

3(59) `2017

YAKUT MEDICAL JOURNAL

ISSN 1813-1905



# ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА  
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

**Республиканская больница №1- Национальный центр медицины,  
г. Якутск**



3(59) `2017

YAKUT MEDICAL JOURNAL



Учредитель  
ФГБНУ «Якутский научный центр  
комплексных медицинских проблем»

Главный редактор  
Томский М.И., д.м.н., профессор

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

Редакционный совет:  
Афтanas Л.И., д.м.н., профессор,  
акад. РАН (Новосибирск)  
Воевода М.И., д.м.н., профессор,  
член-корр. РАН (Новосибирск)  
Иванов П.М., д.м.н., профессор (Якутск)  
Крюбези Эрик, MD, профессор (Франция)  
Максимова Н.Р., д.м.н. (Якутск)  
Миронова Г.Е., д.б.н., профессор (Якутск)  
Михайлова Е.И., д.пед.н., профессор (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)  
Федорова С.А., д.б.н. (Якутск)  
Хусебек Анне, MD, профессор (Норвегия)  
Хуснутдинова Э.К., д.б.н., профессор (Уфа)

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

Обложка Игнатьева В.Н.

Компьютерная верстка  
Николашкиной А.А.

Адрес издательства, редакции:  
677010, г. Якутск, Сергея Якимова, 4,  
ЦОМиД НЦМ, корпус С1-01,  
тел./факс (4112) 32-19-81;  
тел. 39-55-52  
e-mail: [unckmp@yandex.ru](mailto:unckmp@yandex.ru)  
[yscreactor@mail.ru](mailto:yscreactor@mail.ru)  
<http://www.ymj.ykt.ru>

# ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

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 должны быть опубликованы основные научные результаты  
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

**МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «СОВРЕМЕННЫЕ  
ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ В ЯКУТИИ»,  
7 СЕНТЯБРЯ 2017 г., г. ЯКУТСК**

Ахмадеева Г.Н., Хидиятова И.М., Насибуллин Т.Р.,  
Байтимеров А.Р., Магжанов Р.В., Хуснудинова Э.К.

Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов  
дофаминергической системы (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *TH*,  
*COMT* и *MAO-B*) с идиопатической болезнью Паркинсона

Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Хантимерова Э.Ф.,  
Загидуллин Ш.З., Хуснудинова Э.К.

Исследование роли полиморфных вариантов генов цитокинов  
в развитии крапивницы в Республике Башкортостан

Готовцев Н.Н., Барашков Н.А., Борисова Т.В., Пак М.В.,  
М.П. Алексеева, Н.Н. Иннокентьевна, К.С. Лоскутова,

Пшенникова В.Г., Рафаилов А.М., Леханова С.Н., Федорова С.А.

Апробация молекулярно-генетического метода  
диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в Якутии

Звенигородки В., Федорова С.А., Холлард К., Гонзалес А.,  
Алексеев А.Н., Бравина Р.И., Крюбези Э., Кейзер К.

Новый подход к генетическому тестированию родства  
в якутской археологии

Карпова А.Г., Савостьянов А.Н., Базовкина Д.В.,  
Таможников С.С., Сапрыгин А.Е., Прошина Е.А.,  
Борисова Н.В., Афтанас Л.И.

Аллельные полиморфизмы транспортера серотонина  
как фактор формирования когнитивного контроля  
над поведением у якутов

Климова Т.М., Захарова Р.Н., Федоров А.И.,  
Балтахинова М.Е., Аммосова Е.П., Федорова В.И.

Полиморфизм ALA54THR гена *FABP2*  
и метаболический синдром в якутской популяции

Кононова С.К., Сидорова О.Г., Платонов Ф.А.,  
Ижевская В.Л., Хуснудинова Э.К., Федорова С.А.

Генетическое тестирование и информированное согласие для  
спиноцеребеллярной атаксии I типа, наиболее распространенного  
наследственного заболевания в якутской популяции

Неустроева Т.С., Тихонов Д.Г., Платонов Ф.А., Яковлева Н.В.

Показатели качества жизни и коммуникации больных  
спиноцеребеллярной атаксией I типа

Николаев В.М., Засимова Е.З., Александрова Е.Н., Григорьева Л.В.,  
Иванова Ф.Г., Гольдерова А.С., Иванов П.М., Федорова С.А.

Анализ ассоциаций генетических полиморфизмов 481C>T,  
590G>AI 857G>A гена фермента N-ацетилтрансферазы

2 (*NAT2*) с риском развития рака легкого у якутов

Осацковский В.Л., Сивцева Т.М.

Геном и генетическое здоровье якутского этноса

Пшенникова В.Г., Барашков Н.А., Соловьев А.В., Романов Г.П.,  
Терютина Ф.М., Пусух О.Л., Сазонов Н.Н., Джемилева Л.У.,  
Хуснудинова Э.К., Томский М.И., Федорова С.А.

Анализ информативности компьютерных *in silico*  
предсказательных программ при оценке клинической

значимости миссенс-замен гена *GJB2* (Cx26)

Романова А.Н., Воевода М.И., Максимов В.Н.

Исследование ассоциации четырех однонуклеотидных  
полиморфизмов с артериальной гипертензией  
и инфарктом миокарда в РС(Я):  
этнические и гендерные особенности

## CONTENTS

**MATERIALS OF THE SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE  
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «MODERN  
APPROACHES AND PROSPECTS OF GENETIC  
RESEARCH IN YAKUTIA»,  
SEPTEMBER 7, 2017, YAKUTSK**

Akhmadeeva G.N., Khidiyatova I.M., Nasibullin T.R., Baitimerov A.R.,  
Magzhanov R.V., Khusnudinova E.K.

Research of association of polymorphic variants of genes dopamine  
system's (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *TH*, *COMT* and *MAO-B*)  
with idiopathic Parkinson's disease

Gimalova G.F., Karunas A.S., Kvantimerova E.F.,  
Zagidullin Sh.Z., Khusnudinova E.K.

Investigation of the role of polymorphic variants of cytokine genes  
in the development of urticaria in the Republic Bashkortostan

Gotovtsev N.N., Barashkov N.A., Borisova T.V., Pak M.V.,  
Alekseeva M.P., Innokentieva N.N., Loskutova K.S.,  
Pshennikova V.G., Rafailov A.M., Lekhanova S.N., Fedorova S.A.

Approbation of the molecular genetic method for the diagnosis  
of *Helicobacter pylori* infection in Yakutia

Zvenigorodki V., Fedorova S.A., Hollard K., Gonzales A.,  
Alekseev A., Bravina R.I., Krubesi E., Keizer K.

A new approach to genetic kinship testing  
in Yakut archaeology

Karpova A.G., Savostyanov A.N., Bazovkina D.V.,  
Tamozhnikov S.S., Saprygin A.E., Proshina E.A.,  
Borisova N.V., Aftanas L.I.

