатии: методич. рекомендации / Е.В. Мозговая. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. – 40 с.

Mozgovaya E.V. Urinary tract infections in pregnant women. Gestational symphysiopathy: guidelines: SPb.: N-L, 2008. – 40 p.

10. Мозговая Е.В. Новый взгляд на причины развития симфизиопатии у беременных и поиск эффективных методов лечения. /Е.В. Мозговая, А.Г. Дедуль, Т.И. Опарина, Н.Н. Ткаченко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. - №1. – С. 71-83

Mozgovaya E.V. A new look at the causes of symphysiopathy in pregnant women and the search for effective treatment methods/ E.V. Mozgovaya., A.G. Dedul', T.I. Oparina // Journal of obstetrics and women's diseases. – 2010. - №1. – P. 71-83

11. Мозговая Е.В. Оценка эффективности и безопасности терапии препаратами кальция у беременных с симфизиопатией / Е.В. Мозговая, А.Г. Дедуль, Т.И. Опарина // Там же. – 2013. – №62. – С.10-16

Mozgovaya E.V. Evaluation of the effectiveness and safety of calcium therapy in pregnant

women with symphysiopathy/ E.V. Mozgovaya, A.G. Dedul', T.I. Oparina // Ibid. – 2013. - №62. – P.10-16

12. Нормальная беременность: клинич. рекомендации МЗ РФ. – М.: Изд-во стандартов, 2019. – С. 10-12.

Normal pregnancy. Clinical recommendations of the Ministry of health of the Russian Federation. – М.: publishing house of standards, 2019. – P. 10-12.

13. Савельева Г.М. Акушерство: учебник. – М.: Изд-во Медицина, 2008. – 816 с.

Saveleva G. M. Obstetrics: textbook. – М.: Medical Publishing house, 2008. – 816 p.

14. Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. 2-е издание. перераб. и доп. / Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 348 с.

Saveleva G. M. Obstetrics. National guide. 2nd edition / G. M. Saveleva, G. T. Sukhoi, V. N. Serov; – М.: GEOTAR-Media, 2018. – 348 p.

15. Сергеева О.П. Состояние лонного сочленения при беременности и в послеродовом периоде по данным эхографии / О.П. Сергеева // Казанский медицинский журнал. – 2003. - №84(4). – С. 261-263.

Sergeeva O.P. The state of the pelvic joint during pregnancy and in the postpartum period according to echography / O.P. Sergeeva //Kazan medical journal. – 2003. - №84(4). – P. 261-263.

16. Черкасова Н.Ю. Прогнозирование риска материнского травматизма у беременных с патологией лонного симфиза: дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / Черкасова Наталья Юрьевна; МОНИИАГ; науч. рук. М.А. Чечнева. – М., 2016. – 43 с.

Cherkasova N. Yu. Predicting the risk of maternal injuries in pregnant women with pathology of the pubis symphysis: PhD dis.: 14.01.01 / Cherkasova Natalia Yurievna; MONIAG; scientific director - M. A. Chechneva. – M., 2016. – 43 p.

17. Чурилина А.В. К вопросу о роли магния в формировании дисплазии соединительной ткани / А.В. Чурилина, О.Н. Москалюк, Л.Ф. Чалай // На подмогу педиатру. – 2010. - №5(26). – С. 97-100.

Churilina A.V. On the role of magnesium in the formation of connective tissue dysplasia./ A.V. Churilina, O.N. Moskalyuk, L.F. Chhalaya // To help the pediatrician.. – 2010. - №5(26). – P. 97-100

18. Bjorklund K. Sonographic assessment of symphyseal joint distention during pregnancy and postpartum with special / K. Bjorklund // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2009. - № 79(4). – P. 269–275.

19. Brandon C.L. Pubic bone injuries in primiparous women: magnetic resonance imaging in detection and differential diagnosis of structural injury / C.L. Brandon, J.A. Jacobson, I.K. Low //Ultrasound Obstet Gynecol. – 2012. -

№ 39(4). – P. 444-451. dOI: 10.1002/uog.9082.

20. Shawla J.J. Pubis symphysis diastasis: a case series and literature review / J.J. Shawla, D. Arora, N. Sandhu // Oman Med J. - 2017. - №32(6). – P.510-514. dOI: 10.5001/omj.2017.97.

21. Çiçek H. Simultaneous disruption of the pubis symphysis and sacroiliac joint during vaginal birth / H. Çiçek, H. Keskin, Ü. Tuhanoğlu// Case Rep Orthop. - 2015. – №5. – P. 1-5. dOI: 10.1155/2015/812132.

22. Clarke A. W. Microfibril-associated glycoprotein-1 binding to tropoelastin: multiple binding sites and the role of divalent cations / Clarke A. W., Weiss A. S. // Eur. J. Biochem. – 2004. - №14. – P. 3085–3090.

23. Erickson D. Management of postpartum diastasis of the pubic symphysis / D. Erickson, J. Low, J. Shumway // Orthopedics. - 2016. - №39(2). – P. 367-369.dOI: 10.3928/01477447-20160307-02.

24. Gabriel A.O. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TeNS) in the management of peripartum diastasis symphysis pubis (dSp): cases report / A.O. Gabriel, O. Oladire, D.A. Jovita // Ind J Physiotherap Occup Therap. – 2015. - №9(3). – P. 221-225. dOI: 10.5958/0973-5674.2014.00001.X.

25. Herren C. Peripartum pubis symphysis separation – current strategies in diagnosis and therapy and presentation of two cases / C. Herren, R. Sobjttke, M. Ringe // Injury. – 2015. – №46(6). – P. 1074-1080.

26. Hierholzer C. Traumatic disruption of pubis symphysis with accompanying posterior pelvic injury after natural childbirth / C. Hierholzer, Ali A. Toro arbelaiez J.B // Am J Orthop (Belle Mead NJ). – 2007. - №36. – P. 167-170.

27. Jain S. Symphysis pubis dysfunction: a practical approach to management / S. Jain, P. Eedarapalli, R. Sawdy // Obstet Gynaecolog. 2011;24 (3):153-158. dOI: 10.1576/toag.8.3.153.27250.

28. Khorashadi L. Postpartum symphysis pubis diastasis / L. Khorashadi, J.M. Petscavage, M.I. Richardson //Radiolog Case Rep. 2011;6(3):1-3. dOI: 10.2484/rcr.v6i3.542.

29. Laadioui M. Disjonction symphysaire apre un accouchement par voie basse dystocique: a propos d'un cas / M. Laadioui, W. Slimani, F. Alaoui // Pan African Med J. – 2014. - №17. – P. 33.dOI: 10.11604/pamj.2014.17.33.3441.

30. Shnaekel K.I. Pubis symphysis rupture and separation during pregnancy / K.I. Shnaekel, E.F. Magnan, Ahma di S // Obstet Gynecol Surv. – 2015. - №70 (11). – P. 713-718. dOI: 10.1097/OGX.0000000000000247.

31. Jain S. Symphysis pubis dysfunction: a practical approach to management / S. Jain, P. Eedarapalli, P. Jamjute // Obstet Gynaecolog. – 2011. - №24(3). – P. 153-158. DOI: 10.1576/toag.8.3.153.27250

А.А. Швайковская, С.Я. Жанаева, А.В. Евсюкова,
М.А. Тихонова, К.В. Даниленко, Л.И. Афтанас

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР МОЗГА (BDNF) И ЕГО ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИ ИЗМЕРЕНИИ В КРОВИ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.27

УДК 612.8.04

В обзоре приведены основные сведения о биологической роли, содержании и регуляции нейротрофического фактора мозга (BDNF) в организме (раздел I), о концентрации BDNF в крови при нейropsychических заболеваниях (раздел II) и выполнен анализ сопряженности содержания BDNF в головном мозге и периферической крови (раздел III, основной).

Ключевые слова: человек, нейротрофический фактор мозга (BDNF), нейropsychические заболевания, головной мозг, кровь, корреляция между мозгом и кровью.

The review provides basic information on the biological role, content and regulation of brain neurotrophic factor (BDNF) in the body (section I), on the concentration of BDNF in the blood in neuropsychiatric diseases (section II), and analyzes the relationship between the content of BDNF in the brain and peripheral blood (section III, main).

Keywords: human, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neuroplasticity, neuropsychic diseases, brain, blood, correlation between brain and blood.

I. Биологическая роль и содержание BDNF в организме

Биологическая роль BDNF. Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) был открыт в 1982 г. [9] и в настоящее время является одним из наиболее известных и изучаемых представителей семейства белков-нейротрофинов. Он вырабатывается в разных органах и системах, но при этом играет особую роль в нервной системе, обеспечивая процессы нейрогенеза и нейропластичности. Свое нейротрофическое действие BDNF оказывает при связывании с двумя разными типами рецепторов: зрелая форма BDNF взаимодействует преимущественно с рецептором из группы тирозинкиназ - TrkB (синтез и дифференцировка новых нейронов), а проформа - с рецептором из семейства рецепторов фактора некроза опухоли - p75 (запуск апоптоза).

Ранее считали, что у человека нейрогенез в коре головного мозга заканчивается в раннем постнатальном периоде [65]. В настоящее время из-

вестно, что менее активные процессы нейрогенеза продолжают в течение всей жизни (в частности - в субвентрикулярной зоне боковых желудочков мозга и гиппокампе), но их заметное ослабление наблюдается с возрастом [65] и при нейropsychических заболеваниях [42]. В гиппокампе взрослых людей новообразованные нейроны обладают высокой пластичностью и, по-видимому, играют ключевую роль в обучении, механизмах формирования эмоций и консолидации памяти, поддерживая когнитивные функции на протяжении жизни [28, 36]. При этом именно BDNF и тесно связанной с ним серотонинэргической 5-HT системе головного мозга приписывается ключевая роль в поддержании процессов нейрогенеза (миграции, развитии, дифференцировке, синаптогенезе), поддержании жизнеспособности нейронов и их адаптации к меняющимся внешним воздействиям не только в раннем онтогенезе, но и в мозге взрослого организма.

Исследования транскрипционных и трансляционных механизмов, контролирующих экспрессию нейротрофинов, позволили понять регуляторные пути нейрогенеза и нейропластичности. Предполагают, что нарушения в синтезе, процессинге и транспорте BDNF могут приводить к различным неврологическим и психическим расстройствам, таким как: биполярное аффективное расстройство, депрессия, расстройства пищевого поведения, шизофрения, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, хорея Гентингтона, синдром Ретта [16, 59].

Содержание BDNF в организме.

Для определения концентрации BDNF в веществе мозга, в том числе и post-mortem, используют Вестерн-иммуноблот [39] или иммуноферментный анализ (ELISA) [27, 37]. Высокий уровень мРНК (матричной РНК) гена BDNF, кодирующего белок-предшественник BDNF, выявлен в таких мозговых структурах, как кора головного мозга, гиппокамп, гипоталамус, таламус, стриатум, полость прозрачной перегородки в головном мозге, дорсальные спинномозговые корешковые ганглии, обонятельная луковица [69]. В мозге взрослого человека BDNF экспрессируется главным образом в нейронах, кроме того, он обнаружен в астроцитах и клетках микроглии как у здоровых, так и больных лиц, а также в Т-клетках и макрофагах периваскулярных инфильтратов мозга [45]. За пределами центральной нервной системы BDNF обнаруживается в слюне, моче, слезной жидкости, сыворотке и плазме крови, лейкоцитах (Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, эозинофилах), в тромбоцитах, эндотелии сосудов, в гладкомышечных и поперечно-полосатых мышцах, он обнаружен в тимусе, печени, селезенке, сердце, сетчатке, предстательной железе, почках [7, 21, 30, 33, 54].

Циркулирующий в крови BDNF существует в двух разных формах: связанный с тромбоцитами и свободный, причем в сыворотке крови измеряют общий BDNF, а в плазме только несвязанную часть [68]. Концентрация BDNF в сыворотке выше, чем в плазме, примерно в 100-200 раз, исчисляется в значениях порядка 10^3 - 10^4 пкг/

Институт медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского ГУ: ШВАЙКОВСКАЯ Анна Андреевна - студент, a.a.shvaikovskaya@mail.ru, ЕВСЮКОВА Александра Владиславовна - студент; НИИ физиологии и фундаментальной медицины: ЖАНАЕВА Светлана Яковлевна - к.б.н., ТИХОНОВА Мария Александровна - д.б.н., зав. лаб., ДАНИЛЕНКО Константин Васильевич - д.м.н., зам. директора по науч. и лечебной работе, АФТАНАС Любомир Иванович - д.м.н., проф., акад. РАН, директор института.

мл и варьирует существенно между индивидуумами (разница в 10-50 раз) [49]; причины межиндивидуальной вариативности не выяснены. Сывороточная концентрация BDNF максимальна утром (в 8:00), с плавным снижением в течение дня в 3-4 раза, и минимальна в полночь [49]. Помимо суточных колебаний, имеются отчетливые сезонные колебания у человека: концентрация сывороточного BDNF увеличивается в весенне-летний период и снижается в осенне-зимний период [56]. Из-за высокой вариативности норм для содержания BDNF в крови не выработано. Следует заметить, что в вариативность могут вносить вклад и относительно высокие коэффициенты вариации, обнаруженные для некоторых коммерческих наборов для определения BDNF в образцах крови [4].

Регуляция BDNF в организме. Ген *BDNF* локализуется на 11-й хромосоме в p14-м регионе и содержит 12 экзонов [69]. Экспрессия гена *BDNF* в основном находится под контролем 9 тканеспецифичных промоторов, обеспечивая ее регуляцию на уровне транскрипции [43].

В эндоплазматической сети клетки синтезируется белок-предшественник pro-pro-BDNF, расщепляемый с образованием pro-BDNF, который транспортируется в комплекс Гольджи, где хранится в виде везикул и преобразуется в BDNF посредством протеолиза внутриклеточно, либо в процессе anterograde транспорта по аксонам в пресинаптические терминалы [20]. Поддержание баланса между pro-BDNF и BDNF является важным фактором в регуляции процессов в мозге, так как pro-BDNF имеет большее сродство к рецептору p75, чем к TrkB, активируя проапоптотические процессы [41].

Экспрессия транскриптов BDNF регулируется не только внутренними факторами, но и факторами внешней среды. Одним из таких факторов является стресс, который может значительно изменить экспрессию BDNF и соотношение pro-BDNF/BDNF [47]. После стресса или физической нагрузки наблюдается немедленное увеличение концентрации BDNF в плазме крови [25].

II. BDNF при нейropsychических заболеваниях

BDNF при депрессии. Многочисленные исследования показывают, что BDNF тесно вовлечен в патофизиологические механизмы развития депрессии, ассоциирован с изменениями показателей нейропластичности

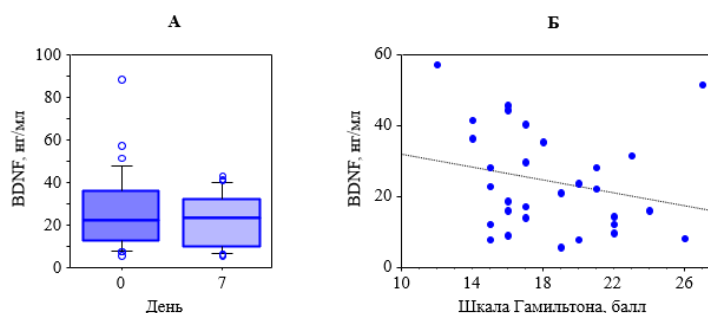
при этом заболевании, а также связан с эффективностью антидепрессивной терапии [1]. В сравнении со здоровыми (контроль) концентрация BDNF в крови пациентов с депрессией в среднем, как правило, ниже [55] и зависит от выраженности депрессии – при более выраженной депрессии уровень BDNF обычно, но не всегда, – ниже [38]. Данные литературы об изменении периферической концентрации BDNF в результате лечения депрессии антидепрессантами противоречивы: один из метаанализов свидетельствует об отсутствии изменений концентрации BDNF в сыворотке крови (данные 6 исследований [63]), другой – об увеличении концентрации в сыворотке/плазме крови (20 исследований [44]), преимущественно за счет групп пациентов, которым лечение проводилось сертралином. Снижение баллов по шкале депрессии в процессе лечения положительно коррелирует с повышением концентрации BDNF крови по данным метаанализа, однако эта корреляционная связь не является сильной [22].

Результаты нашего собственного исследования не подтвердили значимость BDNF в качестве биомаркера оценки эффективности лечения несезонной униполярной депрессии [неопубликованные данные]. Концентрация BDNF в сыворотке крови не изменилась значимо в результате курса тройной хронотерапии (тест Вилкоксона) (рисунок, А), приведшей к антидепрессивному ответу у 37,1% пациентов [3]. Ассоциации между BDNF и психометрическими шкалами не было выявлено. Наиболее близкой к значимости была корреляция между исходными значениями BDNF и HDRS-17: большей выраженности депрессии соответствовала меньшая концентрация BDNF ($p=0,19$, тест Спирмена)

(рисунок, Б), что соответствует литературным данным [38]. Концентрация BDNF определялась в образцах в одной постановке методом мультиплексного твердофазного анализа на мультиплексном анализаторе MILLIPLEX Luminex 200 («Merck KGaA», Germany) с использованием набора реактивов фирмы «Merck».

В совокупности результаты пока не дают прийти к заключению, насколько BDNF периферической крови пригоден для использования в качестве биомаркера при депрессии.

BDNF при нейродегенеративных заболеваниях. *Болезнь Альцгеймера.* Прогрессирование болезни Альцгеймера приводит к снижению численности нейронов и их функций, что влечет за собой ухудшение аксонального транспорта BDNF. Показано, что у пациентов с болезнью Альцгеймера снижена концентрация BDNF в сыворотке и плазме крови по сравнению со здоровыми людьми [26], при этом в отдельных исследованиях выявлены положительные корреляции между уровнем BDNF и стадией заболевания, что дает авторам основание полагать, что BDNF может быть предиктором скорости прогрессирования заболевания при болезни Альцгеймера [8, 34]. По данным другого аналитического обзора, значимое снижение периферического уровня BDNF выявлено только у пациентов с болезнью Альцгеймера с низкими значениями по краткой шкале психического статуса (MMSE), при этом авторы показывают, что на ранних стадиях развития болезни Альцгеймера концентрация BDNF в крови может повышаться, а снижение происходит только на поздних стадиях ее развития [48]. Выявлены взаимосвязи между снижением уровней BDNF в головном мозге и развитием когнитивно-



Динамика концентрации BDNF в сыворотке крови у 31 пациента с депрессией, проходившего тройную хронотерапию (частичная депривация сна, светолечение и сдвиг начала сна на более раннее время) в течение 6 дней (диаграмма А). На диаграмме Б – корреляционная связь между исходным уровнем депрессии и концентрацией BDNF (1 выброс удален); указана регрессионная линия, корреляция не достигает уровня статистической значимости ($p=0,19$)

го дефицита и деменции у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению со здоровыми (контроль) [32, 61].

Болезнь Паркинсона. Связь BDNF с рецептором TrkB играет важную роль в длительном поддержании нигростриального пути, и ее изменение может способствовать возникновению и прогрессированию болезни Паркинсона [35]. Обнаруженное в некоторых исследованиях снижение концентрации BDNF и количества рецепторов TrkB у пациентов может быть связано с нейродегенерацией дофаминергических нейронов, тогда как повышение уровня BDNF и TrkB на поздних стадиях может быть вызвано применением препарата леводопы. Все это дает основания полагать, что концентрация BDNF и экспрессия TrkB могут быть использованы как биомаркеры при ранней диагностике болезни Паркинсона и для коррекции лечения [35].

Боковой амиотрофический склероз (БАС). Экспрессия мРНК BDNF и NTRK2, кодирующего рецепторы TrkB, а также содержание BDNF и TrkB в лимфоцитах резко снижены у пациентов с БАС, что позволяет дифференцировать БАС от других нейродегенеративных моторных заболеваний даже на ранней стадии [46]. Уровни сывороточного BDNF могут не отличаться у здоровых людей и лиц с диагностированным БАС, однако концентрации BDNF различны между группами пациентов с разными фенотипическими формами БАС, которые отличаются прогнозом и качеством жизни [13]. Активация сигнальных путей через BDNF/TrkB стимулирует выживание нейронов и устойчивость к токсическим повреждениям, поэтому потенцирование BDNF рассматривается как способ предотвращения прогрессирования нейродегенеративных заболеваний [14]. В случае БАС, однако, появляются данные, что усиление BDNF/TrkB сигналинга способствует повышению глутаматной эксайтотоксичности и гибели мотонейронов на ранних стадиях заболевания [51]. Полученные данные демонстрируют высокую значимость BDNF для диагностики и лечения БАС, но пока результаты не являются полностью согласованными, и роль BDNF в патогенетическом механизме БАС требует дальнейшего уточнения.

BDNF при эпилепсии. BDNF синтезируется в теле гранулярных клеток зубчатой извилины гиппокампа, антероградно транспортируется по аксонам (мшистым волокнам) в пресинаптические терминалы в СА-областях [66]. Аномальное прорастание мши-

стых волокон в зубчатую извилину вместо СА-областей приводит к формированию возбуждающих синапсов, создавая электрические цепи со способностью к синхронизации и генерации эпилептических приступов. Часто эти эпилептические приступы фармакорезистентны и купируются только методом резекции эпилептогенного очага [2]. BDNF может выполнять проэпилептическую роль, потенцируя возбуждающие синапсы для эпилептогенеза. Следовательно, частота и тяжесть судорог, особенно при хронически поврежденном гиппокампе, могут регулироваться общей концентрацией BDNF. Повышенный уровень нейротрофинов, в том числе и BDNF, может быть связан с инициированием эпилептогенеза в гиппокампе после травмы [58].

Было выделено два полиморфизма BDNF человека, которые могут быть связаны с эпилепсией: Val66Met и Cys270Thr. Val66Met связан с потерей функции нейронов, снижением передачи электрических стимулов по аксонам и дендритам и нарушением регуляции активности нейронных взаимодействий. Полиморфизм Cys270Thr напрямую связан с идиопатической височной эпилепсией и судорогами [66].

В исследованиях с участием контрольных групп здоровых людей и больных височной эпилепсией были выявлены совершенно противоположные между собой результаты: уровни BDNF в крови могут быть как ниже у людей с эпилепсией, чем у контрольной группы [57], так и выше [31]. Это можно объяснить тем, что исходя из возбуждающих эффектов BDNF повышение его концентрации может predispose к возникновению эпилептических приступов [10], тогда как понижение концентрации BDNF может представлять собой адаптивный механизм для минимизации судорог при длительно поврежденном гиппокампе [58]. В целом повышение активности мРНК BDNF, а следовательно и экспрессии BDNF, происходит во время эпилептогенеза, а именно при возбуждении гранулярных клеток гиппокампа [31].

III. Сопреженность BDNF в головном мозге и на периферии. Прямое прижизненное измерение BDNF в мозге человека практически неосуществимо. Но правомерно ли судить о состоянии мозга по измерению BDNF в периферических биологических жидкостях (крови, моче, слюне)? Третий раздел посвящен анализу научной литературы по данному вопросу. Выполнен поиск исследований, в которых при-

водится информация о соответствии содержания BDNF в мозговой ткани содержанию на периферии. Поиск проводился в базе PubMed с использованием релевантных ссылок на другие работы в реферируемых статьях, в том числе и обзорных [16, 18, 23, 62].

Исследования на животных. Всего найдено 11 исследований (таблица), в которых BDNF (или его формы) определялись одновременно в мозговой ткани и крови (сыворотке, плазме, клетках крови) или слюне (в 1 исследовании). Почти все исследования выполнены на крысах, только в одном из них использовались также мыши и свиньи, и еще в одном – только мыши (исследования №3 и №1 соответственно). Первые 3 исследования (строки № 1-3 в таблице) были направлены непосредственно на поиск корреляции между мозгом и кровью, в 6 корреляция изучалась после экспериментального воздействия (в 3 – с группой контроля (№ 4-6) и в 3 – без нее (№ 3, 7, 8)), и в 3 приведены данные об ассоциации, но не корреляции (№ 9-11).

В 5 из 6 первых исследований в интактных группах (т.е. за вычетом групп с экспериментальным воздействием в исследованиях №4-6) обнаружены положительные корреляции между содержанием BDNF в мозге и крови (корреляционный коэффициент варьирует от 0,40 до 0,83). Менее согласованными выглядят результаты корреляционного анализа в группах с воздействием (строки 4-8 в таблице): корреляция часто не прослеживалась в период воздействия (электросудорожная терапия, введение иммунотоксина, кетамина, симуляция ишемического инсульта) или была даже инверсной (строка в 8 таблице), что объяснимо возможной инерционностью отражения процессов экспрессии мозгового BDNF в циркулирующей крови.

Ассоциативные исследования (в которых о результатах корреляционного анализа не сообщается; строки 9-11 в таблице) дают еще более разноречивые результаты: в группах крыс с воздействием (инъекцией каиновой кислоты, индуцированием ревматоидного артрита, социальной изоляцией) изменения в содержании BDNF (по сравнению с группой контроля) в мозге и крови не всегда были однонаправленными. Однако ценность ассоциативных исследований для задачи данного обзора невысока, так как наличие ассоциации не стопроцентно предполагает наличие корреляции.

Интересной методологически выглядит первое в таблице исследова-

Корреляция концентрации BDNF в мозге и крови у животных

Источник	Материал	Метод	Результат
В наблюдательных исследованиях			
[67]	Мыши (сыворотка крови, головной мозг и сегменты спинного мозга)	2 группы: группа, которая получила инъекцию ^{125}I -BDNF в PBS с 1% бычьего сывороточного альбумина (BSA), и группа, получившая только ^{125}I -BDNF; определение ^{125}I -BDNF спустя 0-5-10-20-30-45-60 мин	Положительная корреляция между концентрациями ^{125}I -BDNF в мозге, шейных сегментах спинного мозга и сыворотке крови в обеих группах
[40]	Крысы (сыворотка, тромбоциты крови и мозг)	4 группы разного возраста: новорожденные, 3 нед., 2 мес., 2 года	Положительная корреляция между содержанием BDNF (и мРНК <i>BDNF</i>) в мозге и сыворотке крови в каждой возрастной группе
[17]	Мыши, крысы, свиньи (цельная кровь, плазма, мозговая ткань –гиппокамп и фронтальная кора)	Без воздействий	Положительная корреляция между концентрациями BDNF в крови и тканях мозга у крыс и свиней
В исследованиях с воздействием			
[24]	Крысы (сыворотка крови и мозг – гиппокамп и фронтальная кора)	3 группы: группы, подверженные ЭСТ (электросудорожная терапия) однократно или пятикратно и контрольная группа	Положительная корреляция между концентрациями BDNF в мозге и сыворотке в контрольной группе (без воздействия) и через неделю в группах после окончания ЭСТ
[11]	Крысы (сыворотка крови и мозг – гиппокамп, фронтальная и теменная кора, и стриатум)	2 группы: группа, которая однократно получила иммунотоксин (192IgG-сапорин), и контроль (PBS)	Положительная корреляция между концентрациями BDNF в сыворотке и теменной коре спустя 15 дней после воздействия в обеих группах; между другими областями мозга и кровью корреляции обнаружено не было
[5]	Крысы линии Wistar и Wistar-Kayoto (сыворотка и мозг – гиппокамп, лобная кора, неокортекс и мозжечок)	2 группы: с ЭСТ (электросудорожная терапия), которые исследовались спустя 3-7-15 дней после воздействия, и контрольная группа	Положительная корреляция между концентрациями BDNF в сыворотке, гиппокампе и лобной коре только у крыс Wistar, и только через 1 день после ЭСТ
[6]	Крысы (плазма крови и мозговая ткань – префронтальная кора, гиппокамп, миндалина)	Разные способы 40-минутной инфузии кетамина (10 мг/кг): интраперитонеально, подкожно, внутривенно болюсно; определение BDNF спустя 3-5-15-30-45-60-90-120-180-240 мин после воздействия	Концентрация BDNF в крови (которая повысилась после введения кетамина разными способами) не коррелировала с его концентрацией в мозге (которая не изменилась)
[64]	Крысы (лимфоциты крови и мозг)	Симуляция ишемического инсульта (краситель + лазерное облучение мозга), определение BDNF спустя 6ч-1день-3-14дней после воздействия	Сильная положительная корреляция для proBDNF через 6 ч и 1 день после ишемического инсульта; отрицательная корреляция для mBDNF через 1 день после ишемического инсульта
Исследования ассоциаций (не корреляций)			
[53]	Крысы (плазма крови, ликвор и мозг – мозжечок, гиппокамп, стриатум, миндалина, лобная кора)	2 группы: с инъекцией каиново́й кислоты и с инъекцией физиологического раствора (контроль); определение BDNF спустя 1,5-3-6-12-24 ч после введения	Отсутствие ассоциации: повышенное содержание BDNF в мозге и обычное – в плазме крови в экспериментальной группе (в ликворе концентрация была ниже порога определения)
[19]	Крысы (сыворотка крови и мозг – гиппокамп и лобная кора)	2 группы: с индуцированным ревматоидным артритом и интактный контроль	Отрицательная ассоциация: повышенное содержание BDNF в крови и пониженное - в мозге в экспериментальной группе
[29]	Крысы (плазма крови, слюна и мозг – гиппокамп, префронтальная кора)	2 группы: крысы, помещенные на 8 нед. в условия социальной изоляции, и группа контроля	Положительная ассоциация: пониженные концентрации BDNF в плазме крови, слюне и мозге в экспериментальной группе

ние, выполненное на мышах, которым вводился меченый BDNF. Он практически немедленно после введения был обнаружен в головном, спинном мозге и сыворотке крови, на основании чего авторы делают вывод, что BDNF легко проникает через гематоэнцефалический барьер у мышей [67]. У мышей BDNF обильно экспрессируется в головном мозге, но, в отличие от крыс и человека, не детектируется в крови [17, 52].

Исследования на человеке. BDNF плохо проникает через гематоэнцефалический барьер у человека, поэтому его концентрация в головном мозге может не коррелировать с концентрацией в крови [15]. Судя по проведенному литературному поиску, прижизненных исследований BDNF одновременно в головном мозге и крови у человека не выполнено. Посмертные исследования тем не менее дают основания полагать, что корреляция между моз-

говым и периферическим BDNF у человека существует.

Так, выявлена корреляция между экспрессией мРНК *BDNF* в тканях (в префронтальной коре, в гиппокампе, четырёхглавой мышце бедра) и крови, полученных у 121 пациента с биполярным расстройством после вскрытия [12].

У пациентов с депрессией сниженная концентрация BDNF и сниженная экспрессия мРНК *BDNF* обнаружены в

посмертных образцах и головного мозга и крови [62]; результаты собственно корреляционного анализа в работе не сообщаются. Эти сведения согласуются с тем, что более низкая прижизненная концентрация BDNF в крови при депрессии ассоциируется с меньшим объемом гиппокампа, по результатам посмертного вскрытия [60].

У пациентов с болезнью Альцгеймера концентрация BDNF post-mortem значительно снижена как в головном мозге (в гиппокампе, лобной, височной и теменной коре), так и в ликворе и крови в сравнении с контрольной группой и отражает степень прогрессирующей болезни [50].

Заключение. Концентрация в крови нейротрофического фактора мозга BDNF, который является важным для процессов нейрогенеза и нейропластичности в головном мозге, в различной степени отражает его содержание в головном мозге, что следует из обзора корреляционных исследований на животных (мощность связи различна, в среднем – умеренная) и косвенных данных посмертных исследований у человека. Необходимо выполнение прижизненного исследования на человеке для решения вопроса о диагностической значимости определения BDNF в крови.

Финансовая поддержка. Бюджетное финансирование НИИФФМ на проведение поискового научного исследования 2016 года (результаты, относящиеся к рис. 1) и фундаментальных научных исследований (тема АААА-А16-116021010228-0).

Литература

- Левчук Л. А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психиатрических расстройств / Л. А. Левчук // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №. 6. – С. 58.
- Levchuk L. A. The role of BDNF in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders / L. A. Levchuk // Modern problems of science and education. – 2018. – №6. – P. 58.
- Склероз гиппокампа: патогенез, клиника, диагностика, лечение / Д.Н. Копачев [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени НН Бурденко. – 2016. – Т. 80, №. 4. – С. 109-116. 2.
- Sclerosis of the hippocampus: pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment / D.N. Kopachev [et al.] // J Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko. – 2016. – V. 80, №4. – P. 109-116.
- A 6-day combined wake and light therapy trial for unipolar depression / K. V. Danilenko, M. Y. Lebedinskaya, E. V. Gadetskaia [et al.] // Journal of affective disorders. – 2019. – V. 259. – P. 355-361.
- A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays / A. Polacchini, G. Metelli, R. Francavilla [et al.] // Scientific reports. – 2015. – V. 5. – P. 17989.
- A study of brain and serum brain-derived neurotrophic factor protein in Wistar and Wistar-Kyoto rat strains after electroconvulsive stimulus / C. Kyeremanteng, J. James, J. Mackay [et al.] // Pharmacopsychiatry. – 2012. – V. 45. – № 06. – P. 244-249.
- Acute low-dose ketamine produces a rapid and robust increase in plasma BDNF without altering brain BDNF concentrations / M. Le Nedelec, P. Glue, H. Winter [et al.] // Drug delivery and translational research. – 2018. – V. 8. – № 3. – P. 780-786.
- Altered expression of BDNF, BDNF pro-peptide and their precursor proBDNF in brain and liver tissues from psychiatric disorders: rethinking the brain–liver axis / B. Yang, Q. Ren, J.C. Zhang [et al.] // Translational psychiatry. – 2017. – V. 7. – № 5. – P. e1128-e1128.
- Alzheimer's disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) patients are characterized by increased BDNF serum levels / F. Angelucci, G. Spalletta, F. di Iulio [et al.] // Current Alzheimer Research. – 2010. – V. 7. – № 1. – P. 15-20.
- Barde Y. A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain // The EMBO journal. – 1982. – V. 1. – № 5. – P. 549-553.
- BDNF and epilepsy: too much of a good thing? / D. K. Binder, S. D. Croll, C.M. Gall [et al.] // Trends in neurosciences. – 2001. – V. 24. – № 1. – P. 47-53.
- BDNF concentrations are decreased in serum and parietal cortex in immunotoxin 192 IgG-Saporin rat model of cholinergic degeneration / F. Angelucci, F. Gelfo, P. De Bartolo [et al.] // Neurochemistry international. – 2011. – V. 59. – № 1. – P. 1-4.
- BDNF promoter I methylation correlates between post-mortem human peripheral and brain tissues / L. Stenz, S. Zewdie, T. Laforge-Escarra [et al.] // Neuroscience research. – 2015. – V. 91. – P. 1-7.
- BDNF serum levels with respect to multidimensional assessment in amyotrophic lateral sclerosis / L. Tremolizzo, A. Pellegrini, E. Conti [et al.] // Neurodegenerative Diseases. – 2016. – V. 16. – № 3-4. – P. 192-198.
- BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity / P. Kowiański, G. Lietzau, E. Czuba [et al.] // Cellular and molecular neurobiology. – 2018. – V. 38. – № 3. – P. 579-593.
- BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases / B. Lu, G. Nagappan, X. Guan [et al.] // Nature Reviews Neuroscience. – 2013. – V. 14. – № 6. – P. 401-416.
- Benarroch E. E. Brain-derived neurotrophic factor Regulation, effects, and potential clinical relevance // Neurology. – 2015. – P. 10.1212/WNL.0000000000001507.
- Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species / A. B. Klein, R. Williamson, M. A. Santini [et al.] // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2011. – V. 14. – № 3. – P. 347-353.
- Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant effect of electroconvulsive therapy: systematic review and meta-analyses of the pre-clinical and clinical literature / M. Polyakova, M. L. Schroeter, B. M. Elzinga [et al.] // PLoS one. – 2015. – V. 10. – № 11.
- Brain-derived neurotrophic factor in adjuvant-induced arthritis in rats. Relationship with inflammation and endothelial dysfunction / M. Pedard, C. Demougeot, C. Prati [et al.] // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2018. – V. 82. – P. 249-254.
- Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation / B. L. Giacobbo, J. Doorduyn, H. C. Klein [et al.] // Molecular neurobiology. – 2019. – V. 56. – № 5. – P. 3295-3312.
- Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation / H. Fujimura, C. A. Altar, R. Chen [et al.] // Thrombosis and haemostasis. – 2002. – V. 87. – № 04. – P. 728-734.
- Brunoni A. R., Lopes M., Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2008. – V. 11. – № 8. – P. 1169-1180.
- Castrén E., Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments // Neurobiology of disease. – 2017. – V. 97. – P. 119-126.
- Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats / A. Sartorius, R. Hellweg, J. Litzke [et al.] // Pharmacopsychiatry. – 2009. – V. 42. – № 06. – P. 270-276.
- de Assis G. G., Almondes K. M. Exercise-dependent BDNF as a modulatory factor for the executive processing of individuals in course of cognitive decline. A systematic review // Frontiers in psychology. – 2017. – V. 8. – P. 584.
- Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with Alzheimer's disease (AD): A systematic review and meta-analysis / T.K.S. Ng, C.S.H. Ho, W.W.S. Tam [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2019. – V. 20. – № 2. – P. 257.
- Duman R. S. A neurotrophic model for stress-related mood disorders / R. S. Duman, L. M. Monteggia // Biological psychiatry. – 2006. – V. 59. – № 12. – P. 1116-1127.
- Early diagnosis of Alzheimer's disease from elevated olfactory mucosal miR-206 level / J. Moon, S. T. Lee, I. G. Kong [et al.] // Scientific reports. – 2016. – V. 6. – № 1. – P. 1-9.
- Effect of social isolation stress on saliva BDNF in rat / Y. Nakagawa, M. To, J. Saruta, Y. Yamamoto [et al.] // Journal of oral science. – 2019. – V. 61. – № 4. – P. 516-520. Маша, далее до конца поменяй Т на V, С на Р, пожалуйста!
- Estradiol and striatal dopamine receptor antagonism influence memory system bias in the female rat / M. G. Quinlan, A. Almey, M. Caissie [et al.] // Neurobiology of learning and memory. – 2013. – V. 106. – P. 221-229.
- Expression analysis of GRIN2B, BDNF, and IL-1 β genes in the whole blood of epileptic patients / A. Zhand, A. Sayad, S. Ghafouri-Fard [et al.] // Neurological Sciences. – 2018. – V. 39. – № 11. – P. 1945-1953.
- Gan K. J. Dendritic and axonal mechanisms of Ca²⁺ elevation impair BDNF transport in A β oligomer-treated hippocampal neurons / K. J. Gan, M. A. Silverman // Molecular biology of the cell. – 2015. – V. 26. – № 6. – P. 1058-1071.
- Hashimoto K. Molecular mechanisms of the rapid-acting and long-lasting antidepressant actions of (R)-ketamine / K. Hashimoto // Biochemical Pharmacology. – 2020. – V. 177, 113935 doi: 10.1016/j.bcp.2020.113935
- Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults / A. S. Buchman, L. Yu, P. A. Boyle [et al.] // Neurology. – 2016. – V. 86. – № 8. – P. 735-741.
- Huang Y. Peripheral BDNF/TrkB protein expression is decreased in Parkinson's disease but not in Essential tremor / Y. Huang, C. Huang, W. Yun // Journal of Clinical Neuroscience. – 2019. – V. 63. – P. 176-181.
- Human hippocampal neurogenesis per-

sists throughout aging / M. Boldrini, C. A. Fulmore, A. N. Tartt [et al.] // *Cell stem cell*. – 2018. – V. 22. – №. 4. – P. 589-599. e5.

37. Hyperammonemia compromises glutamate metabolism and reduces BDNF in the rat hippocampus / F. Galland, E. Negri, C. Da Rê [et al.] // *Neurotoxicology*. – 2017. – V. 62. – P. 46-55.

38. Illness severity and biomarkers in depression: using a unidimensional rating scale to examine BDNF / M. A. Caldieraro, E. A. Vares, L. H. Souza [et al.] // *Comprehensive psychiatry*. – 2017. – V. 75. – P. 46-52.

39. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication / B. Chen, D. Dowlathshahi, G. M. MacQueen [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2001. – V. 50. – №. 4. – P. 260-265.

40. Karege F. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets / F. Karege, M. Schwald, M. Cisse // *Neuroscience letters*. – 2002. – V. 328. – №. 3. – P. 261-264.

41. Libman-Sokolowska M. BDNF as a biomarker in the course and treatment of schizophrenia / M. Libman-Sokolowska, E. Drozdowicz, T. Nasierowski // *Psychiatr. Pol.* – 2015. – V. 49. – №. 6. – P. 1149-1158.

42. Lima S. M. A. Neurogenesis in the hippocampus of adult humans: controversy "fixed" at last / S. M. A. Lima, W. Gomes-Leal // *Neural regeneration research*. – 2019. – V. 14. – №. 11. – P. 1917.

43. McGregor C. E., English A. W. The role of BDNF in peripheral nerve regeneration: activity-dependent treatments and Val66Met / C. E. McGregor, A. W. English // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2018. – V. 12.

44. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression / C. Zhou, J. Zhong, B. Zou [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – V. 12. – №. 2.

45. Murer M.G. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease / M.G. Murer, Q. Yanb, R. Raisman-Vozari // *Progress in Neurobiology*. – 2001. – V. 63. – P. 71-124. DOI: 10.1016/S0304-0082(00)00014-9

46. Neurotrophin expression in lymphocytes: a powerful indicator of degeneration in Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis and ataxia / A. Sadanand, A. Janardhanan, A.J. Vanisree [et al.] // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2018. – V. 64. – №. 2. – P. 224-232.

47. Novkovic T. BDNF contributes to the facilitation of hippocampal synaptic plasticity and learning enabled by environmental enrichment / T. Novkovic, T. Mittmann, D. Manahan-Vaughan // *Hippocampus*. – 2015. – V. 25. – №. 1. – P. 1-15.

48. Peripheral brain-derived neurotrophic factor levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comprehensive systematic review and meta-analysis / B.Y. Kim, S.H. Lee, P.L. Graham [et al.] // *Molecular neurobiology*. – 2017. – V. 54. – №. 9. – P. 7297-7311

49. Plasma brain-derived neurotrophic factor daily variations in men: correlation with cortisol circadian rhythm / S. Begliuomini, E. Lenzi, F. Ninni [et al.] // *Journal of Endocrinology*. – 2008. – V. 197. – №. 2. – P. 429-436.

50. Postmortem brain, cerebrospinal fluid, and blood neurotrophic factor levels in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis / Y. Du, H. T. Wu, X. Y. Qin [et al.] // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2018. – V. 65. – №. 3. – P. 289-300.

51. Pradhan J. The role of altered BDNF/TrkB signalling in amyotrophic lateral sclerosis / J. Pradhan, P. G. Noakes, M. C. Bellingham // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2019. – V. 13. – P. 368.

52. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay / S.F. Radka, P.A. Hoist, M. Fritsche [et al.] // *Brain research*. – 1996. – V. 709. – №. 1. – P. 122-130.

53. Robust changes in expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA and protein across the brain do not translate to detectable changes in BDNF levels in CSF or plasma / T.A. Lanz, S.E. Bove, C.D. Pilsmaker [et al.] // *Biomarkers*. – 2012. – V. 17. – №. 6. – P. 524-531.

54. Selective endovascular cooling for stroke entails brain-derived neurotrophic factor and splenic IL-10 modulation / S. Corey, D.I. Abraham, Y. Kaneko [et al.] // *Brain Research*. – 2019. – V. 1722, Art 146380. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146380

55. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484) / M. L. Molendijk, P. Spinhoven, M. Polak [et al.] // *Molecular psychiatry*. – 2014. – V. 19. – №. 7. – P. 791-800.

56. Serum BDNF concentrations show strong seasonal variation and correlations with the amount of ambient sunlight / M.L. Molendijk, J.P. Haffmans, B.A. Bus [et al.] // *PLoS one*. – 2012. – V. 7. – №. 11.

57. Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor 1 Are Associated With Autonomic Dysfunction and Impaired Cerebral Autoregulation in Patients With Epilepsy / S.F. Chen, S.B. Jou, N.C. Chen [et al.] // *Frontiers in neurology*. – 2018. – V. 9. – P. 969.

58. Shetty A. K. Hippocampal neurotrophin

levels in a kainate model of temporal lobe epilepsy: a lack of correlation between brain-derived neurotrophic factor content and progression of aberrant dentate mossy fiber sprouting / A. K. Shetty, V. Zaman, G. A. Shetty // *Journal of neurochemistry*. – 2003. – V. 87. – №. 1. – P. 147-159.

59. Stressful life events and the brain-derived neurotrophic factor gene in bipolar disorder / G. M. Hosang, R. Uher, R. Keers [et al.] // *Journal of affective disorders*. – 2010. – V. 125. – №. 1-3. – P. 345-349.

60. Sun H. S. Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation / H. S. Sun, P. J. Kennedy, E. J. Nestler // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – V. 38. – №. 1. – P. 124-137.

61. Tanila H. The role of BDNF in Alzheimer's disease. – 2017.

62. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders / A. Cattaneo, N. Cattane, V. Begni [et al.] // *Translational psychiatry*. – 2016. – V. 6. – №. 11. – P. e958-e958.

63. The impact of antidepressant treatment on brain-derived neurotrophic factor level: An evidence-based approach through systematic review and meta-analysis / V. Arumugam, V. S. John, N. Augustine [et al.] // *Indian journal of pharmacology*. – 2017. – V. 49. – №. 3. – P. 236

64. The Level of proBDNF in Blood Lymphocytes Is Correlated with that in the Brain of Rats with Photothrombotic Ischemic Stroke / H. Y. Luo, M. Rahman, L. Bobrovskaya [et al.] // *Neurotoxicity research*. – 2019. – V. 36. – №. 1. – P. 49-57.

65. The Role of the Microenvironmental Niche in Declining Stem-Cell Functions Associated with Biological Aging / N.A. DeCarolis, E.D. Kirby, T. Wyss-Coray [et al.] // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2015. – V. 5. – pii: a025874.

66. Tongiorgi E. What is the biological significance of BDNF mRNA targeting in the dendrites? / E. Tongiorgi, L. Domenici, M. Simonato // *Molecular neurobiology*. – 2006. – V. 33. – №. 1. – P. 17-32.

67. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier / W. Pan, W. A. Banks, M. B. Fasold [et al.] // *Neuropharmacology*. – 1998. – V. 37. – №. 12. – P. 1553-1561.

68. Walsh J.J. Exercise and circulating BDNF: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions / J.J. Walsh, M.E. Tschakovsky // *Appl Physiol Nutr Metab*. – 2018. – V. 43, N11. – Pp. 1095-1104. doi: 10.1139/apnm-2018-0192.

69. West A. E., Pruunsild P., Timmusk T. Neurotrophins: transcription and translation / A. E. West, P. Pruunsild, T. Timmusk // *Neurotrophic factors*. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2014. – P. 67-100.