Allelic polymorphism of the serotonin transporter  
as a formation factor of the behavioral cognitive control  
in the Yakuts

Klimova T.M., Zakharova R.N., Fedorov A.I.,  
Baltakhinova M.E., Ammosova E.P., Fedorova V.I.

ALA54THR polymorphism of the *FABP2* gene  
and metabolic syndrome in the Yakut population

Kononova S.K., Sidorova O.G., Platonov F.A.,  
Izhevskaya V.L., Khusnudinova E.K., Fedorova S.A.

Genetic testing and informed consent  
for type I spinocerebellar ataxia, the most common  
hereditary disease in the Yakut population

Neustroeva T.S., Tikhonov D.G., Platonov F.A., Yakovleva N.V.

Indicators of quality of life and communication of patients with type I  
spinocerebellar ataxia

Nikolaev V.M., Zasimova E.Z., Aleksandrova E.N., Grigorieva L.V.,  
Ivanova F.G., Golderova A.S., Ivanov P.M., Fedorova S.A.

Analysis of associations of genetic polymorphisms 481C>T,  
590G>AI 857G>A gene of the enzyme N-acetyltransferase

2 (*NAT2*) with the risk of lung cancer in the Yakuts

Osakovsky V.L., Sivtseva T.M.

Genome and genetic health of the Yakut ethnos

Pshennikova V.G., Barashkov N.A., Soloviev A.V., Romanov G.P.,  
Teryutin F.M., Posukh O.L., Sazonov N.N., Dzhemileva L.U.,  
Khusnudinova E.K., Tomsky M.I., Fedorova S.A.

Informative parameters of predictive *in silico* computer programs  
in assessing clinical significance of missense variants

of *GJB2* (Cx26) gene

Romanova A.N., Voevoda M.I., Maksimov V.N.

Association of four single nucleotide polymorphisms  
with arterial hypertension and myocardial infarction  
in the RS(Ya):  
ethnic and gender features



Романов Г.П., Барашков Н.А., Терютин Ф.М., Пшениникова В.Г., Соловьев А.В., Рафаилов А.М., Сазонов Н.Н., Джемилева Л.У., Посух О.Л., Хуснудинова Э.К., Федорова С.А.	Romanov G.P., Barashkov N.A., Teryutin F.M., Pshennikova V.G., Soloviev A.V., Rafailov A.M., Sazonov N.N., Dzhemileva L.U., Posukh O.L., Khusnudinova E.K., Fedorova S.A.
Частота мутации m.1555A>G гена <i>MT-RNR1</i> митохондриальной ДНК у индивидуумов с нарушениями слуха в Якутии	Frequency of m.1555a>g mutation in <i>MT-RNR1</i> gene of mitochondrial DNA among deaf individuals in Yakutia
Савостьянов А.Н., Сапрыгин А.Е., Бочаров А.В., Аюшева Т.А., Мешкова В.А., Базовкина Д.В., Карпова А.Г., Борисова Н.В., Афтanas Л.И.	Savostyanov A.N., Saprygin A.E., Bocharov A.V., Ayusheeva T.A., Meshkova V.A., Bazovkina D.V., Karpova A.G., Borisova N.V., Aftanas L.I.
Взаимосвязь ЭЭГ-реакций в условиях распознавания эмоциональной лексики у якутов с аллельными полиморфизмами транспортера серотонина	Interrelation of EEG reactions in conditions of recognition of emotional vocabulary in Yakuts with allele polymorphisms of the serotonin transporter
Сивцева Т.М., Осаковский В.Л.	Sivtseva T.M., Osakovski V.L.
Генетика вилюйского энцефаломиелита	Genetics of Vilyui encephalomyelitis
Сидорова О.Г., Кононова С.К., Платонов Ф.А., Барашков Н.А., Федорова С.А., Хуснудинова Э.К., Ижевская В.Л.	Sidorova O.G., Kononova S.K., Platonov F.A., Barashkov N.A., Fedorova S.A., Khusnudinova E.K., Izhevskaya V.L.
Анализ повторных случаев пренатального ДНК-тестирования спиноцеребеллярной атаксии I типа в Якутии	Analysis of repeated cases of prenatal DNA testing of spinocerebellar ataxia I in Yakutia
Федорова С.А.	Fedorova S.A.
Происхождение якутов: молекулярно-генетические реконструкции в сравнении с гипотезами историков	Origin of the Yakuts: molecular-genetic reconstructions in comparison with the hypotheses of historians
Чугунова С.А., Николаева Т.Я., Игнатьева А.В., Попов М.М.	Chugunova S.A., Nikolaeva T.Ya., Ignatieve A. V., Popov M.M.
Генетические факторы риска тромбофилии у пациентки с ишемическим инсультом молодого возраста (клиническое наблюдение)	Genetic risk factors of thrombofilia in a young ischemic stroke patient (clinical case report)
Явловская Л.Л., Хуснудинова Э.К., Анисимова Н.Ф., Лазаренко В.И.	Yavlovskaya L. L., Khusnudinova E.K., Anisimova N.F., Lazarenko V.I.
Гипотеза развития диабетической ретинопатии у якутов при сахарном диабете 2-го типа	The hypothesis of the development of diabetic retinopathy in the Yakuts at type 2 diabetes mellitus

## МАТЕРИАЛЫ ОЧЕРЕДНОГО НОМЕРА ЖУРНАЛА

Доклад генерального директора ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ» Н.В. Лугинова на торжественном собрании, посвященном 25-летию создания Центра

### Оригинальные исследования

Бегиев О.В., Винокурова Я.В., Бегиев В.Г., Гольдерова А.С.  
Особенности девиантного поведения у детей с нарушением слуха в РС(Я)

Шантанова Л.Н., Николаев С.М., Матханов И.Э., Гуляев С.М., Татаринова Н.К., Муруев Б.А., Банзаракшев В.Г.

Стресс-протективная активность экстракта *Fornicium uniflorum L.*

### Методы диагностики и лечения

Лазаренко В.А., Антонов А.Е., Прасолов А.В., Чурилин М.И.  
Оценка эффективности нейросетевого прогнозирования количественных показателей здоровья у пациентов с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны

Банзаракшев В.Г., Разуваева Я.Г.  
Патоморфологическая и патофизиологическая оценка изменений печени белых крыс при экспериментальной дислипидемии и ее коррекции

### Организация здравоохранения, медицинской науки и образования

Казакова Е.В.