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

ПОИСК АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ PRO12ALA ГЕНА *PPAR γ* 2 С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.28

УДК 616-01/09; 575.875

Изучена ассоциация полиморфных маркеров pro12Ala гена *PPAR γ* 2 с метаболическим синдромом и его компонентами у коренных жителей Якутии. Исследованы образцы ДНК представителей якутской национальности, постоянно проживающих в с. Бердигестях Горного улуса Якутии. В изученной группе достаточно часто наблюдалось носительство аллеля Ala. При этом в большинстве случаев был установлен генотип Pro/Ala и только в 2 случаях - Ala/Ala. Такое распределение в целом является не очень характерным для азиатских популяций. Результаты исследования не выявили статистически значимых ассоциаций полиморфных маркеров гена *PPAR γ* 2 (rs 1801282) с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: ген *PPAR γ* 2, полиморфные маркеры Pro12Ala, ожирение, метаболический синдром, множественные метаболические факторы риска, дислипидемия, коренное население, Якутия.

The association of pro12Ala polymorphic markers of the *PPAR γ* 2 gene with metabolic syndrome and its components in the indigenous residents of Yakutia was studied. DNA samples of representatives of the Yakut nationality, permanently residing in the village Berdigestyakh of the Gorny Ulus of Yakutia were under study. Carriage of the Ala allele was quite often observed in the studied group. At the same time, in most cases, the Pro/Ala genotype was established, and only in 2 cases - Ala/Ala. This distribution is generally not very typical for Asian populations. The results of the study did not reveal statistically significant associations of polymorphic markers of the *PPAR γ* 2 gene (rs 1801282) with metabolic disorders.

Keywords: *PPAR γ* 2 gene, Pro12Ala polymorphic markers, obesity, metabolic syndrome, multiple metabolic risk factors, dyslipidemia, indigenous population, Yakutia.

Введение. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (*PPAR*), участвуют в контроле внутриклеточного метаболизма и энергетического гомеостаза. Так, один из изомеров, *PPAR γ* 2, влияет на адипогенез, повышает чувствительность тканей к инсулину, участвует в метаболизме глюкозы и липидов, играет роль в развитии артериальной гипертензии, в связи с чем активно изучается в контексте факторов, участвующих в развитии метаболического синдрома (МС). Одной из распространенных мутаций гена *PPAR γ* 2 является однонуклеотидная замена цитозина на гуанин в 12-м кодоне (экзоне B) (rs1801282), в результате чего происходит замена пролина на аланин (*Pro12Ala*) в белке *PPAR γ* 2 [9].

В исследованиях показаны существенные различия в распространен-

ности аллеля Ala среди представителей разных этнических групп. По данным разных авторов, частота носительства аллеля Ala гена *PPAR γ* 2 среди азиатских и африканских популяций достаточно низка и составляет 1-5%, в то время как среди европейских популяций – достигает 20% [3, 4, 6, 9, 10, 11, 14-17, 20, 21]. Данные об ассоциации полиморфных маркеров Pro12Ala гена *PPAR γ* 2 с развитием МС, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) противоречивы. Так, по данным нескольких метаанализов, наличие аллеля Ala снижает риск развития СД 2 типа, инсулинорезистентности, аллель Pro, напротив, повышает риск развития болезни [17-19]. Похожие результаты были получены при исследовании русской популяции, носители аллеля Pro и генотипа Pro/Pro имели более высокий риск развития МС [2]. Но вместе с тем существуют крупные исследования, где была показана ассоциация аллеля Ala с высоким индексом массы тела, чувствительностью к инсулину, риском развития ИБС [5, 13, 22]. Ruei Zhang и соавт. в результате проведения метаанализа с включением 10 крупных исследований не обнаружили связи с МС, но подтвердили ассоциацию аллеля Ala с массой тела, абдоминальным ожирением и гиперхолестеринемией [7]. Таким образом, роль *PPAR γ* 2 в развитии заболеваний, связанных

с метаболическими нарушениями, до сих пор неоднозначна.

Целью исследования был поиск ассоциации полиморфных маркеров pro12Ala гена *PPAR γ* 2 с метаболическим синдромом и его компонентами у коренных жителей Якутии.

Материалы и методы исследования. Исследованы 228 образцов ДНК представителей якутской национальности, постоянно проживающих в с. Бердигестях Горного улуса Якутии. Средний возраст участников составил 44±17 лет. Исследовательский проект был одобрен локальным комитетом по биоэтике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (выписка из протокола №39 от 26 июня 2014 г.). Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для верификации метаболического синдрома использовали критерии Международной федерации диабета (IDF, 2005 г.) [12]. Все участники были обследованы по единой программе, включавшей: антропометрическое обследование по стандартной методике, анализ композиционного состава тела на биоимпедансном анализаторе «Tanita» (Япония) SSC 330, двукратное измерение артериального давления (АД), забор венозной крови натощак. Содержание глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) было определено на экспресс-анализаторе.

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова: **АММОСОВА Елена Петровна** – к.м.н., в.н.с. НИЦ, доцент, ammosovael@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7973-6103, **ФЕДОРОВ Афанасий Иванович** – к.б.н., с.н.с., fedorow@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7973-6103, **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** – к.м.н., в.н.с., prn.inst@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1395-8256; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, с.н.с. ЯНЦ КМП, biomedyk@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608; **БАЛТАХИНОВА Марина Егоровна** – врач терапевт медицинской клиники «Аврора», г. Якутск, bmeq@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-0986-7754.

затопе Cardiochek PA, USA. К лицам с метаболическими нарушениями были отнесены также лица, получающие специфическое медикаментозное лечение по поводу этих состояний. Множественные метаболические факторы риска устанавливали при наличии 2 и более из 4 факторов риска: повышенное артериальное давление, гипоальфахолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипергликемия. Для диагностики ожирения использовали следующие критерии: индекс массы тела (≥ 30 кг/м²); отношение окружности талии к росту (ОТ/рост $\geq 0,5$); величина окружности талии по критериям IDF (IDF1) для европейских популяций (более 80 см у женщин и 94 см у мужчин) [12]. Метаболический синдром был диагностирован у 36 лиц, что составило 16,4% от общего числа обследованных. Среди женщин МС встречался значительно чаще, чем у мужчин – 20,7 и 7,2% соответственно (точный критерий Фишера, $p=0,017$).

Для SNP генотипирования использовали TaqMan пробы специфичные участкам, содержащим интересующие SNP. Пробы и праймеры были разработаны при помощи программы Beacon Designer 8 от PREMIER Biosoft. В качестве репортеров были использованы красители FAM и R6G, а в качестве тушителя – BHQ-1. Полимеразную цепную реакцию в реальном времени проводили в системе CFX96 производства Bio-Rad. Объем реакционной смеси составлял 25 мкл. Каждую реакцию проводили в трех повторениях. Условия реакции: этап активации проводили при 95°C в течение 3 мин, ход одного цикла состоял из трёх температурно-временных отрезков – 95°C (30 с), 54°C (20 с) и 72°C (20 с). Общее количество циклов составило 40.

Проверка соответствия распределения генотипов закону равновесного состояния Харди-Вайнберга проводилась с использованием онлайн-калькулятора на сайте <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/> [8]. Статистический анализ данных был проведен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. При сравнении групп в зависимости от типа данных использовали критерии Манна-Уитни и Пирсона χ^2 . Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. Распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена *PPAR γ 2* (rs1801282) в группе лиц якутской национальности представлено в табл. 1. Распределение генотипов

в подгруппах согласуется с законом равновесного состояния Харди-Вайнберга.

В изученной группе достаточно часто наблюдалось носительство аллеля Ala (21,8%). Из них в 61 случае был установлен генотип Pro/Ala, в 2 случаях – Ala/Ala.

Такое распределение в целом является не очень характерным для азиатских популяций. Более близкие данные по распространенности аллеля Ala среди азиатских популяций были получены в популяциях уйгуров (11%) и казахов (9%) (табл. 2) [10].

Учитывая ограниченное количество случаев носительства генотипа Ala/Ala, для дальнейшего анализа варианты Pro/Ala ($n=61$) и Ala/Ala ($n=2$) были объединены в одну группу.

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена *PPAR γ 2* (rs1801282) в группе лиц якутской национальности*

Группа	n (%)		p	
	Аллель			
	Pro	Ala		
Мужчины	71 (79,8)	18 (20,2)	0,665	
Женщины	155 (77,5)	45 (22,5)		
Оба пола	226 (78,2)	63 (21,8)		
20-39 лет	91 (76,5)	28 (23,5)	0,783	
40-59 лет	92 (78,6)	25 (21,4)		
60 лет и старше	43 (81,1)	10 (18,9)		
Генотип				
	Pro/Pro	Pro/Ala	Ala/Ala	
Мужчины	54 (75)	17 (23,6)	1 (1,4)	0,669
Женщины	111 (71,2)	44 (28,2)	1 (0,6)	
Оба пола	165 (72,4)	61 (26,8)	2 (0,9)	
20-39 лет	83 (69,2)	28 (30,8)	0 (0)	0,505
40-59 лет	68 (73,1)	24 (25,8)	1 (1,1)	
60 лет и старше	34 (77,3)	9 (20,5)	1 (2,3)	

* Распределение генотипов во всех группах согласуется с законом равновесного состояния Харди-Вайнберга; p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп с использованием критерия Пирсона χ^2 .

Таблица 2

Частота аллеля Ala гена *PPAR γ 2* (rs1801282) в разных популяциях

Авторы, год издания	Страна	Раса/ Этническая группа	n	Пол	Частота аллеля Ala (95% ДИ)
Memisoglu et al., 2003	США	Европейцы	2142	Женщины	0,13 (0,11; 0,14)
Evans et al., 2001	Германия	- «-	568	Оба пола	0,14 (0,11; 0,17)
Frederiksen et al, 2002	Дания	-«-	1951	-«-	0,14 (0,13; 0,16)
Deeb et al., 1998	Финляндия	-«-	1306	-«-	0,15 (0,13; 0,16)
Hara et al., 2000	Япония	Японцы	541	-«-	0,04 (0,02; 0,06)
Lei et al., 2000	Тайвань	Азиаты	310	-«-	0,04 (0,02; 0,06)
Lin-Lin Li et al., 2008	Китай	Хань	102	-«-	0,05
		Казахи	80		0,09
		Уйгуры	111		0,11-
E. Shyong Tai et al., 2017	Китай	Китайцы	2730	-«-	0,037 (0,032; 0,042)
		Малайцы	740		0,032 (0,023; 0,040)
		Индусы	568		0,119 (0,100; 0,139)
Данные настоящего исследования, 2017	Россия	Якуты	228	-«-	0,218 (0,170; 0,263)

При сравнении подгрупп, сформированных по носительству отдельных аллелей и генотипов, не установлено статистически значимых различий в средних уровнях метаболических показателей (табл.3). Близкие к критическому значения p (уровня значимости) были получены только для содержания глюкозы натощак.

гена *PPAR γ 2* (rs 1801282) с метаболическими показателями и частотой метаболических нарушений среди коренного населения Якутии.

Заключение. Сведения о связи полиморфных маркеров гена *PPAR γ 2* (rs 1801282) с развитием метаболических нарушений крайне противоречивы. Существует гипотеза, что эволюци-

подвержены риску заболеваний, связанных с нарушением углеводного и липидного обмена [5, 13, 22]. Учитывая противоречивые результаты многочисленных крупных исследований о характере связи полиморфных маркеров гена *PPAR γ 2* (rs 1801282) с метаболическими нарушениями и заболеваниями, ученые предполагают, что влияние данной мутации на организм человека имеет достаточно сложный механизм и зависит от многих факторов: этнической принадлежности, физической активности, климата и других факторов внешней среды [7, 9]. В настоящем исследовании не установлено ассоциативной связи между полиморфными маркерами гена *PPAR γ 2* (rs 1801282) и метаболическими показателями и факторами риска. Обращает на себя внимание высокая, не характерная для азиатских популяций, частота носительства аллеля Ala в группе лиц якутской национальности. В ранних исследованиях совместно с зарубежными коллегами в данной этнической группе были выявлены следующие особенности метаболизма: повышенная скорость обмена веществ, особенности соотношения липидных фракций крови, адаптивная сезонная динамика гормонов щитовидной железы, что свидетельствует в пользу гипотезы о наличии так называемого «северного» типа метаболизма [1, 15, 16]. Возможно, высокая частота распространённости аллеля Ala среди якутской популяции является отражением адаптивного отбора. В связи с этим дальнейшее изучение генов, связанных с северным типом метаболизма у коренных жителей Якутии, представляет серьёзный научный интерес.

Исследование проведено в рамках базовой части государственного задания Министрства образования и науки РФ по теме «Широкогеномные исследования генофонда коренного населения арктического побережья Якутии» (номер государственной регистрации FSRG-2020-0017).

Таблица 3

Антропометрические и метаболические характеристики респондентов в зависимости от аллельного варианта и генотипов полиморфных маркеров гена *PPAR γ 2* (rs 1801282)

Показатель	Генотип	Me (Q1;Q3)	p	Аллель	Me (Q1;Q3)	p
САД, мм рт. ст.	Pro/Pro	115,6 (108,3; 130)	0,604	Pro	116(107,3; 130)	0,662
	Pro/Ala и Ala/Ala	117,6 (105; 140)		Ala	117,6 (105; 140)	
ДАД, мм рт. ст.	Pro/Pro	76,3 (70; 82,5)	0,396	Pro	76,6(70; 85)	0,493
	Pro/Ala и Ala/Ala	77,3 (69; 90)		Ala	77,3 (69; 90)	
ОХС, ммоль/л	Pro/Pro	4,4 (3,5; 5,4)	0,550	Pro	4,3(3,5; 5,2)	0,672
	Pro/Ala и Ala/Ala	4,3 (3,5; 5,5)		Ala	4,3 (3,5; 5,0)	
ХС ЛПВП, ммоль/л	Pro/Pro	1,7 (1,4; 2,2)	0,998	Pro	1,7(1,4; 2,2)	0,942
	Pro/Ala и Ala/Ala	1,6 (1,4; 2,1)		Ala	1,6 (1,4; 2,1)	
Триглицериды, ммоль/л	Pro/Pro	0,9 (0,7; 1,0)	0,713	Pro	0,88(0,76; 1,0)	0,814
	Pro/Ala и Ala/Ala	0,8 (0,7; 1,0)		Ala	0,85 (0,73; 1,0)	
ХС ЛПНП, ммоль/л	Pro/Pro	2,3 (1,6; 3,8)	0,745	Pro	2,3(1,6; 3,8)	0,832
	Pro/Ala и Ala/Ala	2,3 (1,7; 3,5)		Ala	2,3 (1,7; 3,5)	
Глюкоза натощак, ммоль/л	Pro/Pro	4,9 (4,5; 5,5)	0,056	Pro	5,0(4,5; 5,5)	0,123
	Pro/Ala и Ala/Ala	5,1 (4,8; 5,5)		Ala	5,1 (4,8; 5,5)	
Масса тела, кг	Pro/Pro	59,7 (52,1; 70,7)	0,442	Pro	59,8 (52,5; 70,8)	0,524
	Pro/Ala и Ala/Ala	61,8 (53,6; 72,1)		Ala	61,8 (53,6; 72,1)	
Индекс массы тела, кг/м ²	Pro/Pro	23,3 (20,8; 27,3)	0,279	Pro	23,5 (20,9; 27,5)	0,373
	Pro/Ala и Ala/Ala	24 (21,8; 29,3)		Ala	24 (21,8; 29,3)	
Окружность талии, см	Pro/Pro	85,7 (77,7; 96)	0,490	Pro	85,9 (77,6; 96,2)	0,542
	Pro/Ala и Ala/Ala	88,2 (77,3; 96,5)		Ala	88,2 (77,3; 96,5)	
Окружность талии / Рост (см)	Pro/Pro	0,53 (0,48; 0,62)	0,645	Pro	0,56 (0,47; 0,61)	0,663
	Pro/Ala и Ala/Ala	0,56 (0,47; 0,61)		Ala	0,54 (0,48; 0,62)	

Примечание. p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп с использованием критерия Манна-Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала в формате Me (Q1; Q3).

Дальнейший анализ частоты метаболических факторов риска в зависимости от носительства аллелей и генотипов также не показал статистически значимых ассоциаций полиморфных маркеров гена *PPAR γ 2* (rs 1801282) с метаболическими нарушениями в группе коренного населения Якутии (табл.4).

Таким образом, по результатам исследования не выявлено ассоциативной связи полиморфных маркеров

онно аллель Pro играл в организме человека ключевую роль в процессах эффективной утилизации пищи и сохранении энергетического баланса в условиях голода. В современных условиях несбалансированного питания и гиподинамии аллель Pro играет отрицательную роль, повышая риск развития заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями [17- 19]. В то же время, по мнению других исследователей, носители Ala аллеля больше

Литература

- Климова Т.М. Метаболические факторы риска хронических неинфекционных заболеваний у коренного сельского населения Якутии / Т.М. Климова, В.И. Федорова, М.Е. Балтахинова // Экология человека. – 2013. - №2. – С.3-7.
- Klimova T.M. Metabolic risk factors chronic non-communicable diseases among indigenous rural population of Yakutia / T.M. Klimova, V.I. Fedorova, M.E. Baltakhinova // Human Ecology (Russian Federation). – 2013. – 2. - P. 3-7.
- Мкртумян А.М. Молекулярно-генетические особенности, характер метаболизма глюкозы и функция эндотелия у больных ме-

Таблица 4

Частота метаболического синдрома и его компонентов в зависимости от аллельного варианта и генотипов полиморфных маркеров гена *PPAR γ* 2 (rs 1801282)

Генотип	Компонент МС, n (%)		χ^2 , p	Аллель	Компонент МС, n (%)		χ^2 , p
	Есть	Нет			Есть	Нет	
Повышенное артериальное давление							
Pro/Pro	58 (35,2)	107 (64,8)	$\chi^2=2,887$ p=0,089	Pro	85 (37,9)	139 (62,1)	$\chi^2=1,839$ p=0,175
Pro/Ala и Ala/Ala	29 (46,5)	32 (52,5)		Ala	29 (47,5)	32 (52,5)	
Гипоальфахолестеринемия							
Pro/Pro	13 (8)	150 (92)	$\chi^2=0,141$ p=0,707	Pro	19 (8,5)	205 (91,5)	$\chi^2=0,067$ p=0,796
Pro/Ala и Ala/Ala	6 (9,5)	57 (90,5)		Ala	6 (9,5)	57 (90,5)	
Гипертриглицеридемия							
Pro/Pro	12 (7,4)	151 (92,6)	$\chi^2=0,071$ p=0,790	Pro	16 (7,1)	208 (92,9)	$\chi^2=0,048$ p=0,827
Pro/Ala и Ala/Ala	4 (6,3)	59 (93,7)		Ala	4 (6,3)	59 (93,7)	
Гипергликемия натощак							
Pro/Pro	38 (23,5)	124 (76,5)	$\chi^2=0,071$ p=0,790	Pro	50 (22,5)	172 (77,5)	$\chi^2=0,000$ p=0,992
Pro/Ala и Ala/Ala	14 (22,6)	48 (77,4)		Ala	14 (22,6)	48 (77,4)	
Ожирение							
Pro/Pro	31 (19,5)	128 (80,5)	$\chi^2=0,597$ p=0,440	Pro	45 (20,5)	174 (79,5)	$\chi^2=0,382$ p=0,536
Pro/Ala и Ala/Ala	15 (24,2)	47 (75,8)		Ala	15 (24,2)	47 (75,8)	
Центральное ожирение IDF ₁							
Pro/Pro	86 (54,8)	71 (45,2)	$\chi^2=0,931$ p=0,335	Pro	123 (56,4)	95 (43,6)	$\chi^2=0,602$ p=0,438
Pro/Ala и Ala/Ala	39 (61,9)	24 (38,1)		Ala	39 (61,9)	24 (38,1)	
Центральное ожирение IDF ₂							
Pro/Pro	90 (57,3)	67 (42,7)	$\chi^2=0,707$ p=0,400	Pro	128 (58,7)	90 (41,3)	$\chi^2=0,464$ p=0,496
Pro/Ala и Ala/Ala	40 (63,5)	23 (36,5)		Ala	40 (63,5)	23 (36,5)	
Множественные метаболические факторы							
Pro/Pro	29 (17,6)	136 (82,4)	$\chi^2=0,707$ p=0,400	Pro	40 (17,7)	186 (82,3)	$\chi^2=0,284$ p=0,594
Pro/Ala и Ala/Ala	13 (20,6)	50 (79,4)		Ala	13 (20,6)	50 (79,4)	
Метаболический синдром							
Pro/Pro	28 (17,3)	134 (82,7)	$\chi^2=0,172$ p=0,679	Pro	38 (17,2)	183 (82,8)	$\chi^2=0,201$ p=0,654
Pro/Ala и Ala/Ala	12 (19,7)	49 (80,3)		Ala	12 (19,7)	49 (80,3)	

Примечание. χ^2 – критерий Хи-квадрат Пирсона, p – уровень значимости.

таболическим синдромом русской популяции / А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина // Сахарный диабет. -2008. – №4. - С. 26-30.

Mkrtyan A.M. Molecular genetic features, the features of glucose metabolism and endothelial function in patients with metabolic syndrome of the Russian population / A.M. Mkrtyan, E.V. Biryukova, N.V. Markina // Diabetes mellitus. – 2008. - №4. – P. 26-30.

3. A Pro12Ala substitution in PPARG2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity / S.S. Deeb [et al.] // Nat. Genet. – 1998. – 20. – P. 284–7. DOI: 10.1038/3099.

4. Association between polymorphisms in candidate genes and morbid obesity / D. Evans [et al.] // Int. J. Obes. – 2001. – 25. – S19–S21. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801690.

5. Association of Pro12Ala polymorphism in

peroxisome proliferator-activated receptor γ with pre-diabetic phenotypes / Tonjes Anke [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – 29. – P.2489–2497.

6. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPARG gene in the Danish MONICA cohort homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome / L. Frederiksen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – 87. – P. 3989–92. DOI: 10.1210/jcem.87.8.8732.

7. Effects of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene on metabolic syndrome risk: a meta-analysis / R. Zhang [et al.] // Gene. – 2014. – Feb. 1; 535 (1). – P.79-87. doi: 10.1016/j.gene.2013.07.087.

8. Equilibrium Hardy-Weinberg [Online]. [cited 2017 June 15]. Available from: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.

9. Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE

Revie / Valentina Paracchini [et al.] // American Journal of epidemiology. – 2005. – 2 (162). – P. 101-114. DOI: 10.1093/aje/kwi174.

10. Genetic polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-g2 pro12ala on ethnic susceptibility to diabetes in Uyghur, Kazak and Han subjects // Lin-Lin Li [et al.] // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2008. – 35. – P.187–191. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04796.x.

11. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor G gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass / A. Memisoglu [et al.] // Hum Mol Genet. – 2003. – 12. – P. 2923–9. DOI: 10.2337/diacare.26.10.2915.

12. International Diabetes Federation: IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online]. 2006. URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (accessed 15 August 2012).

13. Obesity and Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Gene in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / Anahita Mansoori [et al.] // Annals Nutrition and Metabolism. – 2015. – 67. – P.104–118. DOI: 10.1159/000439285.

14. Peroxisome proliferator activated receptor G 2 Pro12Ala gene variant is strongly associated with larger body mass in the Taiwanese / Lei HH [et al.] // Metabolism. – 2000. – 49. – P.1267–70. DOI: 10.1053/meta.2000.9517.

15. Seasonal and socioeconomic influences on thyroid function among the Yakut (Sakha) of Eastern Siberia / S.B. Levy [et al.] // American Journal of Human Biology. – 2013. – 25(6). – P. 814-820. DOI: 10.1002/ajhb.22457.

16. Seasonal variation in basal metabolic rates among the yakut (Sakha) of Northeastern Siberia / W.R. Leonard [et al.] // American Journal of Human Biology. – 2014. – 26(4). – P. 437-445. DOI: 10.1002/ajhb.22524.

17. Studies of the Pro12Ala Polymorphism of the PPARG-gene in the Danish MONICA Cohort: Homozygosity of the Ala Allele Confers a Decreased Risk of the Insulin Resistance Syndrome / Laura Frederiksen [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism – 2002. – 87(8) – P. 3989–3992.

18. The Association Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-g2 (PPARG2) Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis / Hebe N. Gouda [et al.] // American Journal of Epidemiology – 2010. – 6 (171) – P.645-655. DOI: 10.1093/aje/kwp450.

19. The common PPARG gamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes / Altschuler D [et al.] // Nature Genetics. – 2000. – Sep; 26(1). – P. 76-80. DOI: 10.1038/79216.

20. The Pro12Ala polymorphism in PPARG G2 may confer resistance to type 2 diabetes / Hara K [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2000. – 271. – P. 212–16. doi.org/10.1006/bbrc.2000.2605.

21. The Hind III polymorphism in the lipoprotein lipase gene predicts type 2 diabetes risk among Chinese adults / Yue Qi [et al.] // Clinica Chimica Acta. -2011. – №13-14 (412).-P. 1229-1233.

22. The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene (PPARG2) is associated with increased risk of coronary artery disease: a meta-analysis / Zhijun Wu [et al.] // PLoS ONE -7 (12): e53105. doi:10.1371/journal.pone.0053105.

С.А. Галкин, О.В. Рощина, А.Г. Пешковская

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА НА ОБЪЕМ РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ И ФУНКЦИ- ОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МОЗГА У АЛКОГОЛЬЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.29

УДК 616.89-008

Изучались изменения активности коры головного мозга во время выполнения задачи на рабочую память у алкоголезависимых пациентов с коморбидным депрессивным расстройством и без него.

Выявлены более низкие значения объема рабочей памяти у алкоголезависимых пациентов с коморбидным депрессивным расстройством по сравнению с пациентами, страдающими только алкогольной зависимостью, что сопровождается различиями в активации коры мозга. У пациентов с коморбидностью алкогольной зависимости и депрессивного расстройства в процессе выполнения задачи на рабочую память происходит изменение только бета-активности в задних отделах коры.

Ключевые слова: депрессия, алкогольная зависимость, рабочая память, электроэнцефалография.

Changes in the activity of the cerebral cortex during the task on working memory in alcohol-dependent patients with and without comorbid depressive disorder were under study.

Lower values of working memory volume were found in alcohol-dependent patients with comorbid depressive disorder compared to patients suffering only from alcohol dependence, which is accompanied by differences in the activation of the cortex. In patients with comorbidity of alcohol dependence and depressive disorder, only beta activity in the posterior cortex changes during the task on working memory.

Keywords: depression, alcohol dependence, working memory, electroencephalography.

Введение. Воздействие хронического употребления алкоголя на головной мозг долгое время остается предметом повышенного интереса. Неспособность контролировать употребление алкоголя, повторное рецидивирование и продолжение употребления алкоголя, несмотря на негативные физические, психологические и социальные последствия, являются не только диагностическими критериями расстройства, но также могут свидетельствовать о нарушенной способности делать рациональные решения [5]. Это частично объясняется тем, что у пациентов с алкогольной зависимостью наблюдаются нарушения в широком диапазоне когнитивных доменов [6].

Предыдущие исследования сообщали о дефиците рабочей памяти у пациентов с алкогольной зависимостью [12, 14]. Рабочая память является одной из высших психических функций, которая осуществляет временное хранение и управление информацией, а также влияет на другие когнитивные функции, такие как ингибиторный контроль и целенаправленное поведение

[2]. Как показали исследования нейровизуализации, префронтальная и теменная кора участвуют в функционировании рабочей памяти. Например, при выполнении задачи на рабочую память наблюдается повышение активности в дорсолатеральной префронтальной коре, задней теменной коре и мозжечке у здоровой группы контроля [17].

Одним из факторов, способствующих развитию когнитивных нарушений при алкогольной зависимости, является депрессия [9]. Известно, что депрессивные расстройства достаточно часто наблюдаются у пациентов с алкогольной зависимостью. Как показали многие исследования, 15-28% всех алкоголезависимых пациентов имеют коморбидные расстройства настроения [4]. Тем не менее потенциальные кумулятивные эффекты алкоголизма и депрессии на когнитивном уровне до сих пор подробно не изучались. Многие исследования показали, что возникновение депрессии связано с уменьшением числа нейронов в гиппокампе [18]. Эта область мозга важна для нормального обучения и памяти [10]. Таким образом, предполагается, что наличие коморбидного депрессивного расстройства у алкоголезависимых пациентов в значительной степени ухудшает функционирование рабочей памяти, что, несомненно, оказывает влияние как на течение, так и на ремиссию алкогольной зависимости.

Большинство предыдущих исследо-

ваний было сосредоточено на выявлении структурных аномалий в головном мозге у пациентов с различными психическими расстройствами, в том числе при алкогольной зависимости и депрессии. Однако нейроанатомические изменения в полной мере не могут объяснить нарушения различных когнитивных функций. В настоящее время методы количественной электроэнцефалографии (кЭЭГ) все чаще используются для оценки нейрофизиологических изменений при психических расстройствах. Технические особенности данной методики позволяют с высоким временным разрешением выявить паттерны кортикальной активации, как в покое, так и во время выполнения различных заданий. Как известно, кора головного мозга играет ключевую роль в сложных когнитивных функциях, таких как память, внимание, мышление и т.д. [15]. Поскольку диагностические критерии для алкогольной зависимости и депрессии включают когнитивный дефицит, все больше исследователей стремится выявить природу этого дефицита и исследовать структуры мозга, вовлеченные в эти расстройства.

Цель исследования – изучить изменения активности коры головного мозга во время выполнения задачи на рабочую память у алкоголезависимых пациентов с коморбидным депрессивным расстройством и без него.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось с со-

блюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку данных, которое было одобрено локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья ТНИМЦ (протокол №114).

На базе 4-го отделения (отделение аддитивных состояний) клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ обследовано 97 пациентов до начала лечения: 67 чел. с установленным диагнозом алкогольная зависимость (F10.2 по МКБ-10) и 30 – с наличием коморбидности алкогольной зависимости и аффективного расстройства: дистимии (F34.1 – 43,4%), биполярного аффективного расстройства (F31.3 – 30%), депрессивного эпизода (F32.0-1 – 13,3%) или рекуррентного депрессивного эпизода (F33.0-1 – 13,3%) (табл. 1).

стве референта использовались объединенные электроды на мочках ушей (A1 и A2), заземляющий – в отведении Fpz. Сопротивление электродов не превышало 10 кОм. Параметры ФВЧ и ФНЧ составляли соответственно 0,5 Гц и 30 Гц, частота квантования 250 Гц. ЭЭГ регистрировалась (фоновая запись) при открытых глазах в течение не менее 2 мин, а также при выполнении испытуемыми когнитивного теста. Коррекция артефактов проводилась путем обнуления независимых компонент ЭЭГ. Дополнительно с помощью автоматической процедуры из дальнейшего анализа исключались эпохи, в которых наблюдались чрезмерно большие потенциалы (более 100 мкВ), высокоамплитудные медленные колебания в диапазоне от 0,53 до 1 Гц (амплитуда более 50 мкВ) или высокоамплитудные колебания в диапазоне от 20 до 30 Гц (амплитуда более 35 мкВ). Сигналы обрабатывались с помощью

нается с последовательности из двух кубиков, при правильном ответе длина последовательности увеличивается. Проба прекращается в случае двух подряд ошибочных воспроизведений последовательности.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statistica 10. Данные представлены в виде Median [Q1; Q3]. Проверка согласия с нормальным законом распределения проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Полученные данные не подчинялись нормальному закону распределения. Использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками (пациенты с алкогольной зависимостью против пациенты с коморбидностью) и W-критерий Вилкоксона для оценки различий между зависимыми выборками (фон против тест). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 1

Половозрастные характеристики исследуемой выборки

Группа	Пол				Возраст, лет Me [Q1; Q3]
	мужчины		женщины		
	%	абс.	%	абс.	
Пациенты с алкогольной зависимостью (n=67)	73,1	49	26,9	18	45 [37; 50]
Пациенты с коморбидностью (n=30)	63,3	19	36,7	11	46 [39; 49]

Исходя из литературных данных о различных профилях электрофизиологических показателей у правшей и левшей, в группу участников исследования отбирались правши по опроснику латеральных признаков. Диагностическая оценка и клиническая квалификация расстройств осуществлены с применением диагностических критериев МКБ-10 и набором стандартизированных психометрических инструментов. Критерии включения: установленный диагноз алкогольной зависимости и/или коморбидности алкогольной зависимости и аффективного расстройства по МКБ-10, возраст 20-55 лет, добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие хронических соматических заболеваний в стадии обострения, выраженных органических нарушений головного мозга, черепно-мозговых травм любой степени тяжести, умственная отсталость, эпилепсия, беременность, отказ от исследования.

ЭЭГ регистрировали с помощью компьютерного электроэнцефалографа «Неврополиграф». Электроды располагались в соответствии с международной системой 10-20 (рис. 1). В каче-

быстрого преобразования Фурье, анализировались значения абсолютной спектральной мощности (мкВ²) θ – (4-7 Гц), α – (8-13 Гц) и β – (14-30 Гц) ритмов. Длительность анализируемого участка ЭЭГ равнялась длительности всей эпохи (пробы).

Оценка уровня рабочей памяти осуществлялась с помощью теста Corsi (Corsi Block-Tapping). На экране компьютера появляются 9 кубиков, которые по очереди загораются желтым цветом. Задача участника исследования – запомнить и воспроизвести эту последовательность. Проба начи-

Результаты и обсуждение. Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов представлена в табл. 2.

Анализ данных показал статистически значимо более высокие значения по шкале CGI-s ($p=0,00063$) и HDRS ($p=0,00041$) у пациентов с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства по сравнению с пациентами, страдающими только алкогольной зависимостью.

Анализ результатов теста Corsi показал статистически значимо более низкие значения объема рабочей памяти у алкогользависимых пациентов с коморбидным депрессивным расстройством по сравнению с пациентами, страдающими только алкогольной зависимостью (4 [4; 5] против 5 [4; 6], $p = 0,028$). Динамика изменений биологической активности головного мозга в исследуемых группах пациентов представлена на рис. 2.

Статистический анализ данных ЭЭГ выявил статистически значимое снижение спектральной мощности альфа-ритма в центральной ($p=0,0001$), теменной ($p=0,0002$) и левой височной коре ($p=0,0015$) во время выполнения задачи на рабочую память у пациентов, страдающих только алкогольной зависимостью. У алкогользависимых пациентов с коморбидным депрессивным расстройством статистически значимых изменений альфа-ритма не обнаружено ($p>0,05$).

При анализе изменений спектральной мощности бета-ритма было обнаружено статистически значимое

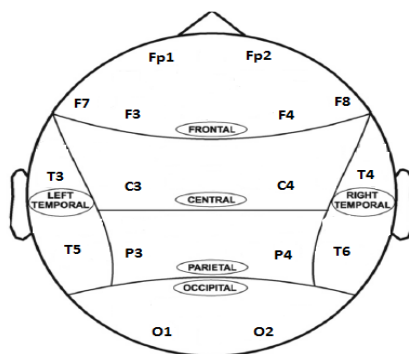


Рис.1. Схема ЭЭГ отведений

Таблица 2

Клинические особенности исследуемой выборки

Давность	Пациенты с алкогольной зависимостью	Пациенты с коморбидностью	Уровень значимости p
Алкогольной зависимости (лет)	15 [6; 22]	13 [5; 20]	0,131
Депрессивного расстройства (лет)	-	5 [2; 10]	-
AUDIT	28 [22; 34]	26 [20; 29]	0,097
CGI-s	4 [4; 5]	5 [5; 6]	0,00063*
HDRS	3 [2; 5]	12 [10; 15]	0,00041*

Примечание. p - уровень статистической значимости при сравнении групп с использованием U - критерия Манна - Уитни.

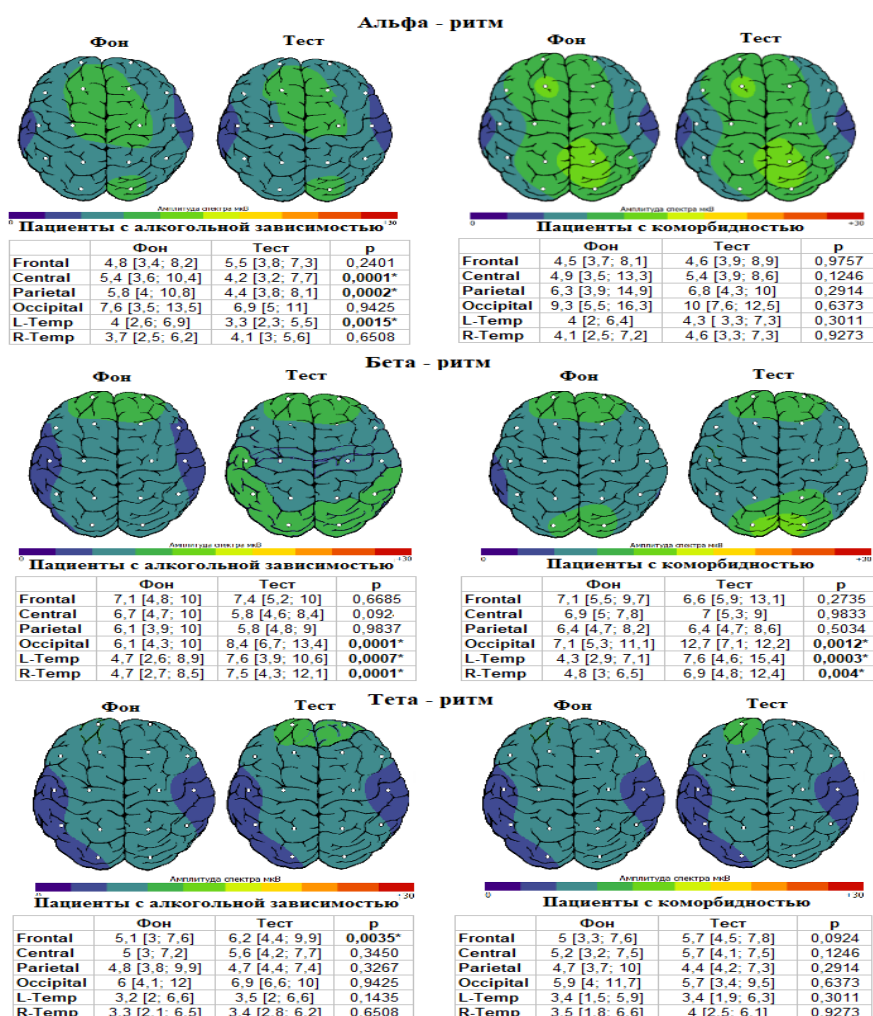


Рис. 2. Спектральная мощность ЭЭГ - ритмов. p - уровень статистической значимости при сравнении групп с использованием W - критерия Вилкоксона

увеличение бета-активности при выполнении задачи на рабочую память в затылочной ($p=0,0001$ и $p=0,0012$), правой ($p=0,0001$ и $p=0,0003$) и левой ($p=0,0007$ и $p=0,004$) височной коре у пациентов с алкогольной зависимостью и пациентов с коморбидностью алкоголизма и депрессии.

Статистически значимые изменения спектральной мощности тета-ритма во время выполнения когнитивного теста обнаружены только в группе пациентов с алкогольной зависимостью. Анализ данных выявил статистически значимое увеличение тета-мощности в задаче на рабочую память во фронталь-

ной коре головного мозга ($p=0,0035$) у алкогользависимых пациентов.

Таким образом, в нашем исследовании было оценено влияние коморбидного депрессивного расстройства у пациентов с алкогольной зависимостью на уровень рабочей памяти и мозговую активность во время выполнения когнитивной задачи.

Как показывают многие исследования, лица с алкогольной зависимостью проявляют дефицит рабочей памяти, при этом снижение объема рабочей памяти наблюдалось даже во время длительной ремиссии [7]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях на пациентах с депрессивными расстройствами [3, 13]. Ряд авторов обнаружил нарушения многих когнитивных функций, в том числе внимания, скорости обработки информации, памяти и исполнительных функций при наличии сопутствующего аффективного расстройства у алкогользависимых пациентов [9]. Однако некоторые исследователи указывают, что наличие депрессивных симптомов у алкогользависимых лиц не оказывало существенного влияния на когнитивные функции, в том числе и на рабочую память [11]. Наши же данные показали более низкие значения объема рабочей памяти у алкогользависимых пациентов с сопутствующим депрессивным расстройством по сравнению с пациентами, страдающими только алкогольной зависимостью. В настоящее время понимание нейронных основ функционирования рабочей памяти остается актуальной задачей. Ряд исследователей обнаружили ухудшение показателей рабочей памяти у людей с повреждением префронтальной коры головного мозга [20]. Более ранние исследования показали, что нейроны задней части теменной коры также обеспечивают функции рабочей памяти [22]. Немаловажным является баланс нейромедиаторов в функционировании головного мозга [1]. Было показано, что дефицит дофамина и норадреналина значительно снижает активность префронтальной коры и, как следствие, приводит к снижению объема рабочей памяти [23].

Предполагается, что активация нейронов, участвующих в функционировании рабочей памяти, осуществляется в диапазоне тета-ритма [16]. Многие авторы обнаружили увеличение мощности тета-ритма во время выполнения задачи на рабочую память [8, 16]. Нами был также получен значимый рост тета-мощности во фронтальной коре во время задачи на рабочую па-

мять, однако эти изменения наблюдались только в группе алкоголезависимых пациентов без сопутствующей депрессивной симптоматики. Мы предполагаем, что отсутствие значимых изменений тета-активности во время выполнения теста у пациентов с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессии может быть следствием нарушения функционирования нейронов, обеспечивающих функции рабочей памяти. Вместе с тем в группе алкоголезависимых пациентов с депрессивными расстройствами мы обнаружили отсутствие изменений спектральной мощности альфа-ритма, что указывает на снижение степени корковой активации на когнитивный стимул. Изменения высокочастотной активности (бета-ритма) в обеих группах пациентов во время выполнения задачи на рабочую память сопровождаются повышением бета-мощности в задних отделах коры головного мозга. Многие исследователи связывают деятельность задних отделов коры головного мозга с некоторыми исполнительными функциями, включающими не только рабочую память, но и внимание [19]. Также было установлено, что функция хранения информации обеспечивается в задних областях головного мозга, а извлечение - в префронтальной коре [19, 21]. Таким образом, можно предположить, что наличие депрессивных симптомов у алкоголезависимых пациентов приводит к нарушению активности в префронтальной коре (отсутствие изменений тета-ритма в ответ на активацию рабочей памяти) при сохранении функционирования задних отделов коры мозга. В свою очередь это может влиять на объем рабочей памяти в виде нарушения извлечения информации при сохранении способности запоминать и хранить данные.

Заключение. Таким образом, наше исследование расширяет имеющиеся данные о влиянии депрессивного расстройства на когнитивные функции у лиц с алкогольной зависимостью. Наличие коморбидности депрессии и алкогольной зависимости приводит к более грубым нарушениям функции рабочей памяти, что сопровождается нейрофизиологическими изменениями в коре головного мозга. Полученные результаты не претендуют на роль патогенетических маркеров, а их применение в клинической практике вряд ли в настоящее время возможно. Однако наши данные подчеркивают важность исследования когнитивных функций, в числе которых рабочая память, в пси-

хиатрии и наркологии. Кроме того, мы считаем, что необходимо проведение дальнейших исследований с целью выявления терапевтических мишеней для повышения эффективности лечения данных расстройств. Поскольку известно, что наличие депрессивных расстройств у лиц с алкогольной зависимостью значительно повышает терапевтическую резистентность к традиционным методам лечения, а также увеличивает риск рецидива. Воздействие на когнитивные функции может преодолеть терапевтическую резистентность и/или снизить риск рецидива.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Администрации Томской области и РФФИ №19-413-7

Литература

1. Аутоантитела к нейромедиаторам дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату и ГАМК при коморбидном течении депрессии и алкогольной зависимости / Л.А. Ветрилэ, Т.И. Невидимова, Т.В. Давыдова [и др.] // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 2019. - №4. - С. 5-12.
2. Autoantibodies to the neurotransmitters dopamine, noradrenaline, serotonin, glutamate and GABA in the comorbid course of depression and alcohol dependence / L.A. Vetrile, T.I. Nevidimova, T.V. Davydova [et al.] // Pathological physiology and experimental therapy. - 2019. - №4. - P. 5-12.
3. Ларионова Е.В. Частота спектрального пика альфа-активности у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, в состоянии спокойного бодрствования и при выполнении арифметического задания / Е.В. Ларионова // Журнал высшей нервной деятельности. - 2016. - №6. - С. 690 - 697.
4. Larionova E.V. Frequency of the spectral peak of alpha activity in persons who previously used cannabinoids, in a state of calm wakefulness and when performing arithmetic tasks / E.V. Larionova // Journal of higher nervous activity. - 2016. - №6. - P. 690-697.
5. Нарушения функции пространственной рабочей памяти при депрессии легкой степени тяжести и их нейрофизиологические корреляты / С.А. Галкин, А.Г. Пешковская, Г.Г. Симуткин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - №10. - С. 56 - 61.
6. Violations of the function of spatial working memory in mild depression and their neurophysiological correlates / S.A. Galkin, A.G. Peshkovskaya, G.G. Simutkin [et al.] // Journal of neurology and psychiatry S. S. Korsakov. - 2019. - №10. - P. 56-61.
7. Понизовский П.А. Депрессия у больных с алкогольной зависимостью / П.А. Понизовский, А.Г. Гофман // Там же. - 2015. - №7. - С. 146 - 150.
8. Ponzovsky P.A. Depression in patients with alcohol dependence / P.A. Ponzovsky, A.G. Hoffman // S. S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry. - 2015. - №7. - P. 146-150.
9. Роль нейроэндокринных факторов в формировании алкогольной зависимости и экологии человека в различных этнических популяциях: новые подходы терапии / Т.В. Шушпанова, А.И. Мандель, Н.А. Бокан [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2019. - №4. - С. 113 - 118.
10. The role of neuroendocrine factors in the formation of alcohol dependence and human ecology in various ethnic populations: new approaches to therapy / T.V. Shushpanova, A.I. Mandel, N.A. Bokhan [et al.] // Yakut medical journal. - 2019. - №4. - P. 113-118.
11. Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study / A. Sachdeva, M. Chandra, M. Choudhary [et al.] // Int. J. High. Risk. Behav. Addict. - 2016. - №3. - P. e27976. doi: 10.5812/ijhrba.27976.
12. Bates M.E. A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders / M.E. Bates, J.F. Buckman, T.T. Nguyen // Neuropsychol. Rev. - 2013. - №1. - P. 27 - 47. doi: 10.1007/s11065-013-9228-3
13. Berger B. Dynamic regulation of interregional cortical communication by slow brain oscillations during working memory / B. Berger, B. Griesmayr, T. Minarik // Nat. Commun. - 2019. - №1. - P. 4242. doi: 10.1038/s41467-019-12057-0
14. Bernardin F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects / F. Bernardin, A. Maheut-Bosser, F. Paille // Front. Psychiatry. - 2014. - №5. - P. 78. doi:10.3389/fpsy.2014.00078
15. Depression, hippocampal volume changes, and cognitive decline in a clinical sample of older depressed outpatients and non-depressed controls / K. Sawyer, E. Corsentino, E. N. Sachs-Ericsson, D.C. Steffens // Aging. Ment. Health. - 2012. - №6. - P. 753 - 762. doi: 10.1080/13607863.2012.678478
16. Depression and cognitive functioning in alcoholism // J. Uekermann, I. Daum, P. Schiebisch et al. // Addiction. - 2003. - №11. - P. 1521 - 1529. doi: 10.1046/j.1360-0443.2003.00526.x
17. Effects of alcohol-induced working memory decline on alcohol consumption and adverse consequences of use. Psychopharmacology (Berl) / W.V. Lechner, A.M. Day, J. Metrik [et al.] // - 2016. - №1. - P. 83 - 88. doi: 10.1007/s00213-015-4090-z
18. Emotional working memory in patients with major depressive disorder / M. Li, L. Feng, X. Liu [et al.] // Journal of International Medical Research. - 2018. - №5. - P. 1734 - 1746. doi: 10.1177/0300060518758225
19. Executive functioning in alcohol use studies: A brief review of findings and challenges in assessment / A.M. Day, C.W. Kahler, D.C. Ahern, U.S. Clark // Current Drug. Abuse Reviews. - 2015. - №8. - P. 26 - 40.
20. Funahashi S. Working Memory in the Prefrontal Cortex / S. Funahashi // Brain Sci. - 2017. - №5. - P. 49. doi: 10.3390/brainsci7050049
21. Hsieh L.T. Frontal midline theta oscillations during working memory maintenance and episodic encoding and retrieval / L.T. Hsieh, C. Ranganath // Neuroimage. - 2014. - №85. - P. 721 - 729. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.003
22. Loeb F.F. Reduced Functional Brain Activation and Connectivity During a Working Memory Task in Childhood-Onset Schizophrenia / F.F. Loeb, X. Zhou, K.J. Craddock // Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. - 2018. - №3. - P. 166 - 174. doi:10.1016/j.jaac.2017.12.009
23. Mechawar N. Neuropathology of mood disorders: do we see the stigmata of inflammation? / N. Mechawar, J. Savitz // Transl. Psychiatry. - 2016. - №6. - P. e946. doi: 10.1038/tp.2016.212
24. Neurocognitive Architecture of Working Memory / J. Eriksson, E.K. Vogel, A. Lansne [et al.] // Neuron. - 2015. - №1. - P. 33-46. doi: 10.1016/j.neuron.2015.09.020
25. Petruo V.A. On the role of the prefrontal cortex in fatigue effects on cognitive flexibility - a system neurophysiological approach / V.A.