Оценка численности населения, изменения возрастно-полового состава в субъектах РФ на территории ДФО

## THE ISSUE MATERIALS

Report of the General Director of the GAU RS (Ya) «RHN№1-National Center of Medicine» N.V. Luginov at the solemn meeting dedicated to the 25th anniversary of the Center

### Original research

73 Begiev O.V., Vinokurova Ya.V., Begiev V.G., Golderova A.S.  
Features of deviant behavior in children with hearing impairment in the RS(Ya)

76 Shantanova L.N., Nikolaev S.M., Mathanov I.E., Gulyaev S.M., Tatarinova N.K., Muruyev B.A., Banzaraksheev V.G., Razuvaeva Ya.G.

80 Stress-protective activity of the extract of *Fornicium uniflorum L.*

### Methods of diagnosis and treatment

83 Lazarenko V.A., Antonov A.E., Prasolov A.V., Churilin M.I.  
Evaluating the efficiency of neural network prognosis of health quantitative indicators in patients with diseases of the hepatopancreatoduodenal zone

85 Banzaraksheev V.G., Razuvaeva Ya.G.  
Pathomorphological and pathophysiological evaluation of liver changes in white rats with experimental dyslipidemia and its correction

### Organization of health, medical science and education

88 Kazakova E.V.  
Assessment of population, age and sex structure change in territorial subjects of the Russian Federation in the territory of the FEFD



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

Иванов П.М., Абрамов А.Ф., Томский М.И., Гольдерова А.С., Романова А.Н., Киприянова Н.С., Николаев В.М., Афанасьева Л.Н., Николаева Т.И., Жарникова Т.Н., Макарова Н.Н., Мыреева С.А.

Среда и заболеваемость злокачественными новообразованиями населения алмазной провинции Якутии  
Попова Т.Е., Таппахов А.А., Николаева Т.Я.,  
Оконешникова Л.Т., Петрова А.Ю., Говорова Т.Г.,  
Семенов А.А., Гоголева Л.Н., Ноева Н.Н., Соктоева Т.В.

Эпидемиология болезни Паркинсона в РС(Я)

Емельянова Э.А., Сафонова С.Л.

Динамика структуры гастроэнтерологической заболеваемости пациентов диспансерных групп 20-летнего наблюдения

Баишева А.Р., Алексеева С.Н., Аргунова Е.Ф., Сухомясова А.Л., Павлова К.К., Никифорова М.Е., Данилова Г.И., Желобцова А.Ф.

Результаты неонатального скрининга на адреногенитальный синдром у детей в РС(Я) за 10 лет

**Питание на Севере**

Абольян Л.В., Лебедева У.М., Степанов К.М., Новикова С.В.

Эпидемиология грудного вскармливания, его значение для здоровья матери и ребенка, благополучия и устойчивого развития общества: обзор современных данных

**Актуальная тема**

Шац М.М., Скачков Ю.Б., Черепанова А.П.

Уличный травматизм г. Якутска как производная состояния дорожных систем

**Научные обзоры и лекции**

Чахов А.А., Ушницкий И.Д.

Роль и значение анатомо-топографических особенностей нижней челюсти при проведении мандибулярной анестезии

**Точка зрения**

Егорова А.Г., Романова А.Н.

Применение продуктов пчеловодства в кардиологии: опыт, проблемы внедрения в медицинскую практику

**Случай из практики**

Горохова А.В., Самсонова Е.В., Аргунова Е.Ф., Иванова О.Н.  
Синдром Альпорта у ребенка 16 лет

Сидорова О.Г., Захарова А. В., Москвина О.А.,  
Павлова Н.Л., Круткова М.Л., Корякина М.В.,

Суздалова Т.С., Готовцева Л.В., Шиц И.В., Москвитина Е.Н.,  
Шведова А.З., Андреев А.А., Кононова С.К.

Случаи пренатальной диагностики синдрома обратной артериальной перфузии в Якутии

**Из хроники событий 128 Events chronicle**

**Hygiene, sanitation, epidemiology  
and medical ecology**

Ivanov P.M., Abramov A.F., Tomsky M.I., Golderova A.S., Romanova A.N., Kipriyanova N.S., Nikolaev V.M., Afanasyeva L.N., Nikolaeva T.I., Zharnikova T.N., Makarova N.N., Myreeva S.A.

92 The environment and incidence of malignant neoplasms in the population of the diamond province of Yakutia

Popova T.E., Tappakhov A.A., Nikolaeva T.Ya.,

Okoneshnikova L.T., Petrova A.Yu., Govorova T.G.,

Semenov A.A., Gogoleva L.N., Noeva N.N., Soktoeva T.V.

98 Epidemiology of Parkinson's disease in the RS(Ya)

Emelyanova E.A., Safonova S.L.

101 Dynamics of the structure of gastroenterological morbidity in patients of dispensary groups of 20–year observation

Baishova A.R., Alekseeva S.N., Argunova E.F., Sukhomyssova A.L.,

Pavlova K.K., Nikiforova M.E., Danilova G.I., Zhelobtsova A.F.

104 Results of neonatal screening on adrenogenital syndrome

in children in the RS (Ya) for 10 years

**Nutrition in the North**

Abolyan L.V., Lebedeva U.M., Stepanov K.M., Novikova S.V.

Epidemiology of breastfeeding, its importance for maternal and child health, well-being and sustainable development of society: an overview of current data

**Actual topic**

Shats M.M., Skachkov Yu.B., Cherepanova A.P.

113 Street traumatism in Yakutsk as a derivative of state of road systems

**Scientific reviews and lectures**

Chakhov A.A., Ushnitsky I.D.

116 The role and importance of anatomical and topographical features of the mandible at mandibular anesthesia

**Point of view**

Egorova A.G., Romanova A.N.

119 Application of bee products in cardiology: experience, implementation problems in medical practice

**Clinical case**

Gorokhova A.V., Samsonova E.V., Argunova E.F., Ivanova O.N.

122 Alport syndrome in a 16 years old child

Sidorova O.G., Zakharova A. V., Moskvina O.A.,

Pavlova N.L., Krutikova M.L., Koryakina M.V.,

Suzdalova T.S., Gotovtseva L.V., Shits I.V., Moskvitina E.N.,

Shvedova A.Z., Andreev A.A., Kononova S.K.