Petruo, M. Mückschel, C. Beste // Sci. Rep. - 2018. - №8. - P. 6395. doi: 10.1038/s41598-018-24834-w

21. Preston A.R. Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory / A.R. Preston, H. Eichenbaum // Curr. Biol. - 2013. - №17. -

P. 764 - 773. doi: 10.1016/j.cub.2013.05.041

22. Rawley J.B. Neural correlates of learning and working memory in the primate posterior parietal cortex / J.B. Rawley, C. Constantinidis // Neurobiol. Learn. Mem. - 2009. - №2. - P. 129 - 138. doi: 10.1016/j.nlm.2008.12.006

23. Xing B. Norepinephrine versus dopamine and their interaction in modulating synaptic function in the prefrontal cortex / B. Xing, Y.C. Li, W.J. Gao // Brain Res. - 2016. - №1641. - P. 217 - 233. doi: 10.1016/j.brainres.2016.01.005

ОБМЕН ОПЫТОМ

Ю.И. Хабарова, З.Н. Алексеева, Т.К. Давыдова,
О.В. Татарина

АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАБИНЕТА КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ЦЕНТРА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КЛИНИКИ ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.30

УДК 616.831

В статье проведен анализ данных исследования больных, обратившихся за первичной консультацией в кабинет когнитивных расстройств Клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем в период 2018-2019 гг. Возраст пациентов варьировал от 24 до 90 лет. Для оценки структуры когнитивных нарушений проводился анализ с помощью Монреальской когнитивной шкалы (MoCA) и модифицированной ишемической шкалы Хачинского. Была установлена связь когнитивных нарушений с возрастом и уровнем образования. Выявлены и уточнены различные нейродегенеративные заболевания.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, кабинет когнитивных расстройств, нейродегенеративные заболевания, MoCa, зрительно-конструктивная сфера, отсроченное воспроизведение.

The article analyzes the data of a study of patients who applied for initial consultation at the cabinet of cognitive disorders of the Clinic of the Yakut Science Centre of Complex Medical Problems in the period 2018-2019. The age of the patients ranged from 24 to 90 years. To assess the structure of cognitive disorders, an analysis was carried out using the Montreal Cognitive Scale (MoCA) and the modified Khachinsky ischemic scale. Cognitive disorders have been correlated to age and educational level. Various neurodegenerative diseases were identified and specified.

Keywords: cognitive disorders, cabinet of cognitive disorders, neurodegenerative diseases, MoCa, visual-constructive sphere, delayed reproduction.

Введение. Распространенность когнитивных нарушений (КН), не достигающих степени деменции, в мире составляет 15–20%. Показано, что по мере старения частота встречаемости КН прогрессивно увеличивается: от 20% у людей 60–69 лет до более чем 40% — старше 85 лет [2].

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) представляют собой гетерогенную группу хронических фатальных заболеваний нервной системы, которые

характеризуются прогрессирующей гибелью нейронов мозга. Наиболее распространенными НДЗ являются болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП). В настоящее время во всем мире насчитывается более 45 млн. людей, преимущественно пожилого возраста, страдающих от различных НДЗ, что делает это важнейшей медико-социальной проблемой общества [5].

В России проблема НДЗ очень актуальна и в частности это касается тех заболеваний, которые сопровождаются когнитивными нарушениями. Согласно данным Госкомстата, в 2007 г. в России проживало около 20 млн. пожилых лиц. Исходя из половозрастной структуры нашего населения, средних показателей распространенности (около 6-7% от численности пожилого населения) и структуры деменции в большинстве европейских стран, ориентировочное число пациентов с деменцией в нашей стране составляет 1,5 млн. чел., в том числе около 1 млн. пациентов с болезнью Альцгеймера [4].

Одним из условий решения этой проблемы является раннее выявление пациентов, имеющих когнитивные расстройства, на уровне первичного звена оказания медицинской помощи, т.е. поликлиники. При этом установить диагноз нейродегенеративного заболевания с когнитивными расстройствами на обычном приеме при обращении подобных пациентов является для врача-невролога весьма трудной задачей, так как это требует длительного осмотра со сбором анамнеза заболевания, применения нейропсихологических шкал, изучения результатов нейровизуализации и других данных обследования. Таким образом, объемную первичную медицинскую помощь пациенты с КН могут получить в специализированных кабинетах когнитивных расстройств, организованных в поликлиниках.

Кабинет когнитивных расстройств Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники ЯНЦ КМП работает с 2018 г. Целями работы данного кабинета являются выявление доде-

ЯНЦ КМП: **ХАБАРОВА Юлия Ильинична** — врач невролог, зав. отд. больницы, м.н.с., september062007@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5674-4426, **АЛЕКСЕЕВА Зинаида Николаевна** — клинический психолог, м.н.с., gzinaida@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5264-3604, **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** — к.м.н., руковод. Центра нейродегенеративных заболеваний, в.н.с. - руковод. лаб., tanya.davydova.56@inbox.ru, ORCID:0000-0001-9525-1512; **ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна** — д.м.н., гл. врач Республ. больницы № 3, г. Якутск, с.н.с. ЯНЦ КМП, tov3568@mail.ru.

ментных когнитивных нарушений при нейродегенеративных, аутоиммунных и других заболеваниях у лиц старше 18 лет, коррекция при помощи медикаментозного и немедикаментозного лечения (когнитивного тренинга) в условиях данного кабинета или дальнейшая маршрутизация при наличии показаний на госпитальный этап лечения.

Цель исследования: выявить степень когнитивных нарушений и их структуру при первичных и вторичных дементирующих нейродегенеративных заболеваниях.

Материал и методы исследования. Материалом исследования явились данные медицинских амбулаторных карт 114 пациентов, обратившихся за первичной консультацией в кабинет когнитивных расстройств за период 2018-2019 гг. в возрасте от 24 до 90 лет.

Для анализа структуры когнитивных нарушений были использованы данные по отдельным доменам нейропсихологического тестирования Montreal Cognitive Assessment (MoCa): зрительно-конструктивная и исполнительная сфера, называние, внимание, речь, абстракция, отсроченное воспроизведение, ориентация; а также модифицированная ишемическая шкала Хачинского (Modified Hachinski Ischemic Scale), применяемая при сосудистых когнитивных нарушениях;

Был исследован общесоматический и неврологический статус, а также проведена нейровизуализация методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3].

Для статистической обработки результатов исследования использовался программный пакет «IBM SPSS Statistics 23». Исходя из несоответствия распределения Гаусса по нормальному критерию Колмогорова-Смирнова, были рассчитаны показатели медианы (Me), квартили (Q1, Q3), непараметрический метод сравнения - критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ рангов Спирмена. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Критерии включения в исследование: лица старше 18 лет; субъективное и объективное снижение когнитивных функций;

Критерии исключения: лица, не достигшие 18 лет; отсутствие снижения когнитивных функций; наличие физических ограничений, препятствующих заполнению нейропсихологических шкал.

Результаты и обсуждение. Перед исследованием все пациенты заполнили информированное письменное согласие на обработку персональных данных и дали письменное согласие на исследование.

Изучение медицинских карт 114 пациентов кабинета когнитивных расстройств показало, что чаще обращались женщины ($n=70$, 61,4%), чем мужчины ($n=44$, 38,6%). Средний возраст составил $65,2 \pm 13,2$ года. Средний возраст лиц, у которых не обнаружены когнитивные расстройства, был равен $59,3 \pm 15,8$ лет, а с когнитивными нарушениями – $66,5 \pm 12,3$. По результатам обследования у 82,5% обратившихся было отмечено наличие когнитивных нарушений, из них 3,5% с выявленной поздней стадией когнитивных нарушений (деменция) направлены к психиатру, а у 17,5% показатели были в пределах возрастных норм. Значение медианы по результатам выполнения теста MoCa составило 21 балл, что свидетельствует о достаточно выраженном снижении когнитивных функций и указывает на запоздалое обращение за консультативной помощью к нейропсихологу или неврологу. Аналогичную проблему и процент выявления когнитивных нарушений у порядка 90% обратившихся отмечают и в работе подобных кабинетов когнитивных расстройств, освещенных в литературе [7,8].

По этническому составу преобладали представители коренной национальности – 71,1%. Процент лиц европеоидной расы составил 28,9% соответственно. Средний возраст женщин был равен $66,1 \pm 12,6$ года, мужчин – $63,8 \pm 14,1$ года. Основная масса обратившихся была в возрасте от 60 лет и старше, что составило 73,7% от общего числа, остальные 26,3% были в диапазоне от 24 до 59 лет. Наиболее молодым был пациент в возрасте 24 лет, который страдал посттравматической энцефалопатией с субъективным снижением памяти, которое не было подтверждено в результате обследования. Обращались за помощью преимущественно лица, проживающие в г. Якутске – 82,5% пациентов, и лишь 17,5% - из различных районов республики. Из числа исследованных только один пациент был левшой ($n=1$), остальные были правшами ($n=113$). По уровню образования преобладали лица с высшим образованием - 57,9%, со средним специальным - 22,8%, средним - 13,2% и ниже среднего - 6,1% обратившихся. Практически одинаковым был процент лиц,

обучавшихся в сахаязычной - 49,1% и русскоязычной 50,9% школах. Низкий уровень образования был связан с низкими показателями общего балла когнитивных нарушений по тесту MoCa ($p=0,007$), а в структуре КН степень образования наиболее значимо коррелировала с низкими показателями по доменам «зрительно-пространственные и исполнительные навыки» ($p=0,008$), «речь» ($p=0,001$) и «абстракция» ($p=0,004$). Низкий уровень образования преобладал у сельского населения, что сказалось на выраженности КР у последних по сравнению с городскими жителями ($p=0,025$), которые преимущественно имели образование выше среднего специального.

Нами проведена оценка структуры когнитивных нарушений на основании заполнения теста MoCa в каждом возрастном диапазоне (табл. 1).

Показатели доменов Монреальской когнитивной шкалы MoCa (Me (Q1;Q3)) в разных возрастных группах. Из табл. 1 видно, что прослеживается возрастная динамика снижения когнитивных функций. При этом все медианные значения были ниже нормы MoCa ($N \geq 26$ баллов). При оценке структуры когнитивного дефекта заметно, что до 80 лет относительно сохранными остаются функции «внимание» и «ориентация», а наиболее сохранной остается функция «называние», что свидетельствует об относительно достаточной функции зрительного зрительного гнозиса в пожилом возрасте. По нашим данным, функция «речь» значительно снижается с 70 лет. Функция «отсроченное воспроизведение», отражающее долговременное запоминание, начинает значительно страдать с 50 лет. Кроме этого, проведенное исследование показало наличие корреляционной связи низких показателей по тесту MoCa с возрастом ($p=0,009$). Также по отдельным доменам с увеличением возраста отмечалось ухудшение речевых функций ($p=0,009$), отсроченного воспроизведения ($p=0,016$) и «ориентации» ($p=0,038$).

В литературных данных средняя оценка по тесту MoCa весьма вариabельна в зависимости от возраста и уровня образования. В изученных нами работах средние значения по шкале MoCa были выше выявленных нами [6,9,12], что объясняется тем, что в кабинет когнитивных расстройств обращались лица со значительным ухудшением памяти. Также изучение особенностей по доменам в литературе встречается весьма редко, тем не

Таблица 1

**Показатели доменов Монреальской когнитивной шкалы МоСа (Ме (Q1;Q3))
в разных возрастных группах**

Возраст	24-40 лет (n=7)	41-50 лет (n=9)	51-60 лет (n=14)	61-70 лет (n=35)	71-80 лет (n=39)	81-90 лет (n=10)
МоСа (балл)	25 (24;26)	24 (17,5;26,5)	22,5 (17,75;28)	22 (17;25)	20 (15;24)	20 (18,5; 23,25)
Домены (Ме (Q1;Q3))						
Зрительно-конструктивные и исполнительные навыки	4 (3;5)	4 (1;5)	4,5 (3;5)	4 (2;5)	4 (2;5)	4 (3,5)
Называние	3 (3;3)	3 (3;3)	3 (3;3)	3 (3;3)	3 (3;3)	3 (3;3)
Внимание	6 (5;6)	6 (5,5;6)	6 (4,75;6)	6 (5;6)	6 (4;6)	5,5 (5;6)
Речь	2 (2;3)	2 (0;3)	2 (1,75;3)	2 (1;3)	1 (1;2)	1 (0,75;2,25)
Абстракция	1 (0;1)	0 (0;1,5)	1 (0;1,25)	0 (0;1)	0 (0;1)	0,5 (0;1)
Отсроченное воспроизведение	3 (2;4)	3 (0,4;5)	1,5 (0;4)	2 (0;3)	1 (0;3)	0,5 (0;2,25)
Ориентация	6 (6;6)	6 (5,5;6)	6 (6;6)	6 (5;6)	6 (5;6)	6 (4,75;6)

менее указывается, что домен «ориентация» является достаточно выполнимым и его ухудшение свидетельствует о выраженности когнитивных нарушений, а домены «память» и «исполнительные функции» являются более сложными для выполнения, что соответствует нашим данным [22]

Статистическая обработка данных показала, что распределение возраста в зависимости от пола является одинаковым ($p=0,393$). Это позволило нам сравнить и изучить гендерные различия при выполнении отдельных доменов МоСа (табл. 2).

Гендерные различия при выполнении доменов Монреальской когнитивной шкалы МоСа (Ме (Q1;Q3)). Как видно из табл. 2, значимые гендерные различия были отмечены лишь для домена «Речь», где у женщин показатель был выше, чем у мужчин ($p=0,036$). Кроме этого, при анализе связи результатов МоСа с уровнем

образования среди женщин была отмечена корреляция низкого уровня образования со снижением по доменам «речь» ($p=0,013$) и «называние» ($p=0,048$). Среди мужчин значимых корреляций с уровнем образования не выявлено. Полученные нами данные могут быть связаны с преобладанием женщин в исследуемой группе. Но также в литературе имеются данные относительно большей сохранности беглости речи и вербальной памяти у женщин, где авторы называют это формой когнитивного резерва и связывают с разницей в скорости метаболизма глюкозы в височной доле у женщин [16,27]. Из тех показателей, которые не достигают уровня статистической значимости, все же необходимо отметить, что общий балл по шкале МоСа у мужчин был ниже в сравнении с женщинами. Среди мужчин чаще выявлялись более низкие показатели внимания и отсроченного воспроизве-

дения, что отражает тенденцию более выраженных когнитивных нарушений среди мужчин. Помимо этого, нужно отметить, что вне зависимости от пола пациенты одинаково плохо справлялись с заданиями по домену «абстракция». В литературных источниках отмечаются противоречивые данные в отношении гендерных различий, связанных с когнитивными нарушениями. Так, более ранние работы отмечают, что у женщин когнитивный спад идет интенсивнее, чем у мужчин [19,28], а в более поздних работах констатируют большую выраженность когнитивной дисфункции у мужчин [13,23]. Возможно, сама гендерная принадлежность не является определяющим фактором и требуется анализ дополнительных характеристик.

Полученные данные исследования позволили нам выявить и уточнить степень когнитивных нарушений и провести дифференциальную диагностику между первичными и вторичными дементирующими заболеваниями. Оказалось, что у 82,5% ($n=94$) пациентов имеются различные нейродегенеративные и сосудистые заболевания головного мозга, из них у 90 чел. выявлены когнитивные отклонения, а у некоторых пациентов установлены неуточненные когнитивные нарушения, которые требовали дальнейшего исследования в условиях кабинета когнитивных расстройств. Когнитивные функции в пределах возрастных норм выявлены у 17,5% ($n=20$) пациентов (табл.3).

Нозологическое распределение когнитивных расстройств. Болезнь Альцгеймера является первично-дементирующим заболеванием. Из табл. 3 видно, что пациенты с болезнью

Таблица 2

**Гендерные различия при выполнении доменов
Монреальской когнитивной шкалы МоСа (Ме (Q1;Q3))**

	Женщины (70)	Мужчины (44)	Значимость различий (p)
МоСа (балл)	22 (18;25)	19,5 (16;24)	$p=0,106$
Домены (Ме (Q1;Q3))			
Зрительно-конструктивные и исполнительные навыки	4 (2;5)	4 (2;5)	$p=0,708$
Называние	3 (3;3)	3 (3;3)	$p=0,792$
Внимание	6 (5;6)	6 (4;6)	$p=0,412$
Речь	2 (1;3)	1 (1;2)	$p=0,036$
Абстракция	0 (0;1)	0 (0;1)	$p=0,148$
Отсроченное воспроизведение	2 (0;3)	1 (0;3)	$p=0,101$
Ориентация	6 (5;6)	6 (5;6)	$p=0,192$

Альцгеймера выявлены в 11,7% (n=11) из всех случаев. Для подтверждения данного диагноза всем пациентам с подозрением на БА была проведена МРТ головного мозга, где у части больных обнаружена атрофия в глубоких отделах височных долей (гиппокамп) различной степени выраженности. По литературным данным, при болезни Альцгеймера патогномичных признаков по МРТ головного мозга до настоящего времени нет, диагноз больше ставится на основании клинического и нейропсихологического исследования.

Лобно-височная деменция (ЛВД) выявлена у 5,3% (n=5) пациентов с когнитивными нарушениями. ЛВД относится также к первично-дементирующим заболеваниям. Заболеваемость составляет 8,9 случаев на 100 тыс. населения в год [17, 26]. Пик заболеваемости приходится на возраст 55–65 лет (средний возраст клинического дебюта около 58 лет). Всем обратившимся пациентам проведена нейровизуализация, где на МР изображениях обнаружена атрофия лобно-височной области коры головного мозга различной степени.

Деменция с тельцами Леви составила 2,1% (n=2) случаев из всех выявленных пациентов с когнитивными нарушениями. Показатели частоты деменции с тельцами Леви (ДТЛ) в разных исследованиях сильно варьируют, даже при применении одних и тех критериев диагностики, что отражает ее сложность [1]. При усреднении опубликованных данных можно заключить, что на долю ДТЛ приходит примерно 10-15% всех случаев деменции [1,21]. Раннее и более точное обнаружение ДТЛ необходимо для прогнозирования течения заболевания, своевременного

назначения эффективной фармакотерапии, оптимального лечения во избежание негативных последствий антипсихотической терапии [1].

У 4,2% (n=4) пациентов установлен синдром Хакима-Адамса (нормотензивная гидроцефалия). Доступные эпидемиологические данные остаются противоречивыми - отчасти из-за различия принятых диагностических критериев и недостаточного числа проведенных популяционных исследований. Несмотря на это, можно предположить, что количество случаев первичной и вторичной нормотензивной гидроцефалии будет расти, вероятнее всего, из-за повышения качества оказания медицинской помощи, более широкого внедрения нейровизуализационных методов обследования и увеличения продолжительности жизни [14]. В настоящее время нормотензивная гидроцефалия чаще рассматривается как заболевание пожилых людей в возрасте 60–80 лет [18].

Предварительный диагноз «нейродегенеративное заболевание с накоплением железа» был установлен у одной женщины по данным характерной МРТ-картины головного мозга для этого заболевания. Данная пациентка обратилась с субъективными жалобами на снижение когнитивных функций, при этом оценка когнитивных нарушений по шкале МоСа составила максимальный балл (29). Неврологической экстрапирамидной и пирамидной симптоматики у больной не обнаружено. По результатам нейровизуализации по МРТ головного мозга в T2-взвешенных изображениях обнаружен гиподенсивный сигнал в базальных ганглиях, что описывается как характерный симптом «глаз тигра», указывающий на внеклеточное накопление железа в этих

структурах головного мозга. В настоящее время пациентка находится на дообследовании на предмет ацерулоплазминемии.

С диагнозом прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) обратился мужчина с когнитивным дефицитом. По данным различных эпидемиологических исследований ПНП встречается, по меньшей мере, в 20 раз реже, чем БП, но несколько чаще, чем мультисистемная атрофия; в среднем частота встречаемости составляет около 5 случаев на 100000 [15, 20]. Как правило, заболевают ПНП лица среднего и пожилого возраста [10].

Обращение за консультацией в кабинет когнитивных расстройств с установленными диагнозами болезнь Паркинсона составило 19,1% (n=18) пациентов, из них выявлены когнитивные нарушения в 83% случаев. Появление КН всегда сопровождается ухудшением состояния, снижением качества жизни пациента, повышением нагрузки на ухаживающих лиц и возрастанием стоимости лечения [11].