124 Cases of prenatal diagnosis of reverse arterial perfusion syndrome in Yakutia



# МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЯКУТИИ»

Г.Н. Ахмадеева, И.М. Хидиятова, Т.Р. Насибуллин,  
А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова

## ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИ- МОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ДОФАМИ- НЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *TH*, *COMT* И *МАО-В*) С ИДИО- ПАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

УДК 616.858-008.6

Изучено влияние полиморфных вариантов генов дофаминергической системы: локусов rs4532 гена *DRD1*, Taq1 и rs6275 гена *DRD2*, rs6280 гена *DRD3*, VNTR 120bp, VNTR 48bp и rs747302 гена *DRD4* (рецепторов дофамина), (TCAT)n-повторов гена *TH* (тирозингидроксилазы), rs4680 гена *COMT* (catehol-орт-метилтрансферазы) и rs1799836 гена *MAO-B* (моноаминооксидазы типа Б) на развитие болезни Паркинсона (БП) у татар. В исследование включены пациенты с идиопатической БП и здоровые индивиды татарской этнической принадлежности, проживающие на территории Республики Башкортостан. Обнаружена ассоциация аллеля rs4680\*G и генотипа rs4680\*G/G гена *COMT* с развитием БП, особенно ее смешанной акинетико-ригидно-дрожательной формы и в возрасте после 60 лет. Выявлена ассоциация аллеля rs1799836\*C гена *MAO-B* с развитием акинетико-ригидно-дрожательной формы БП у мужчин. Комплексный анализ с помощью алгоритма APSampler показал, что наиболее значимым сочетанием, ассоциированным с повышенным развитием БП, является сочетание аллелей rs4680(*COMT*)\*G и (TCAT)nTH\*8 с аллелями генов рецепторов серотонина rs6311(*HTR2A*)\*A и rs6296(*HTR1B*)\*G. Единственным протективным сочетанием оказалось триallelальное сочетание rs4532(*DRD1*)\*T + rs4680(*COMT*)\*A + rs1800532(*TPH1*)\*T.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, дофамин, полиморфные варианты гена, катехол-орт-метилтрансфераза, тиозингидроксилаза, моноаминооксидаза типа Б, рецепторы дофамина.

We analyzed the polymorphic variants of the genes of the dopaminergic system: the rs4532 of the *DRD1* gene, Taq1 and rs6275 of the *DRD2* gene, rs6280 of the *DRD3* gene, VNTR 120bp, VNTR 48bp and rs747302 of the *DRD4* gene (dopamine receptors), (TCAT)n-repeats of the *TH* gene (tyrosine hydroxylase), rs4680 of the *COMT* gene (catechol-O-methyltransferase) and rs1799836 of the *MAO-B* gene (monoamine oxidase B). The study included patients with idiopathic PD and healthy individuals of the Tatar ethnicity living on the territory of the Republic of Bashkortostan (RB). There is the association of the allele rs4680\*G and the genotype rs4680\*G/G of the *COMT* gene with PD development ( $p=0,5*10^{-5}$ ; OR=1,73 and  $p=0,36*10^{-4}$ ; OR=2,22, respectively), especially its akinetic-rigid-trembling form ( $p=10^{-6}$ ; OR=2,86 and  $p=0,3*10^{-5}$ ; OR=4,87, respectively) and its manifestation after 60 years ( $p=0,12*10^{-3}$ ; OR=2,03 and  $p=0,14*10^{-2}$ ; OR=2,51, respectively) in Tatar ethnicity. There is the association of allele rs1799836\*C of the *MAO-B* gene with PD development in Tatar men ( $p=0,7*10^{-3}$ ; OR=2,88). A complex analysis using the APSampler algorithm showed that the most significant combination associated with increased PD development was the combination of rs4680(*COMT*)\*G and (TCAT)nTH\*8 alleles with rs6311(*HTR2A*)\*A and rs6296(*HTR1B*)\*G alleles of the genes of serotonin receptors. The only protective combination was triallellic combination of rs4532(*DRD1*)\*T, rs4680(*COMT*)\*A and rs1800532(*TPH1*)\*T alleles.

**Keywords:** Parkinson's disease, dopamine, polymorphic variants of the gene, dopamine receptors, monoamine oxidase B, tyrosine hydroxylase, catechol-O-methyltransferase.

Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН: **АХМАДЕЕВА Гульнара Наильевна** – заочный аспирант, врач невролог Республиканского консультативно-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулиновтерапии ООО «Национальный медицинский холдинг «Медстандарт», nevrolog.uga@gmail.com, **ХИДИЯТОВА Ирина Михайловна** – д.б.н., проф., зав. лаб., molgen@anrb.ru, **НАСИБУЛЛИН Тимур Русланович** – к.б.н., с.н.с., **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., врио директора; **БАЙТИМЕРОВ Азамат Рамзович** – к.м.н., врач невролог, руководитель Республиканского КДЦ экстрапирамидной патологии и ботулиновтерапии ООО «Национальный медицинский холдинг «Медстандарт», ramza30@bk.ru; **МАГЖАНОВ Рим Валеевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Башкирского ГМУ МЗ РФ, гл. специалист Республиканского КДЦ экстрапирамидной патологии и ботулиновтерапии ООО «Национальный медицинский холдинг «Медстандарт», mcjanoff@yandex.ru.

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой спорадическое многофакторное заболевание с определенной генетической предрасположенностью. Во всем мире проводятся исследования по поиску возможных ассоциаций генов с развитием БП и ее различных клинических особенностей, при этом работ, изучающих возможную генетическую основу развития нейропсихологических расстройств при БП, немного. Имеются данные, подтвердившие наличие ассоциаций когнитивных нарушений при БП с аллельными вариантами гена катехол-орт-метилтрансферазы (*COMT*) [6] и гена белка тау (*MAPT*) [14]. В нашей лаборатории ранее были проведены исследования роли митохондриальной ДНК [1], полиморфных вариантов генов дофаминергической системы:

транспортера дофамина, тиозингидроксилазы и катехол-орт-метилтрансферазы [3, 4], рецептора *DRD4* [2] в развитии БП. В связи с этим большой интерес представляет изучение возможных ассоциаций генов с развитием БП в таком многонациональном регионе, как Республика Башкортостан (РБ).

**Цель:** исследовать влияние 10 полиморфных вариантов генов дофаминергической системы: рецепторов дофамина (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3* и *DRD4*), ферментов моноаминооксидазы типа Б (*MAO-B*), тиозингидроксилазы (*TH*) и катехол-орт-метилтрансферазы (*COMT*) на развитие БП и особенности клинического течения заболевания у татар.