Пациенты с сосудистыми заболеваниями головного мозга составили 40,4% (n=38), из них когнитивные нарушения обнаружены в 92% (n=35) случаев. Постинсультные когнитивные нарушения составили 23,7% (n=19). По данным метаанализа, развитие деменции после инсульта отмечается у 1 из 10 пациентов, однако среди пациентов, перенесших повторный инсульт, риску ее развития подвергается каждый третий; при этом считается, что у 1 из 10 пациентов деменция имела место до инсульта [24, 25]. Всем пациентам этой группы заполнена шкала ишемии Хачинского, по результатам которой у всех пациентов обнаружена склонность к развитию сосудистой

Таблица 3

Нозологическое распределение когнитивных расстройств, n(%)

Нозология	Количество пациентов (n=114)	Выявленные когнитивные нарушения (n=90)
Болезнь Альцгеймера	11 (11,7)	11 (100)
Лобно-височная деменция	5 (5,3)	5 (100)
Деменция с тельцами Леви	2 (2,1)	2 (100)
Прогрессирующий надъядерный паралич	1 (1,1)	1 (100)
НДЗ с накоплением железа	1 (1,1)	0
Нормотензивная гидроцефалия	4 (4,3)	4 (100)
Болезнь Паркинсона	18 (19,1)	15 (83,3)
Сосудистые когнитивные нарушения	38 (40,4)	36 (94,7)
Неуточненные когнитивные нарушения	14 (14,8)	14 (100)
Возрастная норма когнитивных функций	20 (17,5)	0

деменции (выше 8 баллов). Выявлены следующие факторы риска сосудистых заболеваний головного мозга: артериальная гипертония у 100% пациентов, фибрилляция предсердий – 15,8%, атеросклероз брахиоцефальных сосудов – 50%, сахарный диабет – у 26% пациентов. Как мы видим, все пациенты имели те или иные факторы риска развития сосудистых заболеваний головного мозга, приведшие к когнитивному снижению. По результатам нейровизуализации (МРТ головного мозга), в МР - изображениях, включающих серии в T2 изображении и FLAIR, обнаружены лейкоареоз и постишемические кисты разных размеров и локализаций.

Неуточненные когнитивные нарушения составили 14,8% (n=14), что связано с недообследованием и отсутствием осмотра в динамике из-за неявки на повторный прием к врачу. На наш взгляд, полная медицинская помощь на уровне первичного звена на амбулаторно-поликлиническом этапе пациентов НДЗ с когнитивными нарушениями осложняется предоставлением этой услуги в кабинете когнитивных расстройств на возмездной основе. Это связано с ее отсутствием в реестре оказываемых услуг в программе Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС), а также недостаточной информированностью населения о нейродегенеративных заболеваниях, которые сопровождаются когнитивными расстройствами, и возможности замедления нейродегенеративного процесса при раннем обращении к специалисту – нейропсихологу. Поздняя обращаемость пациентов также может быть связана с отсутствием специализированных кабинетов когнитивных расстройств в поликлиниках.

Выводы:

1. За период деятельности кабинета когнитивных расстройств Клиники ЯНЦ КМП в 2018-2019 гг. были выявлены когнитивные нарушения у 82,5% от всех обратившихся.
2. Установлена корреляционная связь когнитивных нарушений с возрастом и уровнем образования. Наиболее сохранным с возрастом остается домен «называние», в значительной степени с возрастом снижаются показатели по доменам «речь», «отсроченное воспроизведение» и «ориентация».
3. Неуточненные когнитивные нарушения составили 14,8% (n=14), что связано с недообследованием и отсутствием осмотра в динамике из-

за неявки на повторный прием к врачу.

4. Возмездный характер оказания услуги кабинета когнитивных расстройств оказал влияние на ограничение посещения кабинета когнитивных расстройств.

Заключение. В связи с увеличением доли пожилого населения в общей популяции в последние годы и востребованностью населения в когнитивной консультации необходимо решить вопрос внедрения кабинета когнитивных расстройств на безвозмездной основе, включив в реестр оказываемых медицинских услуг по программе ТФОМС, с целью раннего выявления когнитивных расстройств при различных нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. Это могло бы оказать большую помощь в решении медико-социальной проблемы нейродегенеративных заболеваний.

Литература

1. Деменция с тельцами Леви / О.С. Левин, Е.Е. Васенина, А.Ш. Чимагомедова [и др.] // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2018. – №2. – С.11-21.
2. Dementia with Lewy bodies / O.S. Levin, E.E. Vasenina, A.S. Chimagomedova [et al.] // V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. – 2018. – № 2. – P.11-21. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-11-21>
3. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения – актуальная междисциплинарная проблема / Е.В. Екушева // ПМЖ. – 2018. – №12(1). – С.32-37.
4. Ekusheva E.V. Cognitive impairment – relevant interdisciplinary problem / E.V. Ekusheva // RMJ. – 2018. – Vol.12, № 1. – P. 32-37 https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kognitivnye_narusheniya_aktualnaya_meghdisciplinarnaya_problema/#ixzz65cQY8DOn
5. Клинический случай редкого нейродегенеративного заболевания с накоплением железа в мозге, тип 4, у ребенка 15 лет / И.Ф. Федосеева, Т.В. Попоникова, Г.Ю. Галиева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, №5. – С.109-113.
6. Clinical case of a rare neurodegenerative disease with iron accumulation in the brain, type 4, in a 15-year-old child / I.F. Fedoseeva, T.V. Poponnikova, G.Yu. Galieva [et al.] // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2019. – Vol.64, № 5. – P.109–113 DOI: 10.21508/1027– 4065–2019–64–5–109–113
7. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции / О.С. Левин, Е.Е. Васенина // Методические рекомендации. – М., 2015. – 80 с.
8. Levin O.S. Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia: guidelines / O.S. Levin, E.E. Vasenina. – M., 2015. – 80 p. <https://www.03book.ru/upload/iblock/318/31809f2643f7421d60b7dd3ee-fa0d723.pdf>
9. Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма. В 2-х томах. Т. 2 / Под ред. М.В. Угрюмова. – М.: Научный мир. – 2014. – 848 с.
10. Neurodegenerative diseases: from the genome to the whole organism. In 2 volumes. Vol. 2 / Ed. M.V. Ugryumova. – M.: 2014. – 848 p. https://kpfu.ru/staff_files/F986520275/2014_Disfunkciya_perifericheskikh_vozbudimyh_struktur.pdf
11. Остроумова Т.М. Артериальная гипертония и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины / Т.М. Остроумова, В.А. Парфенов, О.Д. Остроумова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, №4. – С.70-76.
12. Ostroumova T.M. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine / T.M. Ostroumova, V.A. Parfenov, O.D. Ostroumova // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. – 2017. – Vol.9, № 4. – P.70-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-70-76>
13. Пизова Н.В. Когнитивные нарушения в клинической практике и анализ работы кабинета нарушений памяти в Ярославле (амбулаторный прием) / Н.В. Пизова, М.В. Данилова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – Т.6, №3. – С. 32-37.
14. Pizova N.V. Cognitive impairments in clinical practice and analyzing the work of a memory room in Yaroslavl (an outpatient reception) / N.V. Pizova, M.V. Danilova // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. – 2014. – P. 32-37 DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-32-37>
15. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) / Н.Н. Яхно, И.С. Преображенская, В.В. Захаров [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – Т.4, №2. – С. 30-34.
16. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office / N.N. Yakhno, I.S. Preobrazhenskaya, V.V. Zakharov [et al.] // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. – 2012. – P.30-34
17. Сизова Ж. Коррекция когнитивных нарушений при артериальной гипертонии / Ж. Сизова, Н. Лапидус, Л. Богатырева // Врач. – 2013. – № 4. – С.28-31.
18. Sizova J. Correction of cognitive impairment in arterial hypertension / J. Sizova, N. Lapidus, L. Bogatyreva // Doctor. – 2013. – № 4. – P.28-31
19. Случай прогрессирующего надъядерного паралича с кортикобазальным синдромом / А.О. Чететкин, Е.Ю. Федотова, И.А. Иванова-Смоленская [и др.] // Нервные болезни. – 2009. – №2. – С. 38-43
20. A case of progressive supranuclear palsy with corticobasal syndrome / A.O. Chechetkin, E.Yu. Fedotova, I.A. Ivanova-Smolenskaya [et al.] // Nervous diseases. – 2009. – № 2. – P. 38-43
21. Шипилова Н.Н. Проблема немоторных симптомов при болезни Паркинсона и влияние дофаминергической терапии на их коррекцию / Н.Н. Шипилова, Н.В. Титова, Е.А. Катунина // ПМЖ. – 2018. – №4(11). – С.85-90.
22. Shipilova N.N. The problem of non-motor symptoms of Parkinson's disease and the effect of dopaminergic therapy on their correction / N.N. Shipilova, N.V. Titova, E.A. Katunina // RMJ. – 2018. – Vol. 4, № 11. – P. 85-90 https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Problema_nemotornykh_simptomov_pri_bolezni_Parkinsona_ivliyaniye_dofaminergicheskoy_terapii_na_ik_korrekciiu/#ixzz6O9f8HaBk
23. Age- and education-adjusted normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in older adults age 70–99 / M. Malek-Ahmadi, J. J. Powell, C. M. Belden [et al.] // Aging, Neuropsychology, and Cognition. – 2015. – Vol. 22(6). – P.755–761. doi:10.1080/13825585.2015.1041449

13. Cognitive function trajectories and their determinants in older people: 8 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing / P. Zaninotto, G. David Batty, M. Allerhand [et al.] // *J Epidemiol Community Health*. – 2018. – P. 1–10. doi:10.1136/jech-2017-210116
14. Diagnosing — idiopathic normal-pressure hydrocephalus / N. Relkin, A. Marmarou, P. Klinge [et al.] // *Neurosurgery*. – 2005. – Vol. 57(3). – P. 4–16.
15. Dickson D.W. Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics / D.W. Dickson, R. Rademakers, M.L. Hutton // *Brain Pathol*. – 2007. – Vol. 17. – P.74–82
16. Female advantage in verbal memory: Evidence of sex-specific cognitive reserve / E.E. Sundermann, P.M. Maki, L.H. Rubin [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87(18). – P. 1916–1924. doi: 10.1212/WNL.0000000000003288
17. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study / R. Ferrari, D.G. Hernandez, M.A. Nalls [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2014. – Vol. 13. – P. 686–99.
18. Gallia G.L. The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus / G.L. Gallia, D. Rigamonti, M.A. Williams // *Nat. Clin. Pract. Neurol*. – 2006. – № 2. – P. 375–381.
19. Gender and education impact on brain aging: a general cognitive factor approach / C. Proust-Lima, H. Amieva, L. Letenneur [et al.] // *Psychol Aging*. – 2008. – Vol. 23(3). – P. 608–620. doi: 10.1037/a0012838
20. Litvan I. Atypical Parkinsonian Disorders: Clinical and Research Aspects / I. Litvan // Totowa, N.J., 2005.
21. McKeith I. DLB and PDD: the same or different? Is there a debate? / I. McKeith // *Int Psychogeriatr*. – 2009. – Vol. 21. – P.220–224.
22. Scaling Cognitive Domains of the Montreal Cognitive Assessment: An Analysis Using the Partial Credit Model / S. Freitas, G. Prieto, M. R. Simoes [et al.] // *Archives of Clinical Neuropsychology*. – 2015. – Vol. 30. – P. 435–447
23. Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. / A.C. McCarrey, Y. An, M.H. Kitner-Triolo [et al.] // *Psychol Aging*. – 2016. – Vol. 31. – P. 166–75
24. Pendlebury S.T. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis / S.T. Pendlebury, P.M. Rothwell // *Lancet Neurol*. – 2009. – № 8. – P. 1006–1018.
25. Pendlebury ST. Stroke-related dementia: rates, risk factors and implications for future research / S.T. Pendlebury // *Maturitas*. – 2009. – Vol. 64. – P. 165–171
26. Pressman P.S. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia / P.S. Pressman, B.L. Miller // *Biol Psychiatry*. – 2014. – Vol.75. – P. 574–581.
27. On the tip-of-the-tongue: neural correlates of increased word-finding failures in normal aging / M.A. Shafto, D.M. Burke, E.A. Stamatakis [et al.] // *Journal of Cognitive Neuroscience*. – 2007. – Vol. 19. – P.2060–2060.
28. Wen H. The application of Montreal cognitive assessment in urban Chinese residents of Beijing / H. Wen, Z. Zhang, F. Niu, L. Li // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2008. – Vol. 47(1). – P. 36–39.

А.А. Баландин, Л.М. Железнов, И.А. Баландина,
В.А. Баландин, Д.К. Гармаева

ВОЗРАСТНЫЕ ЛИНЕЙНЫЕ РАЗМЕРЫ ТАЛАМУСОВ ЧЕЛОВЕКА

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.31

УДК 616.831.47-053.8-073.914.343

Проведен анализ результатов морфометрического исследования таламусов с использованием метода магнитно-резонансной-томографии (МРТ) у мужчин-мезокранов в возрасте от 27 до 83 лет без заболеваний и травм органов центральной и периферической нервной системы, не имеющих алкогольной и наркотической зависимости в анамнезе, с преобладанием правой руки (правшей), с отсутствием признаков патологии отделов мозга, выявляемых при исследовании. От молодого к старческому возрасту у исследуемых отмечено уменьшение параметров всех линейных размеров таламусов. В молодом, пожилом и старческом возрастах в левом полушарии установлена тенденция преобладания параметров поперечного, продольного и вертикального размеров таламусов в сравнении с правым полушарием ($p > 0,05$). Полученные результаты могут быть использованы в качестве эталона возрастной анатомической нормы размеров таламусов у мужчин-мезокранов и будут полезны врачам лучевой диагностики при проведении МРТ структур головного мозга.

Ключевые слова: таламус, возраст, морфометрия, магнитно-резонансная томография, мезоцефалия.

The analysis of the results of morphometric study of the thalamus using the method of magnetic resonance imaging of 73 mesocrane men aged 27 to 83 years without diseases and injuries of the central and peripheral nervous system, who do not have a history of alcohol and drug dependence, with a predominance of the right hand (right-handed), with no signs of pathology of the brain departments detected during the study, was done. From young to old age, mesocrane men showed a decrease in the parameters of all linear sizes of the thalamus. In the young, elderly, and senile ages in the left hemisphere, there is a tendency for the predominance of parameters of the transverse, longitudinal and vertical dimensions of the thalamus in comparison with the right hemisphere ($p > 0.05$). The results obtained can be used as a reference for the age-related anatomical norm of the size of the thalamus in mesocrane men and will be useful for radiologists when conducting magnetic resonance imaging studies of brain structures.

Keywords: thalamus, age, morphometry, MRI, mesocephalic.

Пермский ГМУ им. акад. Е.А. Вагнера: **БАЛАНДИН Анатолий Александрович** – ассистент кафедры, balandinnauka@mail.ru, ORCID icon <http://orcid.org/0000-0002-3152-8380>, **БАЛАНДИНА Ирина Анатольевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID icon <http://orcid.org/0000-0002-4856-9066>, **БАЛАНДИН Владимир Александрович** – методист кафедры, ORCID icon <https://orcid.org/0000-0001-5142-7117>; **ЖЕЛЕЗНОВ Лев Михайлович** – д.м.н., проф., ректор Кировского ГМУ, ORCID icon <http://orcid.org/0000-0001-8195-099>, SPIN-код: 2107-3507; **ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Северо-Восточного ФУ им. М.К. Аммосова.

Введение. Морфофункциональным исследованиям структур головного мозга человека уделено огромное количество научных работ как отечественных, так и зарубежных ученых. Одним из «серых кардиналов», курирующих немалое количество функций, выполняемых головным мозгом, является таламус. Таламус – это парный орган, расположенный в промежуточном мозге, возле III желудочка, под мозолистым телом. Из-за огромного количества афферентно-эфферентных связей с другими структурами головного мозга исследователи считают его «главным связующим узлом». Особый интерес для врачей и учёных

различных специальностей представляют сведения о возрастной анатомии таламуса, поскольку исследователями выяснено, что таламус не только является анализатором восходящей информации всех видов чувствительности, принимает участие в произвольных и произвольных движениях, в первичной обработке зрительной информации, регулирует циркадные ритмы, но и активно участвует в работе когнитивных функций человека [9–15]. В научных публикациях отечественных ученых отмечен любопытный факт, что при острых нарушениях кровообращения участков, находящихся в зоне промежуточного мозга, врач сталкивается

с разнообразной клинической картиной, включающей множественную неврологическую симптоматику: от парезов до афазии [5, 8].

Передача таламокортикальной информации необходима для обеспечения нормального функционирования коры головного мозга, поэтому понимание принципов таламической ретрансляции поможет прояснить основные подходы ее работы. Исследования последних лет показывают, что принцип работы таламуса не поддается простой логике, а отражает значительную региональную пластичность информационного потока, как от ниже, так и от вышеразположенных структур головного мозга, что позволяет рассценивать таламус как глобальную мультимодальную сеть, связывающую воедино различные регионы большого мозга [11, 15]. Учеными установлена взаимосвязь снижения активности микроструктур головного мозга за счет перестройки его морфофункциональной системы «микроглия – нейронные сети» с проявлениями старения организма, такими как ослабление когнитивных, социальных и физических способностей [14]. Исследователи считают, что префронтальная кора связана с областью высших исполнительных функций. Однако в последние годы появились причинные доказательства того, что медиодорсальное ядро таламуса также представляет собой ключевую структуру в различных когнитивных процессах, в частности – это быстрое введение новой информации при обучении в рабочую память или адаптивного принятия решений у приматов и грызунов. Данная информация коррелирует с тем фактом, что при возрастных изменениях, а также при патологии, когда отсутствуют прямые поражения префронтальной коры головного мозга, возникают когнитивно-социальные расстройства [4, 8, 10, 14].

В научной литературе имеются сведения об анатомических характеристиках и структурной составляющей некоторых участков головного мозга с учетом конкретного периода постнатального онтогенеза человека и при различных патологиях [4, 6, 7].

Возможность использования таких современных методов исследования, как магнитно-резонансная томография (МРТ), в прижизненной диагностике заболеваний головного мозга предъявляет новые требования к уровню детальных знаний у специалистов о параметрах конкретных анатомических образований с учетом пола, возраста и типологических особенностей об-

следуемого [1-3]. Обращает внимание, что сведения о морфометрических особенностях таламусов в возрастном аспекте, выявленных при помощи МРТ, весьма скудные и неполные.

Цель исследования – установить возрастные морфометрические особенности таламусов у мужчин-мезокранов в молодом, пожилом и старческом возрастах по данным магнитно-резонансной томографии.

Материалы и методы исследования. Работа основана на анализе результатов МРТ-исследования 73 мужчин, проходивших обследование в отделении лучевой диагностики государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница №4». Возраст обследуемых – от 27 до 83 лет включительно. На проведение исследования получено разрешение этического комитета Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера (№ 10 от 22.11.2017 г.). Критерии включения обследуемых в исследование: молодой, пожилой или старческий возраст пациента; отсутствие в анамнезе заболеваний и травм органов центральной и периферической нервной системы, а также алкогольной и наркотической зависимости; краниотип – мезокраны; преобладание правой руки (правши); отсутствие признаков патологии отделов мозга, выявляемых при исследовании. Все пациенты дали согласие на МРТ-исследование, которое проводилось только по показаниям.

Краниометрию проводили по крайним выступающим точкам на аксиальном срезе в режиме реконструкции 3D. Выборку исследования составили обследуемые с черепами средней формы, с величиной головного указателя от 75,0 до 79,9. МРТ-исследование выполняли на аппарате 1,5T Brivo 335 («General Electric-GE Healthcare», США). Сканирование осуществляли нативно с толщиной среза 5 мм, с последующими постпроцессорными реконструкциями в режиме T2 с использованием фильтров резкости. Всех пациентов разделили на три группы согласно их возрастной категории: в 1-ю вошли 27 пациентов от 27 до 42 лет, во 2-ю – 25 обследуемых пожилого возраста (от 61 до 68 лет), в 3-ю – 21 мужчина от 75 до 83 лет. Морфометрическое исследование таламусов включало определение их линейных размеров: поперечного – расстояние от наиболее удаленных точек (медиальной и латеральной) таламуса в аксиальной проекции, продольного – расстояние

от наиболее удаленных точек (передней и задней) в аксиальной проекции и вертикального – расстояние от наиболее удаленных точек (верхней и нижней) во фронтальной проекции.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием системы программного обеспечения STATISTICA V.6.0. Результаты представили в виде значений средней арифметической величины (M), относительной ошибки (m), максимального и минимального значений, вариационного коэффициента, медианы. Значимость различий средних значений оценивали с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали равный 0,05, при этом определяли доверительный интервал, $p < 0,01$, свидетельствующий о различиях между относительными частотами значений признака.

Результаты и обсуждение. Максимальный поперечный размер таламусов установлен у мужчин молодого возраста. Данный показатель составляет в левом полушарии большого мозга $14,10 \pm 0,30$ мм и в правом полушарии $14,09 \pm 0,25$ мм. Минимальный показатель поперечного размера, равный $13,43 \pm 0,41$ мм в левом полушарии и $13,40 \pm 0,30$ мм в правом, выявлен в старческом возрастном периоде.

Максимальный продольный размер таламусов, как и поперечный, выявлен у обследуемых в молодом возрасте. В правом полушарии длина таламуса в молодом возрасте достигает $21,03 \pm 0,41$ мм, в левом – $21,12 \pm 0,41$ мм. Наименьший продольный размер установлен у мужчин старческого возраста. При этом длина правого таламуса составляет $19,81 \pm 0,40$ мм, левого – $19,87 \pm 0,41$ мм.

Наибольший вертикальный размер таламусов установлен также у лиц молодого возраста, аналогично двум вышеперечисленным линейным размерам – $16,08 \pm 0,36$ мм в правом полушарии и $16,12 \pm 0,36$ мм в левом. Наименьший вертикальный размер таламусов также отмечен в старческом возрасте (таблица).

При сравнении параметров поперечного, продольного и вертикального размеров таламусов, установленных в молодом и пожилом возрастах, статистически значимые возрастные различия показателей отсутствуют ($p > 0,05$), однако наблюдается тенденция к снижению всех линейных размеров от молодого к пожилому возрасту. При сравнении исследуемых линей-

**Морфометрические характеристики левого и правого таламусов
у мужчин-мезоцефалов по данным магнитно-резонансной томографии
в разных возрастных периодах (n=73)**

Таламус	Возраст	M±m	Max	Min	σ	Cv	Me
Поперечный размер таламуса, мм							
Правый	Молодой	14,09±0,25	17,60	12,05	1,67	0,20	15,20
	Пожилой	13,46±0,35	16,45	10,85	1,81	0,24	12,30
	Старческий	13,40±0,30	16,20	10,25	1,95	0,28	12,90
Левый	Молодой	14,10±0,30	17,65	12,20	1,67	0,20	15,25
	Пожилой	13,62±0,35	16,55	10,80	1,82	0,24	12,30
	Старческий	13,43±0,41	16,30	10,25	1,95	0,28	12,95
Продольный размер таламуса, мм							
Правый	Молодой	21,03±0,41	24,05	18,70	2,05	0,24	21,65
	Пожилой	20,26±0,38	23,50	17,25	1,95	0,19	20,25
	Старческий	19,81±0,40	22,80	16,25	1,95	0,19	19,60
Левый	Молодой	21,12±0,41	24,20	18,80	2,05	0,24	21,80
	Пожилой	20,41±0,46	23,60	17,25	1,95	0,19	20,20
	Старческий	19,87±0,41	22,80	16,40	1,95	0,19	19,65
Вертикальный размер таламуса, мм							
Правый	Молодой	16,08±0,36	19,15	13,20	1,79	0,21	15,50
	Пожилой	15,60±0,38	18,65	12,10	1,95	0,24	15,30
	Старческий	15,50±0,41	18,50	11,75	1,95	0,25	15,15
Левый	Молодой	16,12±0,36	19,30	13,25	1,79	0,21	15,55
	Пожилой	15,61±0,38	18,70	12,20	1,95	0,24	15,30
	Старческий	15,54±0,41	18,55	11,85	1,95	0,25	15,15

ных размеров таламусов в молодом и старческом возрастах установлены статистически значимые различия параметров с их преобладанием в молодом возрасте ($p < 0,001$).

Так, в правом полушарии поперечный размер таламуса снижается на 4,31% к пожилому возрасту и на 4,54% – к старческому возрасту. В левом полушарии снижение данного показателя в пожилом возрасте составляет 3,60%, в старческом – 4,75%.

Продольный размер таламуса к пожилому возрасту в правом полушарии уменьшается на 3,80%, к старческому возрасту – на 6,16%. В левом полушарии данный показатель к пожилому возрасту становится меньше на 3,48%, к старческому – на 6,29%.