**Материалы и методы исследования.** Нами обследовано 264 пациен-

Таблица 1

Распределение частоты аллелей и генотипов исследованных полиморфных локусов генов дофаминергической системы у пациентов с БП и в контрольной группе

Выборки	Частота аллелей, n (p,%)		Частота генотипов, n (p,%)			N
	*C	*T	*C/C	*C/T	*T/T	
1	2	3	4	5	6	7
<b>DRD1 (rs4532)</b>						
Контроль	192 (28,15)	490 (71,85)	26 (7,62)	140 (41,06)	175 (51,32)	341
Пациенты с БП	120 (27,27)	320 (72,73)	19 (8,64)	82 (37,27)	119 (54,09)	220
РД форма	47 (27,98)	121 (72,02)	10 (11,9)	27 (32,14)	47 (55,95)	84
АР форма	19 (31,67)	41 (68,33)	4 (13,33)	11 (36,67)	15 (50)	30
АРД форма	26 (26)	74 (74)	2 (4)	22 (44)	26 (52)	50
Маниф. до 45 лет	10 (26,32)	28 (73,68)	2 (10,53)	6 (31,58)	11 (57,89)	19
Маниф. 45-60 лет	34 (27,42)	90 (72,58)	6 (9,68)	22 (35,48)	34 (54,84)	62
Маниф. после 60 лет	53 (26,77)	145 (73,23)	8 (8,08)	37 (37,37)	54 (54,55)	99
<b>DRD2 (Taq1, или 32806C&gt;T)</b>						
	*A1	*A2	*A1/A1	*A1/A2	*A2/A2	
Контроль	176 (22,56)	604 (77,44)	17 (4,36)	142 (36,41)	231 (59,23)	390
Пациенты с БП	107 (24,21)	335 (75,79)	14 (6,33)	79 (35,75)	128 (57,92)	221
РД форма	28 (19,44)	116 (80,56)	5 (6,94)	18 (25)	49 (68,06)	72
АР форма	16 (25)	48 (75)	1 (3,12)	14 (43,75)	17 (53,12)	32
АРД форма	32 (25,4)	94 (74,6)	4 (6,35)	24 (38,1)	35 (55,56)	63
Маниф. до 45 лет	8 (19,05)	34 (80,95)	2 (9,52)	4 (19,05)	15 (71,43)	21
Маниф. 45-60 лет	30 (24,19)	94 (75,81)	3 (4,84)	24 (38,71)	35 (56,45)	62
Маниф. после 60 лет	48 (23,76)	154 (76,24)	6 (5,94)	36 (35,64)	59 (58,42)	101
<b>DRD2 (rs6275 или NcoI)</b>						
	*A	*G	*A/A	*A/G	*G/G	
Контроль	331 (39,4)	509 (60,6)	70 (16,67)	191 (45,48)	159 (37,86)	420
Пациенты с БП	214 (41,47)	302 (58,53)	46 (17,83)	122 (47,29)	90 (34,88)	258
РД форма	76 (41,3)	108 (58,7)	19 (20,65)	38 (41,3)	35 (38,04)	92
АР форма	32 (47,06)	36 (52,94)	7 (20,59)	18 (52,94)	9 (26,47)	34
АРД форма	52 (39,39)	80 (60,61)	10 (15,15)	32 (48,48)	24 (36,36)	66
Маниф. до 45 лет	15 (32,61)	31 (67,39)	3 (13,04)	9 (39,13)	11 (47,83)	23
Маниф. 45-60 лет	61 (42,96)	81 (57,04)	15 (21,13)	31 (43,66)	25 (35,21)	71
Маниф. после 60 лет	99 (42,67)	133 (57,33)	20 (17,24)	59 (50,86)	37 (31,9)	116
<b>DRD3 (rs6280 или Ser9Gly)</b>						
	*C	*T	*C/C	*C/T	*T/T	
Контроль	179 (25,07)	535 (74,93)	27 (7,56)	125 (35,01)	205 (57,42)	357
Пациенты с БП	120 (24,39)	372 (75,61)	16 (6,51)	88 (35,77)	142 (57,72)	246
РД форма	44 (23,66)	142 (76,34)	6 (6,45)	32 (34,41)	55 (59,14)	93
АР форма	15 (24,19)	47 (75,81)	2 (6,45)	11 (35,48)	18 (58,06)	31
АРД форма	31 (26,27)	87 (73,73)	4 (6,78)	23 (38,98)	32 (54,24)	59
Маниф. до 45 лет	9 (22,5)	31 (77,5)	2 (10)	5 (25)	13 (65)	20
Маниф. 45-60 лет	33 (23,57)	107 (76,43)	2 (2,86)	29 (41,43)	39 (55,71)	70
Маниф. после 60 лет	54 (24,11)	170 (75,89)	8 (7,14)	38 (33,93)	66 (58,93)	112
<b>DRD4 (VNTR 120bp)</b>						
	*S	*L	*S/S	*S/L	*L/L	
Контроль	124 (15,9)	656 (84,1)	8 (2,05)	108 (27,69)	274 (70,26)	390
Пациенты с БП	68 (15,39)	374 (84,61)	9 (4,07)	50 (22,62)	162 (73,31)	221
РД форма	20 (14,09)	122 (85,91)	3 (4,23)	14 (19,72)	54 (76,06)	71
АР форма	7 (10,94)	57 (89,06)	0 (0)	7 (21,88)	25 (78,12)	32
АРД форма	22 (17,19)	106 (82,81)	4 (6,25)	14 (21,88)	46 (71,88)	64
Маниф. до 45 лет	8 (19,05)	34 (80,95)	2 (9,52)	4 (19,05)	15 (71,43)	21
Маниф. 45-60 лет	16 (12,90)	108 (87,10)	1 (1,61)	14 (22,58)	47 (75,81)	62
Маниф. после 60 лет	30 (14,85)	172 (85,15)	5 (4,95)	20 (19,80)	76 (75,25)	101
<b>DRD4 (rs747302 или 616C&gt;T)</b>						
	*C	*G	*C/C	*C/G	*G/G	
Контроль	285 (37,4)	477 (62,6)	48 (12,6)	189 (49,61)	144 (37,8)	381
Пациенты с БП	168 (37)	286 (63)	30 (13,22)	108 (47,58)	89 (39,21)	227
РД форма	59 (37,82)	97 (62,18)	12 (15,38)	35 (44,87)	31 (39,74)	78
АР форма	23 (38,33)	37 (61,67)	5 (16,67)	13 (43,33)	12 (40)	30
АРД форма	44 (36,07)	78 (63,93)	6 (9,84)	32 (52,46)	23 (37,7)	61
Маниф. до 45 лет	12 (31,58)	26 (68,42)	1 (5,26)	10 (52,63)	8 (42,11)	19

та с идиопатической спорадической болезнью Паркинсона (диагноз был установлен согласно клиническим диагностическим критериям Банка мозга общества болезни Паркинсона Великобритании). Учитывались клиническая форма и возраст манифестиации заболевания. В качестве контрольной группы было привлечено 420 здоровых добровольцев, соответствовавших выборке больных по полу и среднему возрасту. Все исследуемые лица принадлежат этнической группе татар, проживающих на территории РБ.

Выделение ДНК проводили методом последовательной фенольно-хлороформной экстракции [10]. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК и дальнейшего рестрикционного анализа (ПДРФ). При статистической обработке результатов применялись критерий  $\chi^2$  (с введением поправки Йетса) и двусторонний вариант критерия Фишера (с поправкой Бонферонни). Ассоциацию полиморфных вариантов с БП анализировали с помощью программы PLINK 1.07 [11]. Поиск сочетаний аллелей и генотипов, ассоциированных с БП, осуществлялся в программе APSampler 3.6.1 [8]. Уровень значимости считался достоверным при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Распределение частоты генотипов и аллелей исследованных локусов приведено в табл. 1 и 2, а сравнительный анализ по полученным данным – в табл. 3. Во всех исследованных группах как контрольной выборки, так и больных распределение частоты генотипов исследованных полиморфных вариантов соответствует равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

Рецепторы дофамина (пре- и постсинаптические) участвуют в механизмах дофаминергической передачи и являются главной мишенью для большинства противопаркинсонических препаратов. Исследованный нами полиморфный вариант rs4532 (-48G>A) гена DRD1 (рецептора дофамина D1) представляет собой однонуклеотидную замену С/Т в области 5'-UTR (-48G>A) [7] и, изменяя посттранскрипционную регуляцию, воздействует на стабильность мРНК белка. Анализ данного полиморфизма у 220 пациентов с БП и 341 контрольного индивидуума достоверных ассоциаций с развитием БП не выявил.

Полиморфный вариант rs1800497 (Taq1A) гена DRD2 (рецептора дофамина D2), представляющий собой

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
Маниф. 45-60 лет	53 (40,15)	79 (59,85)	11 (16,67)	31 (46,97)	24 (36,36)	66
Маниф. после 60 лет	66 (33,33)	132 (66,67)	11 (11,11)	44 (44,44)	44 (44,44)	99
<b>MAO-B (rs1799836) (мужчины)</b>						
	*C	*T	*C/C	*C/T	*T/T	N
Контроль	74 (29,13)	180 (70,87)	37 (29,13)	0	90 (70,87)	127
Пациенты с БП	76 (35,19)	140 (64,81)	38 (35,19)	0	70 (64,81)	108
РД форма	24 (27,91)	62 (72,09)	12 (27,91)	0	31 (72,09)	43
АР форма	10 (35,71)	18 (64,29)	5 (35,71)	0	9 (64,29)	14
АРД форма	26 (54,17)	22 (45,83)	13 (54,17)	0	11 (45,83)	24
Маниф. до 45 лет	6 (33,33)	12 (66,67)	3 (33,33)	0	6 (66,67)	9
Маниф. 45-60 лет	16 (40)	24 (60)	8 (40)	0	12 (60)	20
Маниф. после 60 лет	38 (34,55)	72 (65,45)	19 (34,55)	0	36 (65,45)	55
<b>MAO-B (rs1799836) (женщины)</b>						
Контроль	171 (36,69)	295 (63,31)	33 (14,16)	105 (45,06)	95 (40,77)	233
Пациенты с БП	96 (35,56)	174 (64,44)	21 (15,56)	54 (40)	60 (44,44)	135
РД форма	28 (27,45)	74 (72,55)	5 (9,8)	18 (35,29)	28 (54,91)	51
АР форма	16 (50)	16 (50)	4 (25)	8 (50)	4 (25)	16
АРД форма	21 (30,88)	47 (69,12)	5 (14,71)	11 (32,35)	18 (52,94)	34
Маниф. до 45 лет	7 (31,82)	15 (68,18)	1 (9,1)	5 (45,45)	5 (45,45)	11
Маниф. 45-60 лет	31 (32,98)	67 (67,02)	5 (10,2)	21 (42,86)	23 (46,94)	49
Маниф. после 60 лет	41 (36,61)	71 (63,39)	11 (19,64)	19 (33,93)	26 (46,43)	56
<b>COMT (rs4680 или 1947G&gt;A)</b>						
	*H (G)	*L (A)	*H/*H (G/G)	*L/*H (G/A)	*L/*L (A/A)	N
Контроль	306 (48,73)	322 (51,27)	67 (21,34)	172 (54,78)	75 (23,89)	314
Пациенты с БП	328 (62,12)	200 (37,88)	100 (37,8)	128 (48,48)	36 (13,64)	264
РД форма	100 (56,82)	76 (43,18)	30 (34,09)	40 (45,45)	18 (20,45)	88
АР форма	40 (58,82)	28 (41,18)	11 (32,35)	18 (52,94)	5 (14,71)	34
АРД форма	95 (73,08)	35 (26,92)	37 (56,92)	21 (32,31)	7 (10,77)	65
Маниф. до 45 лет	17 (50)	17 (50)	5 (29,41)	7 (41,18)	5 (29,41)	17
Маниф. 45-60 лет	56 (50,91)	54 (49,09)	16 (29,10)	24 (43,64)	15 (27,27)	55
Маниф. после 60 лет	104 (65,82)	54 (34,18)	32 (40,51)	40 (50,63)	7 (8,86)	79

Примечание. В табл. 1 и 2 п – число хромосом, р – частота (%), N – число индивидов; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-риgidная форма; ард – акинетико-риgidно-дрожательная форма.

однонуклеотидную замену 32806C>T, также способен изменять экспрессию белка. Показано, что у носителей аллеля rs1800497\*T (Taq1A\*A1) отмечается дефицит дофамина. Второй исследованный нами полиморфный вариант гена *DRD2* – rs6275 (Ncol или His313His), однонуклеотидная замена 939C>T в 6-м экзоне, влияет на уровень экспрессии гена *DRD2*: аллель rs6275\*C способствует его повышению. Проведенный нами анализ данных двух полиморфных вариантов статистически значимых результатов не обнаружил.

Локус rs6280 гена *DRD3* (рецептора дофамина D3) представляет собой однонуклеотидную замену, приводящую к замене серина на остаток глицина (Ser9Gly). У носителей генотипа *DRD3*\*Gly/Gly отмечается самая высокая активность рецептора [5]. Проведенный нами анализ полиморфизма у 246 пациентов с БП и 357 здоровых добровольцев ассоциаций с основными клиническими характеристиками

БП в этнической группе татар не обнаружил.

Ген *DRD4* (рецептора дофамина D4) широко исследуется во всем мире как один из вероятных генов-кандидатов развития различных психоневрологических и психиатрических синдромов и заболеваний. В наше исследование мы включили три его полиморфных варианта, модифицирующих экспрессию гена. Первый – участок с повторяющейся последовательностью в 48 п.н. с числом повторов от 2 до 11 копий в 3-м экзоне (VNTR 48bp). Считается, что у носителей «длинных» (7 и более повторов) аллелей чувствительность рецептора к дофамину ниже, чем у носителей «коротких» (6 и менее) аллелей. В ходе проведенного нами анализа локуса у 229 пациентов с БП и 379 контрольных индивидуумов ассоциаций с клиническими характеристиками БП не найдено.