Вертикальный размер в правом полушарии большого мозга к пожилому возрасту снижается на 3,08%, к старческому – на 3,74%. В левом полушарии в пожилом возрасте показатель вертикального размера уменьшается на 3,27%, в старческом возрасте – на 3,73%.

Следует заметить, что при сравнении линейных размеров таламусов между собой во всех исследуемых возрастных периодах отмечается тенденция к преобладанию параметров в левом полушарии без статистически значимого различия показателей ($p > 0,05$).

Заключение. Во временном периоде от молодого к старческому возрасту

у мужчин-мезокранов отмечено уменьшение параметров всех линейных размеров таламусов ($p < 0,001$).

В молодом, пожилом и старческом возрастах в левом полушарии установлена тенденция преобладания параметров поперечного, продольного и вертикального размеров таламусов в сравнении с правым полушарием ($p > 0,05$).

Полученные результаты могут быть использованы в качестве эталона возрастной анатомической нормы размеров таламусов у мужчин-мезокранов в молодом, пожилом и старческом возрастах и будут полезны врачам лучевой диагностики при проведении магнитно-резонансно-томографического исследования структур головного мозга.

Литература

1. Араблинский А.В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике острых заболеваний головного мозга / А.В. Араблинский // Медицинский алфавит. – 2010. – Т. 2, №19. – С. 21-24.
2. Араблинский А.В. Computer and magnetic resonance imaging in the diagnosis of acute brain diseases / A.V. Arablinski // Medicinskij alfavit. – 2010. – Vol. 2(19) – P. 21-24.
3. Бирюков А.Н. Возрастно-половые аспекты МРТ-каллозометрии / А.Н. Бирюков, Ю.И. Медведева, П.Д. Хазов // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – Т. 3, №4. – С. 56-63.

Biryukov A.N. Age and gender aspects of MRI-callosometry / A.N. Biryukov, Yu.I. Medvedeva, P.D. Hazov // Bulletin of the St. Petersburg medical academy of postgraduate education. – 2011 – Vol. 3(4) – P. 56-63.

3. Евзиков Г.Ю. Значение функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга в хирургии внутримозговых патологических образований области центральных извилин / Г.Ю. Евзиков, С.П. Морозов, С.К. Терновой, В.Е. Синицын // Нейрохирургия. – 2004. – №4. – С. 27-29.

Evsikov G.Yu. Value of functional magnetic resonance imaging of the brain in surgery of intracerebral pathological entities of the region of the Central convolutions / G.Yu. Evsikov, S.P. Morozov, S.K. Ternovoy, V.E. Sinitsyn // Neirohirurgiya. – 2004. – №4 – P.27-29.

4. Ишунина Т.А. Кортиковые и подкорковые структуры мозга человека при старении и болезни Альцгеймера / Т.А. Ишунина // Морфологическое вестник. – 2011. – №4. – С.83-98.

Ishunina T.A. Cortical and subcortical human brain structures in aging and in Alzheimer's disease / T.A. Ishunina // Morphological Newsletter. – 2011. – №4 – P.83-98.

5. Королев А.А. Таламус-синдром у постинсультных больных с расстройствами движений / А.А. Королев, Г.А. Суслова // Междунар. журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 5. – С. 96.

Korolev A. A. Thalamus syndrome in post-stroke patients with movement disorders / A. A. Korolev, G. A. Suslova // International journal of applied and fundamental research. – 2011. – №5. – P. 96.

6. Кудренко А.С. Морфометрическое исследование нейрональной и глиальной популяции ядер вентрального таламуса у плодов и новорожденных в условиях хронической плацентарной недостаточности / А.С. Кудренко, В.В. Семченко, С.С. Степанов // Морфологическое вестник. – 2009. – № 1-2. – С. 29-32.

Kudrenko A.S. Morphometric research neuronal and glial populations of kernels ventral thalamus at fetus and newborns in conditions of chronic placental insufficiency / A.S. Kudrenko, V.V. Semchenko, S.S. Stepanov // Morphological Newsletter. – 2009. – № 1-2. – P. 29-32.

7. Медуллобластомы мозжечка у детей: клиничко-морфологические сопоставления / В.В. Моргун, О.Г. Черненко, И.А. Маловичко [и др.] // Патология. – 2017. – Т.14, №39. – С. 31-37.

Medulloblastomas of the cerebellum in children: clinicopathologic comparison / V.V. Morgun, O.G. Chernenko, I.A. Malovichko [et al.] // Pathology. – 2017. – Vol. 14(39) – P.31-37. DOI: 10.14739/2310-1237.2017.1.97171

8. Перепелица С.А. Постинсультный таламический синдром (обзор) / С.А. Перепелица, Т.А. Тумилович, А.А. Щербакова // Общая реаниматология. – 2019. – Т.15, №5 – С. 88-105.

Post-Stroke Thalamic Syndrome (review) / S. A. Perepelitsa, T. A. Tumilovich, A. A. Shcherbakova // General resuscitation. – 2019. – Vol. 15(5) – P.88-105.

9. Basal ganglia and cerebellar interconnectivity within the human thalamus / Esther A. Pelzer, Corina Melzer, Lars Timmermann [et al.] // Brain Structure and Function. – 2017. – Vol. 222, №1. – P. 381–392. DOI: 10.1007/s00429-016-1223-z

10. Cognitive Functions and Neurodevelopmental Disorders Involving the Prefrontal Cortex and Mediodorsal Thalamus / Zakaria Ouhaz, Hugo Fleming, Anna S. Mitchell // Frontiers in Neuroscience. – 2018. – Vol. 12, № 33. DOI: 10.3389/fnins.2018.00033

11. Drivers of the Primate Thalamus / Zita

Rovó, István Ulbert, László Ácsády // J Neurosci. – 2012. – Vol. 32, №49. – P. 17894–17908. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2815-12.2012

12. Primate Thalamus: More Than Meets an Eye / DJ Wallace, D Fitzpatrick, JND Kerr // Current Biology. – 2016. – Vol. 26, №2. – P. 60-61. DOI: 10.1016/j.cub.2015.11.025.

13. Sleep-wake control and the thalamus / TC Gent, C Bassetti, AR Adamantidis // Current Opinion in Neurobiology. – 2018. – Vol. 52, №32. – P. 188-197. doi: 10.1016/j.conb.2018.08.002

14. The brain, sirtuins, and ageing / A. Satoh, SI. Imai, L. Guarente // Nature Reviews Neuroscience. – 2017. Vol. 18, №6.

– P. 362–374. DOI: 10.1038/nrn.2017.42.

15. The Human Thalamus Is an Integrative Hub for Functional Brain Networks / Kai Hwang, Maxwell A. Bertolero, William B. Liu, Mark D'Esposito // J Neurosci. – 2017. – Vol. 37, № 23. – P.5594–5607. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0067-17.2017

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.32

УДК 616.13-002-06:616-009.24

Е.В. Егорова, В.В. Шабалин, А.А. Усольцева, К.Д. Яковлева, Д.В. Дмитренко

АРТЕРИИТ ТАКАЯСУ, ПРОЯВЛЯЮЩИЙСЯ СУДОРОЖНЫМИ СИНКОПАМИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Артериит Такаясус (АТ) имеет разные клинические проявления, от бессимптомного до тяжелого течения заболевания, и может осложняться неврологическими симптомами, однако судорожные приступы у таких пациентов регистрируются редко. Представленный клинический случай демонстрирует трудности дифференциальной диагностики эпилептических приступов и судорожных синкопе при редком течении артериита Такаясус у 19-летней девушки, которая обратилась с рецидивирующими пароксизмами с нарушением сознания, судорогами и падением, двигательными автоматизмами в руках, которые расценивались как фармакорезистентные эпилептические приступы. Клиническое обследование показало выраженную артериальную гипотензию, а дообследование выявило диагноз неспецифического аорто-артериита.

Ключевые слова: болезнь Такаясус, неспецифический аортоартериит, эпилепсия, судорожные синкопе, артериальная гипотония, клиническое наблюдение.

Takayasu arteritis (TA) has different clinical manifestations from asymptomatic to severe disease and can be complicated by neurological symptoms, but convulsive attacks in such patients are rarely registered. The presented clinical case demonstrates the difficulties of differential diagnosis of epileptic seizures and convulsive syncope in a rare course of Takayasu arteritis in a 19-year-old girl who treated recurrent paroxysms with impaired consciousness, convulsions and falls, motor automatism in the hands, which were regarded as pharmacoresistant epileptic attacks. Clinical examination showed severe arterial hypotension, and further examination revealed the diagnosis of non-specific aorto-arteritis.

Keyword: Takayasu disease, non-specific aortoarteritis, epilepsy, convulsive syncope, arterial hypertension, clinical observation.

Введение. Дифференциальный диагноз эпилептических приступов с неэпилептическими пароксизмами нередко вызывает серьезные сложности у врача. Имитируют эпилепсию самые различные состояния, наблюдающиеся при соматических, неврологических, психиатрических расстройствах, и даже обычные физиологические состояния у здоровых детей [1, 2, 4].

ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России: **ЕГОРОВА Екатерина Вячеславовна** – аспирант, Volka-katya@mail.ru ORCID:0000-0001-7248-4946, **ШАБАЛИН Владимир Викторович** – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0001-8002-2362, **УСОЛЬЦЕВА Анна Александровна** – клинич. ординатор, лаборант, ORCID:0000-0002-9678-6719, **ЯКОВЛЕВА Кристина Дмитриевна** – клинич. ординатор, лаборант, ORCID: 0000-0002-2728-5830, **ДМИТРЕНКО Диана Викторовна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, руковод. Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ, ORCID:0000-0003-4639-6365.

Артериит Такаясус (АТ), имеющий множество синонимов («неспецифический аортоартериит», «болезнь дуги аорты», «болезнь отсутствия пульса»), представляет собой хронический гранулематозный панартериит с преимущественным поражением аорты и крупных ее ветвей [9, 10]. Заболеваемость АТ составляет 1–2 случая на 1 млн. жителей в Японии, в Европе она существенно ниже и варьирует от 0,4 до 1,5 на 1 млн. чел. Наибольшая распространенность АТ (около 40 на 1 млн. чел.) регистрируется в Японии, в Европе – от 4,7 до 33 на 1 млн. чел., в США – 0,9 на 1 млн. [11]. Заболевание дебютирует преимущественно у девочек и женщин моложе 40 лет. АТ приводит к одновременному поражению аорты и многочисленных ее ветвей. В процесс вовлекаются подключичные и сонные артерии (в 70–90%), реже – дуга и нисходящая часть аорты, почечные и легочные артерии (30–50%), еще реже – брюшная аорта, чревный ствол, мезентериальные, общие подвздошные и коронарные артерии (10–30%). Крайне редко встречается

изолированное поражение легочной, печеночной или подвздошной артерии. Возможно поражение не только крупных, средних, но и мелких сосудов при АТ, в частности артерий, кровоснабжающих сетчатку и зрительный нерв [15]. Соответственно характеру и локализации сосудистого поражения АТ может носить различные клинические «маски» или их сочетания [13, 14].

Этиология. Причина заболевания до сих пор не установлена. Полагают, что существует генетическая предрасположенность к развитию аутоиммунного воспалительного процесса в сосудах эластического типа. Так, у пациентов с АТ выявлено носительство генотипа *HLA-B52*, который был подтвержден в различных когортах и в нескольких этнических группах [12]. Нельзя исключить и роль инфекции в патогенезе АТ. В частности, среди пациентов с АТ нередко встречается туберкулез. Кроме того, дебют заболевания может быть ассоциирован с вирусной или стрептококковой инфекциями, ревматической лихорадкой, ревматоидным артритом [7].

Патофизиология. Характерное для АТ сегментарное гранулематозное воспаление аорты и её ветвей, определяющееся в 50% случаев, начинается в адвентиции в наружных слоях меди, а также в области vasa vasorum. При микроскопическом исследовании гранулём обнаруживаются скопления лимфоцитов, плазматических, ретикулярных клеток, в меньшей степени присутствуют нейтрофилы и гигантские многоядерные клетки. При прогрессировании заболевания развиваются фиброз гранулём, склерозирование и надрывы меди, пролиферация эндотелия, ведущая к сужению просвета сосуда. В меди и интима происходят процессы неоваскуляризации. Интима вследствие пролиферации и миграции фибробластов, а также накопления полисахаридов утолщается, на её поверхности наблюдается отложение фибрина, что может приводить к тромбозу сосуда. Мышечный слой артерии атрофируется, замещается на соединительную ткань и сдавливается широкой фиброзной интимой и муфтой утолщенной адвентиции. Если воспалительный процесс прогрессирует быстрее формирования соединительной ткани, то в стенке артерии образуется аневризма [7, 14].

Поражение сосудов головного мозга ведёт к ишемии и может привести к множеству неврологических проявлений, включая головную боль, спутанность сознания, деменцию, судороги, менингит, энцефалит, инсульт, нарушение

зрения и обмороки [5, 6, 8]. Хотя от 42 до 80% пациентов с АТ имеют симптоматику поражения центральной нервной системы (ЦНС), судорожный приступ в качестве первичного проявления встречается редко [6].

Представляем клинический случай АТ, дебютировавшего с судорожных синкопе у девушки 19 лет азиатского происхождения.

Клинический пример. Пациентка Х., 19 лет, жительница Республики Тыва, обратилась на консультацию к врачу неврологу-эпилептологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого в октябре 2018 г. с жалобами на повторные пароксизмы с нарушением сознания, судорогами и падением влево, с заведением глазных яблок вправо и асимметрией лица, двигательными автоматизмами в руках, начинающиеся с потемнения в глазах. Частота пароксизмов до 8 раз в сут. Пароксизмы регистрируются преимущественно в состоянии бодрствования на фоне психоэмоциональной и физической нагрузки, при вертикализации. В состоянии бодрствования пароксизмы купируются в положении сидя с опущенной вниз головой.

Из анамнеза: болеет с 2016 г., когда появились головные боли, нарушение координации в утренние часы при подъеме с постели. По данным МРТ головного мозга было обнаружено объемное образование в правой височной

области, которое расценивалось как глиальная опухоль (рис.1). Пациентке проведена операция: удаление диффузной опухоли правой височной доли. По данным гистологического исследования, морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют иммунореактивно-воспалительному процессу. Анализ ликвора методом ПЦР к ВПГ 1-го, 2-го, 6-го типов, ВЭБ, ЦМВ, отрицательный. ИФА к вирусу клещевого энцефалита: отрицательный. Анализ на онкомаркеры (АФП, СА-125, СА-19-9, СА-15-3, РЭА, ХГЧ) отрицательный. В общем анализе крови регистрировалась анемия легкой степени (этиология не уточнена). По данным МРТ головного мозга после хирургического лечения: кистозно-фиброзные изменения правой височной области (рис. 2). В течение года после оперативного лечения пациентка чувствовала себя удовлетворительно.

В 2017 г., через один год после оперативного лечения, впервые зарегистрированы утренние приступы при вертикализации с тоническим напряжением и тремором конечностей. Ухудшение самочувствия отмечалось через 6 мес., в виде увеличения частоты и тяжести пароксизмов, регистрируемых в бодрствовании до 7-8 раз в сут, снижения толерантности к нагрузкам, вертикализации. Пациентка обследована по месту жительства. По данным повторных ЭЭГ: эпилептиформная активность не регистрировалась. Однако пациентке был установлен диа-

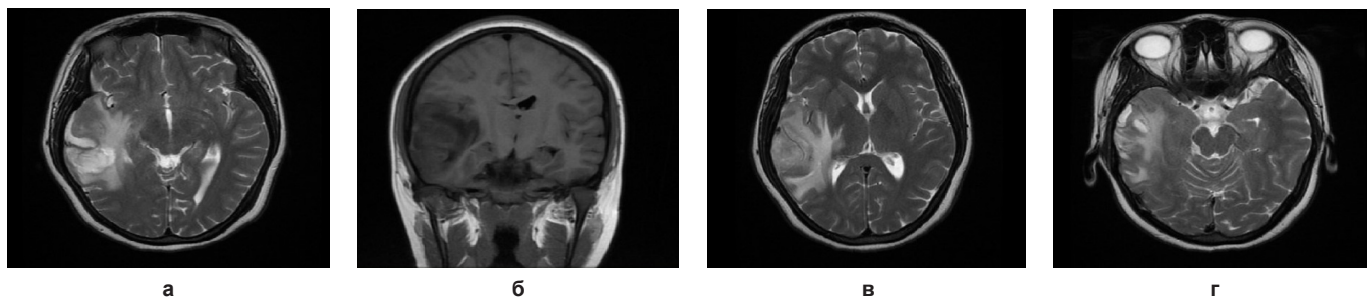


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки до хирургического лечения

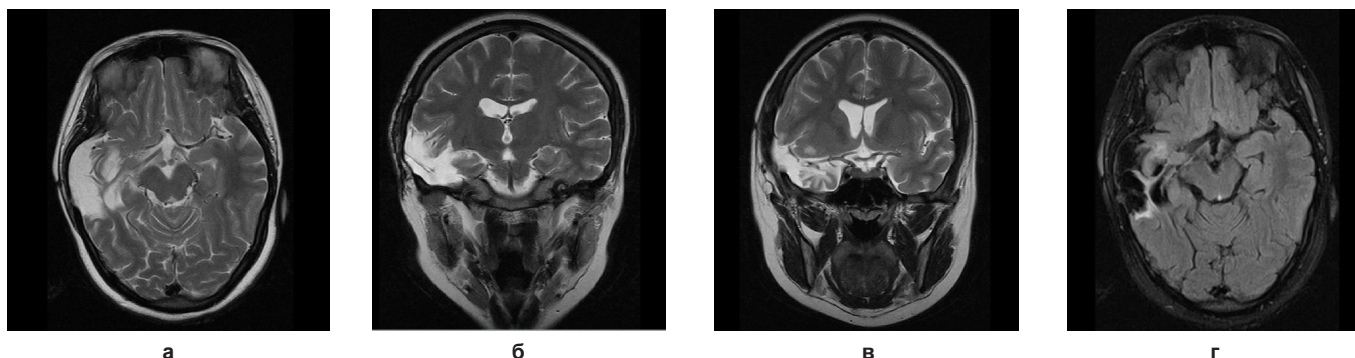


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки после оперативного вмешательства

гноз: симптоматическая эпилепсия по типу Джексона с частыми приступами. Состояние после удаления диффузной опухоли правой височной доли головного мозга. В терапии назначены препараты вальпроевой кислоты 900 мг/сут без клинического эффекта. Субъективная переносимость противосудорожных препаратов (ПЭП) удовлетворительная. По данным нейровизуализации выявлены кистозно-глиозные изменения правой височной области без динамики в сравнении с предыдущим исследованием. По данным МР-ангиограммы интракраниальных артерий: выявлена асимметрия кровотока по интракраниальным сегментам внутренних сонных артерий. Гипоплазия левой позвоночной артерии ($D > S$).

Наследственный анамнез по эпилепсии не отягощен.

Объективно: на коже бедра слева, левого предплечья гиперпигментные пятна с четкими неровными контурами, не выступающие над поверхностью кожи. В поясничной области округлое пятно «серого» цвета, на шее пятно цвета «кофе с молоком» с ровными четкими контурами, незначительно выступающее над поверхностью кожи. Множественные округлые, овальные участки кожи по типу папиросной бумаги около 1,0 см в диаметре на коже туловища и конечностей.

В неврологическом статусе: сознание ясное, ориентирована в месте, времени, собственной личности. Астенезирована. ЧМН: зрачки $D=S$, фотореакции живые, глазные щели $D=S$, движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Лицо симметричное. Легкая девиация языка влево, глоточный рефлекс вызывается, глотание сохранено. Двигательная сфера: мышечный тонус нормальный. Мышечная сила в левой ноге 3,5-4 балла, в руке 4-4,5 балла. Анизорефлексия слева. Четких расстройств чувствительности не дает. В позе Ромберга шаткость, КПП, ПНП выполняет. Менингеальных знаков нет. Тазовых нарушений нет.

На момент осмотра у пациентки при вертикализации зарегистрирована тахикардия до 140 уд./мин с последующим снижением АД 80/50 мм рт. ст., выраженной общей слабостью, гипергидрозом.

По данным дообследования:

Холтеровское мониторирование ЭКГ: без патологии

ЭЭГ: иктальная и интериктальная эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Уровень вальпроевой кислоты в

крови находится в субтерапевтическом диапазоне – 44,3 мкг/мл (референсный диапазон 50-100 мкг/мл).

При повторном осмотре через 2 дня у пациентки при попытке вертикализации – пароксизм с флюктуацией уровня сознания, клониями в мышцах лица справа, отведением правой руки в сторону. Пациентка кратковременно не доступна контакту, затем инструкции выполняет, на вопросы отвечает замедленно в течение нескольких секунд. АД на руках не определяется. На фоне медикаментозной коррекции у пациентки сохраняется артериальная гипотония – 40/0 мм рт. ст., сознание ясное, критичная, на вопросы отвечает. Вызвана скорая медицинская помощь (СМП), пациентка госпитализирована в неврологическое отделение городской больницы.

При проведении расширенного обследования выявлено:

ДС с ЦДК брахиоцефальных артерий: критический стеноз I сегмента правой подключичной артерии, коллатеральный кровоток во II-III сегментах. Критический стеноз обеих общих сонных артерий. Коллатеральный кровоток по внутренней сонной артерии, наружной сонной артерии, позвоночной артерии с двух сторон. Окклюзия I сегмента левой подключичной артерии, коллатеральный кровоток во II - III сегментах. Коллатеральный кровоток в артериях верхних конечностей с двух сторон. Коллатеральный кровоток по средней мозговой артерии, передней мозговой артерии с двух сторон (рис. 3).

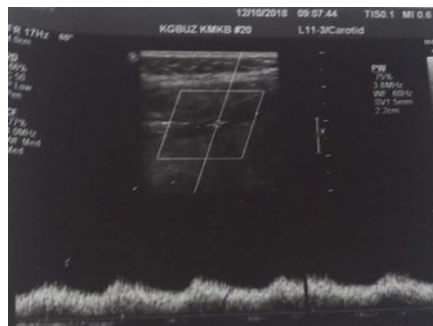


Рис. 3. Дуплексное сканирование с ЦДК брахиоцефальных артерий пациентки

МСКТ сосудов шеи: утолщены циркулярно стенки общих сонных артерий с двух сторон на всем протяжении, с нитевидным контрастированием их просветов (критический стеноз). Просветы сосудов с уровня бифуркации (наружная и внутренняя сонные артерии) сохранены. Плечеголовной ствол и начальные отделы подключичной артерии, и устье правой позвоночной ар-

терии сужены (некритический стеноз).

В анализах крови зарегистрированы ускоренное СОЭ 40-25 мм/ч, анемия – гемоглобин 95 г/л, повышение С-реактивного белка (СРБ) 9,81 мг/л.

Учитывая критерии Американского колледжа ревматологов для постановки диагноза артериита Такаясу (1990), а также критерии постановки артериита Такаясу в детском возрасте по *EULAR/PRINTO/PRES (2010)*, у пациентки диагностирован:

(M31.4) Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу) тип I, активность III ст., хроническое течение, критический стеноз I сегмента правой подключичной артерии, окклюзия левой подключичной артерии, критические стенозы обеих общих сонных артерий, гипотензионный синдром.

Осложнения: частые синкопальные состояния на фоне преходящей артериальной ишемии, аноксические судорожные приступы.

Анемия хронического заболевания легкой степени. Миксоматозная дегенерация створок митрального клапана с регургитацией 1-й ст.