Второй полиморфный вариант гена *DRD4*, представляющий собой дупликацию участка 120 п.н. в промоторном

регионе гена (*DRD4* 120bp), может содержать 1-4 копии [12]; при этом с увеличением числа копий отмечается уменьшение экспрессии гена. В обследованных нами выборках в данном локусе было выявлено два типа аллелей: *DRD4*\*L – «длинный» (с 2 копиями повтора), и *DRD4*\*S – «короткий» (с 1 копией). Анализ ассоциаций полиморфного варианта с развитием БП и её различными клиническими характеристиками у 221 пациента с БП и 390 здоровых лиц не обнаружил статистически достоверных различий.

Третий полиморфный вариант гена *DRD4* – rs747302 (однонуклеотидная замена 616C>T) – в случае наличия аллеля *DRD4*\*C может приводить к потере АР-2-сайта связывания и препрессировать транскрипцию гена. Проведенный нами анализ данного локуса у 227 пациентов с БП и 381 контрольного индивидуума выявил ассоциации с развитием БП.

Тирозингидроксилаза (TH) является ферментом, катализирующим превращение тирозина в L-ДОФА и, таким образом, ограничивающим скорость биосинтеза дофамина из катехоламинов. Исследуемый нами полиморфный локус тетрануклеотидных повторов (TCAT)n в инtronе 1 (HUMTH01) выполняет роль регуляторного элемента в экспрессии гена, обладая количественным эффектом [12]. Поэтому, предположительно, факторами генетического риска развития заболевания могут являться более «длинные» аллели (TH\*9, TH\*9,3), обусловливающие пониженную экспрессию гена. Однако проведенный нами анализ данного полиморфизма у 210 пациентов с БП и 298 контрольных индивидуумов не обнаружил каких-либо значимых результатов, свидетельствующих о влиянии этого полиморфизма на развитие БП. При этом ранее при анализе числа тетрануклеотидных повторов (TCAT)n в гене *TH*, проведенном в нашей лаборатории на значительно меньших по количеству выборках больных и контроля, была показана ассоциация генотипа \*6/\*8 данного гена с акинетико-риgidной формой БП ( $p=0,007$ ;  $OR=4,75$ ;  $95\%CI=1,43-15,33$ ) [3].

Фермент катехол-О-метилтрансфераза (COMT) катализирует первую стадию метаболической деградации дофамина, при этом COMT может существовать в двух вариантах – с высокой и низкой активностью. Уровень активности фермента детерминирован однонуклеотидным полиморфным вариантом rs4680 (1947G>A) в 4-м экзоне гена COMT и определяется генотипом человека: генотип 1947A/A

Таблица 2

Распределение частоты аллелей и генотипов локусов у пациентов с БП и в контрольной группе

Аллель	Контроль		БП		Генотип	Контроль		БП	
	n	p (%)	n	p (%)		n	p (%)	n	p (%)
<b>DRD4 (VNTR 48bp)</b>									
*2R	78	10,29	33	7,21	*2R/2R	17	4,49	7	3,06
					*2R/3R	3	0,79	3	1,31
					*2R/4R	41	10,82	15	6,55
*3R	29	1,19	17	3,71	*2R/5R	0	0	1	0,44
					*2R/7R	0	0	0	0
					*2R/8R	0	0	0	0
*4R	605	79,82	367	80,13	*3R/3R	4	1,06	2	0,87
					*3R/4R	16	4,22	10	4,37
					*4R/4R	261	68,87	159	69,43
*5R	21	2,77	17	3,71	*4R/5R	9	2,38	8	3,49
					*4R/7R	16	4,22	13	5,68
					*4R/8R	1	0,26	1	0,44
*7R	24	3,17	19	4,15	*5R/5R	5	1,32	3	5,68
					*5R/7R	1	0,26	1	0,44
					*7R/7R	3	0,79	2	0,88
*8R	1	0,13	3	0,66	*8R/8R	8	2,11	1	0,44
					N	379		229	
<b>TH (повторы (TCAT)n)</b>									
*6	159	26,68	109	25,95	*6/6	18	6,04	14	6,67
					*6/7	33	11,07	27	12,86
					*6/8	19	6,38	16	7,62
*7	99	16,61	86	20,48	*6/9	24	8,05	13	6,19
					*6/9,3	46	15,44	24	11,43
					*6/10	1	0,34	1	0,48
*8	66	11,07	48	11,43	*7/7	2	0,68	6	2,86
					*7/8	11	3,69	4	1,91
					*7/9	17	5,71	15	7,14
*9	101	16,95	71	16,91	*7/9,3	33	11,07	28	13,33
					*7/10	1	0,34	0	0
					*8/8	1	0,34	1	0,48
*9,3	165	27,69	105	25	*8/9	13	4,36	15	7,14
					*8/9,3	20	6,71	11	5,24
					*8/11	1	0,34	0	0
*10	22	3,69	16	3,81	*9/9	10	3,41	4	1,91
					*9/9,3	26	8,73	20	9,52
					*9,3/9,3	20	6,71	11	5,24
*11	2	0,34	0	0	*10/10	1	0,34	0	0
					N	298		210	

Таблица 3

Сравнительный анализ частоты генотипов и аллелей исследованных полиморфных локусов генов дофаминергической системы с развитием БП, ее клинических форм и возрастом манифестиации

Генотип, аллель	Сравниваемые группы	p	$\chi^2$	OR	95% CI	
<b>MAO-B (rs1799836) (мужчины)</b>						
*C/*C		0,0169* (0,051**)	5,71	2,58	1,18-6,70	
*T/*T		0,0169* (0,051**)	5,71	2,58	1,18-6,70	
*C	АРД форма /	0,0007*	11,42	2,88	1,53-5,39	
*T	контроль	0,0007*	11,42	0,35	0,19-0,65	
<b>COMT (rs4680 или 1947G&gt;A)</b>						
*H/*H (G/G)	БП /	0,000012* (0,000036**)	19,10	2,22	1,56-3,25	
*L/*H (G/A)		0,13	2,28	0,78	0,56-1,08	
*L/*L (A/A)		0,0018* (0,0054**)	9,71	0,50	0,33-0,78	
*H (G)		0,000005*	20,78	1,73	1,36-2,18	
*H/*H (G/G)	АРД форма /	0,000001* (0,000003**)	34,25	4,87	2,78-8,53	
*L/*H (G/A)		0,00097* (0,0029**)	10,88	0,34	0,22-0,69	
*L/*L (A/A)		0,02* (0,06**)	5,46	0,39	0,17-0,88	
*H (G)		0,000001*	25,63	2,86	1,88-4,34	
*H/*H (G/G)	манифестиация	0,00045* (0,00135**)	12,31	2,51	1,49-4,24	
*L/*H (G/A)		0,51	0,44	0,85	0,52-1,39	
*L/*L (A/A)		0,000001* (0,000003**)	53,66	0,08	0,04-0,18	
*H (G)		0,00012*	14,79	2,03	1,41-2,92	
после 60 лет /						
контроль						

Примечание.  $\chi^2$  – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; \* – значение  $p < 0,005$ ; \*\* – уровень значимости  $p$  с поправкой Бонферони.