Назначено лечение преднизолоном 40 мг/сут, суточная доза вальпроевой кислоты снижена до 250 мг/сут. На фоне терапии ГКС уменьшилась частота конвульсивных синкоп, отмечена положительная лабораторная динамика. По данным повторных ЭЭГ: эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Пациентка проконсультирована в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Планируется операция после снижения активности процесса. Принимает ГКС (преднизолон) в дозировке 20 мг/сут, планируется снижение суточной дозы до 5 мг. В терапию добавлен метотрексат 10 мг/нед. На этом фоне отмечается улучшение самочувствия: пациентка может сидеть, стоять, ходить без развития синкоп. Конвульсивные синкопы сохраняются до 1 раза в день преимущественно после резких движений.

Обсуждение. АТ представляет собой хронический васкулит, с преимущественным поражением аорты и ее основных ветвей (брахиоцефальная, сонная, подключичная, позвоночные и почечные артерии), а также коронарных и легочных артерий. Основная патология – это воспаление, приводящее к стенозу, окклюзии артерий или образованию аневризмы. Это заболевание также называется «болезнь без пульса» из-за сложности в обнаружении пульсации на периферических со-

судах. Этиология заболевания до сих пор недостаточно изучена.

Клиническая картина заболевания неоднородна и зависит от вовлеченных в патологический процесс сосудов. Выделяют три стадии АТ: в начальной стадии заболевания преобладают общие симптомы системного воспаления. Из-за неспецифичности клинических проявлений диагноз часто откладывается до следующей стадии – сосудистой недостаточности. Вторая стадия может быть лишена каких-либо признаков воспаления и проявляться гипертонией вследствие стеноза почечной артерии, ретинопатией, аневризмой или расширением аорты, застойной сердечной недостаточностью, постуральным головокружением, амаврозом, транзиторными ишемическими атаками и инсультом. Третий этап – этап покоя. Коллатеральное кровообращение развивается на фоне хронической природы болезни, неврологические проявления, несмотря на их относительно позднее начало, не являются редкостью при АТ [8].

В то время как судорожные синкопе в качестве исходной клинической картины АТ регистрируются редко [6], ряд других неврологических проявлений, включая головную боль, головокружение, спутанность сознания, слабость, менингит, энцефалит, инсульт, нарушение зрения и внутричерепные аневризмы, регистрируются довольно часто [5, 8]. Многие патологические состояния могут проявляться судорожными синкопами, но не каждый пароксизм с нарушением сознания и судорогами является эпилепсией.

В представленном клиническом случае у девушки судорожная синкопе была расценена как эпилептический приступ, противоэпилептическая терапия была неэффективной. Из-за отсутствия других клинических проявлений потребовалось более года для поста-

новки диагноза АТ. Данный клинический случай является напоминанием о том, насколько важен тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование пациента с проведением длительного видео электроэнцефалографического исследования [3]. Правильная и своевременная постановка диагноза позволяет выбрать надлежащую терапию для остановки патогенетического процесса и позволит улучшить качество жизни пациента.

Заключение. Таким образом, ошибочный диагноз эпилепсии остается серьезной клинической проблемой. Мы представили данный клинический случай, чтобы подчеркнуть два вывода: важность детального анализа истории болезни и важность междисциплинарного подхода для своевременной установки диагноза и назначения адекватного лечения.

Литература

1. Айвазян С.О. Неэпилептические пароксизмальные состояния, имитирующие эпилепсию у детей / С.О. Айвазян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – № 4. – С. 23-33. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.023-033.
2. Айвазян С. О. Non-epileptic paroxysmal states that mimic epilepsy in children / S. O. Ayvazyan // Epilepsy and paroxysmal states. – 2016. – №4. – P.23-33. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.023-033.
3. Дмитренко Д.В. Клиническое наблюдение пароксизмальной некинезиогенной дискинезии у 41-летней женщины / Д.В. Дмитренко, Е.А. Донцева, И.Г. Строчкая // Уральский медицинский журнал. – 2016. – №10. – С.21-25.
4. Dmitrenko D.V. Observation of paroxysmal kinesigenic dyskinesia in a 41-year-old woman / D.V. Dmitrenko, E.A. Dontsova, I.G. Stotskaya // Ural medical journal. – 2016. – № 10. – P.21-25.
5. Шнайдер Н.А. Видеомониторинг электроэнцефалографии при эпилепсии / Н.А. Шнайдер // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – №2. – С.93-105.
6. Schneider N.A. Videomonitoring of electroencephalography in epilepsy / N.A. Schneider // Siberian medical review. – 2016. – №2. – P.93-105.
7. Arrhythmogenic convulsive syncope in neurological practice: a case report / D.V. Dmitrenko [et al.] // International Journal of Biomedicine. – 2018. – №1. – P.65-68. DOI: 10.21103/Article8(1) CR1.
8. Bilateral ocular ischemia induced blindness as a presenting manifestation of Takayasu arteritis: a case report / P. Pallangyo [et al.] // J Med Case Rep. – 2017. – 11(1):153. DOI: 10.1186/s13256-017-1330-3
9. Correlation of neurological manifestations of Takayasu's arteritis with cerebral angiographic findings / H.J. Kim [et al.] // Clin Imaging. – 2005. – 29(2). – P.79-85. DOI:10.1016/j.clinimag.2004.04.026
10. Espinoza J.L. New Insights on the Pathogenesis of Takayasu Arteritis: Revisiting the Microbial Theory / J.L. Espinoza, S. Ai, I. Matsumura // Pathogens. – 2018. – 7(3). DOI: 10.3390/pathogens7030073
11. Intracranial and extracranial neurovascular manifestations of takayasu arteritis / K.M. Bond [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2017. – 38(4). – P. 766-772. DOI: 10.3174/ajnr.A5095.
12. Keser G. Takayasu arteritis: an update / G. Keser, K. Aksu, H. Direskeneli // Turk J Med. – 2018. – 48(4). – P. 681-697. DOI: 10.3906 / sag-1804-136.
13. Kim, E.S.H. Takayasu Arteritis: Challenges in Diagnosis and Management / E.S.H. Kim, J. Beckman // Heart. – 2018. – 104 (7). – P. 558-565. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310848
14. Onen F. Epidemiology of Takayasu arteritis / F. Onen, N. Akkoc // Presse Med. – 2017. – 46(7-8 Pt 2). – P. 197-203. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.05.034
15. Relationship of HLA-B*51 and HLA-B*52 alleles and TNF- α -308A/G polymorphism with susceptibility to Takayasu arteritis: A meta-analysis / S. Chen, H. Luan, L. Li [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2017. – 36. – P. 173-181. DOI: 10.1007/s10067-016-3445-0.
16. Takayasu Arteritis Mistaken for Epilepsy: A Case Presenting With Convulsive Syncope / P. Pallangyo, N. Misidai, N. Hemed [et al.] // Journal of Medical Cases. – 2020. – 11. – P. 37-40. DOI: 10.14740/jmc3424.
17. Takayasu's arteritis – a comprehensive review / H.S.N. Setty, J.R. Vijaykumar, C.M. Nagesh [et al.] // J Rare Dis Res Treat. – 2017. – 2(2). – P. 63-68. DOI: 10.29245/2572-9411/2017/2.1048
18. Tian G. Takayasu arteritis presenting as isolated anterior ischemic optic neuropathy / G. Tian, Q. Chen, W. Wang // Int Ophthalmol. – 2018. – 38(2). – P. 823-828. DOI: 10.1007/s10792-017-0516-4.

С.Н. Алексеева, В.Б. Егорова, И.П. Говорова,
В.М. Константинова, Н.И. Дуглас, С.Г. Ксенофонтова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА: ПЕРЕРЫВ ДУГИ АОРТЫ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.33

УДК 616.132.14

Перерыв дуги аорты (ПДА) – редкая врожденная аномалия, характеризующаяся отсутствием одного из сегментов дуги аорты с нарушением ее непрерывности и дуктус-зависимым характером кровотока по нисходящей аорте. В статье представлен клинический случай ПДА у ребенка, родившегося в 2019 г. и находившегося на обследовании в Перинатальном центре ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ». Своевременная диагностика ПДА, консервативное лечение, проведенное для предоперационной стабилизации состояния ребенка, позволили положительно решить вопрос об оперативном лечении в кардиохирургическом центре г. Новосибирска.

Ключевые слова: критические пороки сердца, прерыв дуги аорты, новорожденные.

Aortic arch interruption (AAI) is a rare congenital anomaly characterized by the absence of one of the segments of the aortic arch with a violation of its continuity and the ductus-dependent nature of the blood flow through the descending aorta. In this article, we present a clinical case of AAI in a child born in 2019 and examined at the Perinatal Center of "Republican Hospital №1 - National Medical Center".

Timely diagnosis of AAI, conservative treatment for preoperative stabilization of the child's condition allowed positive solving the question of surgical treatment in Novosibirsk cardiac surgery center.

Keywords: critical heart defects, interruption of the aortic arch, newborns.

Введение. Сердечно-сосудистая патология – одна из основных причин смертности независимо от возраста. В структуре младенческой смертности преобладает смертность в неонатальном периоде, составляя более 60% от всех случаев смерти на первом году жизни. Врожденные пороки развития занимают второе место среди причин младенческой смертности. Врожденные пороки сердца и сердечно-сосудистой системы составляют 47% (12,2 на 10 тыс. родившихся живыми) всех причин смерти от пороков развития [1].

В периоде новорожденности существует определенный круг врожденных пороков сердца, которые потенциально могут угрожать жизни ребенка. Это так называемые критические пороки, при которых оказание кардиохирургической помощи показано в первые дни, а подчас в первые часы жизни ребенка [3].

Одним из таких пороков является перерыв дуги аорты (ПДА), который характеризуется отсутствием одного

из сегментов дуги аорты с нарушением ее непрерывности и дуктус-зависимым характером кровотока по нисходящей аорте. ПДА является самым тяжелым пороком среди всего спектра обструктивных поражений аортальной дуги.

Частота встречаемости данного порока составляет около 0,4% среди всех врожденных пороков сердца (ВПС) и 1% среди новорожденных с критическими ВПС [2].

Порок развивается в результате нарушения формирования аортальной дуги на 5-7-й нед. развития плода. При сниженном выбросе крови из левого желудочка в восходящую аорту и при наличии дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и обструкции выходного тракта левого желудочка или при повышенном потоке крови в легочную артерию структуры эмбрионального сердца, из которых развивается дуга аорты, остаются в зачаточном состоянии и могут полностью атрезироваться. С точки зрения эмбриологии, три сегмента дуги аорты имеют различное происхождение, что обуславливает возможность ПДА в различных местах с различной частотой [4].

В клинической практике основное количество пациентов погибает из-за быстрого развития критического состояния, которое характеризуется острым дефицитом сердечного выброса, быстрым прогрессированием сердечной недостаточности, кислородным голоданием тканей с развитием декомпенсированного метаболического ацидоза и нарушением функций жизненно важных органов. Поэтому уже в первые дни жизни ребенка требуется проведе-

ние интенсивной терапии, а без хирургического вмешательства ПДА ассоциируется с высокой смертностью в неонатальном периоде [5]. Правильная тактика ведения беременных с кардиальной патологией у плода, включающая своевременную и точную диагностику, тщательное динамическое наблюдение с оценкой анатомических, функциональных и гемодинамических параметров, адекватную медикаментозную терапию, помогает снизить летальность, частоту развития осложнений и улучшить результаты хирургической коррекции ВПС [3].

Целью данного исследования является представление клинического случая ВПС с перерывом дуги аорты у новорожденного.

Материалы и методы исследования. Проведен про- и ретроспективный анализ медицинской карты новорожденного с ПДА, находившегося на обследовании и лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей №1 ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ» (г. Якутск).

В отделении проведено полное углубленное обследование. Проведены лабораторные (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ПЦР крови, ИФА крови) и инструментальные исследования (рентгенограмма органов грудной клетки, компьютерная томография легких, УЗИ, ЭКГ, ЭХО-КГ).

Результаты и обсуждение. Клинический случай. Ребенок от пятой беременности, вторых родов. Мать 30 лет, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (хроническая ни-

РБ №1-НЦМ, г. Якутск: **АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна** – к.м.н., зав. отд., sargylanao@mail.ru, **ГОВОРОВА Изабелла Прокопьевна** – к.м.н., врач КДЦ, izgovorova@mail.ru, **КОНСТАНТИНОВА Валентина Михайловна** – к.м.н., зав. отд. КДЦ, konstavn@mail.ru; МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент, veraborisovna@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3051-5251, **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой, nduglas@yandex.ru, **КСЕНОФОНТОВА Сардана Гаврильевна** – ординатор МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, sardafn4ik91@gmail.com.

котиновая интоксикация, хронический пиелонефрит вне обострения, хронический кольпит, хронический бронхит, носитель вируса простого герпеса). Первая беременность в 2006 г. завершилась своевременными родами, последующие три беременности завершились медикаментозными абортными.

Данная беременность протекала на фоне угрозы прерывания. Во II триместре по данным УЗИ плода были выявлены признаки многоводия, на 32-й нед. беременности – признаки внутриутробной инфекции плода.

Роды произошли на 40-й нед. беременности, самопроизвольно, в головном предлежании. При этом отмечалось многоводие до 1500 мл, околоплодные воды зеленого цвета зеленые, с запахом.

Родилась девочка с массой тела 2250 г, длиной тела 48 см, окружностью головы 33 см, окружностью груди 32 см. Массо-ростовой коэффициент (МРК = масса тела новорожденного (г) / длина тела новорожденного (см)) 46,87 при норме 60-80, что соответствует III степени гипотрофии, дефицит массы тела 31% и более. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов.

Состояние при рождении расценивалось как среднетяжелое за счет гипотрофии. Ребенок был переведен из родильного отделения в палату интенсивной терапии, назначен режим открытой реанимационной системы. На 2-е сут жизни отмечалось развитие отрицательной динамики: ухудшение самочувствия, появление нарастающей одышки, бледность кожи, грубый систолический шум по левому краю грудины, снижение сатурации до 80-82%. Девочка была переведена на зондовое вскармливание.

По результатам проведенной ЭХО-КГ был выставлен диагноз: врожденный порок сердца; коарктация аорты в типичном месте; множественный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). Легочная гипертензия I степени.

На 4-е сут жизни ребенок санрейсом был направлен и госпитализирован в отделение анестезиологии реанимации Перинатального центра ГБУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ» для оказания высокотехнологичной медицинской помощи (Государственная программа развития здравоохранения РФ, утвержденная Распоряжением Правительства РФ № 2511-р от 24.12.2012 г.).

Состояние при поступлении тяжелое, обусловленное сердечной недостаточностью, декомпенсированным метаболическим ацидозом. На осмо-

тре выявлено: сохраненное сознание, крик средней силы, вынужденное положение, непропорциональное телосложение, гипотрофия. Голова округлой формы, большой родничок размером 2,5x2,5 см. Спонтанная двигательная активность снижена, отмечаются мышечная гипотония, снижение рефлексов, при беспокойстве – тремор рук. Кожные покровы чистые, имеются акроцианоз, цианоз носогубного треугольника. Слизистые суховатые, ярко-красные, зев розовый.

Дыхание ослабленное, выслушиваются хрипы в легких проводного характера, одышка с ЧД 88 в минуту. Тоны сердца ритмичные, грубый систолический шум во всех точках, ЧСС 148 ударов в минуту. Артериальное давление: левая рука 59/24 мм рт.ст.; правая рука 62/31 мм рт.ст.; левая нога 68/38 мм рт.ст.; правая нога 67/40 мм рт.ст.

Кормление проводится через зонд по 35,0 мл сцеженного грудного молока, не срыгивает. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, не вздут, перистальтика кишечника выслушивается. Печень +1,0 см, селезенка не пальпируется. Пупочная ранка эпителизирована.

В клиническом анализе крови наблюдаются умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, тромбоцитопения. В анализе мочи воспалительных и иных изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови было отмечено увеличение креатинина и общего билирубина. По газовому составу крови выявлен декомпенсированный метаболический ацидоз. Электролиты крови в пределах нормы. При исследовании ИФА выявлены антитела IgG на цитомегаловирусную инфекцию. ПЦР крови на инфекции была отрицательной.

При проведении инструментальных исследований на УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено. На нейросонографии – умеренная гиперэхогенность перивентрикулярной зоны. На рентгенограмме органов грудной клетки было увеличение тени сердца в поперечных размерах. При проведении ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 166 ударов в минуту, электрическая ось отклонена вправо, нарушение внутрижелудочковой проводимости.

На ЭХО-КГ с цветным доплеровским картированием (ЦДК): ЧСС 133 удара в минуту, нельзя исключить коарктацию аорты/перерыв дуги аорты. Двустворчатый аортальный клапан. ДМПП 0,4-0,5 см вторичной части. ДМЖП перимембранозный 0,4-0,5 см. Функционирующий артериальный про-

ток 0,36-0,5 см. Расширение ствола легочной артерии 1,18 см, правый желудочек (ПЖ) 1,0 см, правое предсердие 2,09 см, левое предсердие 1,4-1,7 см. Регургитация на трикуспидальном клапане I степени, на митральном клапане I степени. Гипертрофия миокарда ПЖ 0,34 см. Расчетное давление в ПЖ 40,0 мм рт.ст. ФВ 79% (рис. 1-2).

На снимках компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием были отмечены картина полного перерыва дуги аорты, открытый артериальный проток и легочная гипертензия (расширение легочной артерии). (рис. 3-4).

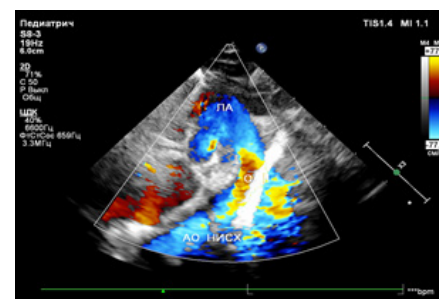


Рис. 1. В режиме ЦДК визуализация заполнения нисходящей аорты через открытый артериальный проток, отсутствие дуги аорты в типичном месте

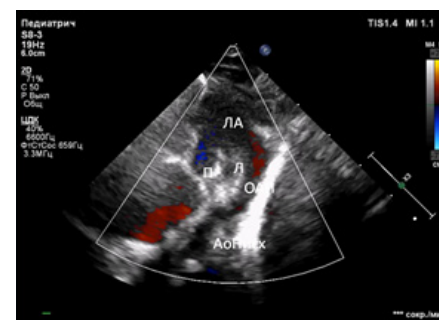


Рис. 2. Отхождение от легочной артерии широкого артериального протока, переходящего в нисходящую аорту



Рис. 3. РКТ. 3D реконструкция. Расширенный ствол легочной артерии. Разделение восходящей аорты на правую и левую коронарные артерии

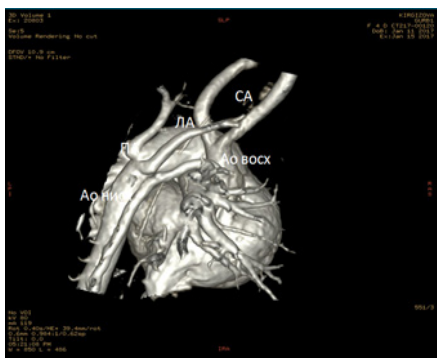


Рис. 4. РКТ. 3D-реконструкция. Разделение восходящей аорты на левую и правую коронарные артерии. Отхождение подключичных артерий от нисходящей аорты. Расширение легочной артерии, поддержание кровотока в нисходящей аорте за счет широкого артериального протока

На основании клинико-инструментальных исследований ребенку поставлен клинический диагноз - основной: Сердечные нарушения в перинатальном периоде. Перерыв дуги аорты; сопутствующий: ДМЖП, ДМПП. Задержка внутриутробного развития, гипотрофия III степени.

В отделении с момента поступления проводили антибактериальную терапию внутривенно (амписид); противогрибковую (дифлюкан); иммуномодулирующую, нормализующую микрофлору кишечника (бифидумбактерин); гемостатическую (этамзилат натрия, викасол) и парентеральное питание в соответствии с неонатальным протоколом. Также на основании ЭХО-КГ было назначено сосудорасширяющее средство Вазопростан внутривенно №4.

За время нахождения в стационаре

состояние ребенка было среднетяжелым, ребенок был экстренно направлен на госпитализацию для оказания высокотехнологичной медицинской помощи в «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» в г. Новосибирск.

Заключение. Мы не имеем четких доказательств этиологии внутриутробного формирования атрезии дуги аорты, можем лишь предположить сочетанный характер неблагоприятных факторов (инфекционные факторы, токсическое воздействие никотина), приведших к развитию критического врожденного порока сердца и сосудов у ребенка.

Для успешной кардиохирургической коррекции ВПС основными задачами являются развитие пренатальной диагностики, в том числе и критических пороков сердца. Своевременная постановка диагноза предполагает ряд важных моментов ante- и постнатального наблюдения, такие как выявление факторов риска рождения ребенка с ВПС, скрининговое УЗИ плода, ЭХО-КГ плода, выявление признаков ВПС при первичном осмотре новорожденного и динамическое наблюдение в первые дни жизни.

Своевременная диагностика ПДА у данного пациента, проведенное консервативное лечение для предоперационной стабилизации состояния ребенка – его гемодинамики, метаболических нарушений, коррекция нарушений со стороны других органов и систем, позволили положительно решить вопрос о сроках оперативного лечения, а также организовать транс-

портировку в специализированный кардиохирургический центр г. Новосибирска.

Литература

1. Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца / Е.Л. Бокерия // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 3. – С. 5-10.
2. Bokeria E.L. Perinatal cardiology: present and future. Part I: congenital heart defects / E.L. Bokeria // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2019. – Vol. 64 (3). – P. 5-10.
3. Затикина Е.П. Кардиология плода. – М.: Триада-Х, 2009. – С. 216 с.
4. Zatikyan E.P. Cardiology of the fetus / E.P. Zatikyan. – М.: Triad-X, 2009. – 216 p.
5. Раннее выявление критических врожденных пороков сердца у новорожденных с помощью NT-proBNP / В.Т. Саидова [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – № 6(75). – С. 144-146.
6. Saidova V.T. Early detection of critical congenital heart defects in newborns using NT-proBNP / V.T. Saidova D.R. Sabirova, E.M. Nemirovskaya, L.M. Mirolubov // Practical medicine. – 2013. – Vol. 6 (75). – P. 144-146.
7. Соколов А.А. Сопоставление результатов фетальной и постнатальной эхокардиографии / А.А. Соколов, Г.И. Марцинкевич // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 3. – С. 66-70.
8. Sokolov A.A. Comparison of the results of fetal and postnatal echocardiography / A.A. Sokolov, G.I. Martsinkevich // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2014. – Vol. 59 (3). – P. 66-70.
9. Ялынская Т.А. Перерыв дуги аорты: диагностика порока методом мультidetекторной компьютерной томографии / Т.А. Ялынская // Променева диагностика, променева терапия. – 2012. – № 4. – С. 17-20.
10. Yalinskaya T.A. Aortic arch interruption: diagnosis of malformation by multidetector computed tomography / T.A. Yalinskaya // Promeneva diagnostics, promeneva therapy. – 2012. – Vol. 4. – P. 17-20.

Извещение об ошибке

Уважаемые читатели «Якутского медицинского журнала», информируем, что статья «Регистр родов как важнейший инструмент прогнозирования акушерских осложнений и снижения уровня перинатальных потерь» (авторы Бульший И.С., Дуглас Н.И., Бурцева Т.Е. и др.), опубликованная в №1 (69) 2020 г., DOI 10.25789/УМЖ.2020.69.25, с.103-104, по причине неумышленно допущенных автором технических ошибок – номера ссылок в тексте не соответствовали номерам источников в списке литературы – ОТОЗВАНА. Редакция приносит читателям свои извинения за допущенную ситуацию.