(108Met/Met), в литературе обозначаемый как *COMT*\*L/L, определяет вариант с низкой активностью фермента, 1947G/G (108Val/Val, *COMT*\*H/\*H) – вариант с высокой активностью. Исследование данного локуса представляло собой репликацию полученных ранее данных [3] на расширенных выборках больных и контроля, в которых лица татарской этнической принадлежности составляли 264 и 314 чел. соответственно. Нами была подтверждена выявленная ранее ассоциация генотипа rs4680\*G/G и аллеля rs4680\*G, детерминирующих синтез фермента с более высокой активностью, с болезнью Паркинсона, ее акинетико-ригидно-дрожательной формой и возрастом начала заболевания после 60 лет (табл. 3).

Фермент моноаминооксидаза типа В (MAO-B) также регулирует распад дофамина. Полиморфный вариант rs1799836 представляет собой однонуклеотидную замену A/G в 36 bp вверх от 5'-UTR гена *MAO-B*, при этом аллель rs1799836\*G связан с более низкой активностью фермента [9]. Нами проведен анализ полиморфного варианта rs1799836 гена *MAO-B* у 243 пациентов с БП (108 мужчин) и 360 здоровых лиц (127 мужчин): у мужчин с развернутой формой БП отмечена достоверно более высокая частота аллеля \*C ( $p=0,0007$ ) по сравнению с контролем (табл. 3).

В комплексный анализ с помощью алгоритма APSampler были включены 684 татара (264 пациента с БП и 420 чел. в контрольной группе). Получено 13 сочетаний аллелей, ассоциированных с повышенным, и 1 – с пониженным риском развития БП. Негативно влияющие сочетания несут общий аллель rs4680(*COMT*)\*G или генотип rs4680(*COMT*)\*G/G, или аллель rs6311(*HTR2A*)\*A, или аллель (TCAT)nTH\*8, или rs1800497(*DRD2*)\*A2. Все сочетания данных аллелей положительно ассоциированы с БП и имеют  $p$  меньше 0,0215. В случае, если в сочетании присутствуют хотя бы три аллеля из четырех, ассоциация с развитием БП значительно увеличивается и  $p$  имеет значение меньше 0,0172. Если же в сочетании присутствует аллель rs4680(*COMT*)\*G, величина  $p$  имеет значение в диапазоне от 0,0136 до 0,0016. Наиболее значимым оказалось сочетание rs4680(*COMT*)\*G + (TCAT)nTH\*8 + rs6311(*HTR2A*)\*A + rs6296 (*HTR1B*)\*G ( $p=0,0083$ ; OR=9,57; 95%CI OR=2,23-41,12). Единственным протективным сочетанием оказывается триаллельное сочетание rs4532 (*DRD1*)\*T + rs4680 (*COMT*)\*A

+ rs1800532 (TPH1)\*T (p=0,0042; OR=0,42; 95%CIOR = 0,28-0,61).

**Заключение.** Таким образом, исходя из результатов нашей работы, можно предположить, что основной вклад в генетическую предрасположенность к развитию болезни Паркинсона и определенных ее клинических характеристик вносят полиморфные варианты генов, затрагивающих основные ступени метаболизма дофамина – генов катехол-О-метилтрансферазы (гентотип rs4680\*G/G и аллель rs4680\*G),monoаминооксидазы типа В (аллель rs1799836\*C) и тирозингидроксилазы (TCAT)n повторы).

## Литература

- Анализ митохондриальной ДНК у пациентов с болезнью Паркинсона и здоровых индивидов татарской этнической принадлежности из Республики Башкортостан / И.Р. Гилязова, Р.И. Кусаинова, Э. Руиз-Песини [и др.] // Медицинская генетика. – 2009. – Т. 8, №3. – С. 39-47.
- Analysis of mitochondrial DNA in patients with Parkinson's disease and healthy individuals of Tatar ethnicity from the Republic of Bashkortostan / I.R. Gilyazova, R.I. Khusainova, E. Ruiz-Pescini [et al.] // Medical genetics. – 2009. – V. 8, №3. – P. 39-47.
- Исследование ассоциации полиморфных вариантов ряда генов метаболизма дофамина с идиопатической болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан / И.Р. Гилязова, И.М. Хидиятова, В.Л. Ахметова [и др.] // Медицинская генетика. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 39-49.
- Study of the association of polymorphic variants of a number of dopamine metabolism genes with idiopathic Parkinson's disease in the Republic of Bashkortostan / I.R. Gilyazova, I.M. Khidiyatova, V.L. Akhmetova [et al.] // Medical Genetics. – 2008. – V. 7, №1. – P. 39-49.
- Исследование влияния полиморфных вариантов гена DRD4 на развитие и течение болезни Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, И.М. Хидиятова, А.З. Садыкова [и др.] // Научный журнал «Известия Самарского научного центра РАН». 2011. – Т. 13. № 3-5. – С. 228.
- Study of the influence of polymorphic variants of the DRD4 gene on the development and course of Parkinson's disease / G.N. Akhmadeeva, I.M. Khidiyatova, A.Z. Sadykova [et al.] // Scientific Journal «News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences». – 2011. – V. 13. – № 3-5. – P. 228.
- Исследование влияния полиморфизма гена COMT на характер клинического течения болезни Паркинсона / И.М. Хидиятова, Г.Н. Ахмадеева, И.Р. Гилязова [и др.] // Неврологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 22-27.
- Study of the influence of polymorphism of the COMT gene on the nature of the clinical course of Parkinson's disease / I.M. Khidiyatova, G.N. Akhmadeeva, I.R. Gilyazova [et al.] // Neurological journal. – 2013. – No. 3. – P. 22-27.
5. A serine to glycine substitution at position 9 in the extracellular N-terminal part of the dopamine D3 receptor protein: no role in the genetic predisposition to bipolar affective disorder / M. Rietschel, M.M. Nöthen, L. Lannfelt [et al.] // Psychiatr. Res. – 1993. – Vol. 46, № 3. – P. 253-9.
6. Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT val 158 met genotype / C.H. Williams-Gray, A. Hampshire, R.A. Barker, A.M. Owen // Brain. – 2008. – Vol. 131, № Pt. 2. – P. 397-408.
7. DNA sequence polymorphisms in genes involved in the regulation of dopamine and serotonin metabolism in rhesus macaques / A. Trefilov, M. Krawczak, J. Berard, J. Schmidtko // Electrophoresis. – 1999. – Vol. 20, № 8. – P. 1771-7.
8. Favorov A.V., Andreevski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani G., Ochs M.F. // Genetics. 2005. V. 171. № 4. P. 2113-2121.
9. Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain / J. Balciuniene, L. Emilsson, L. Oreland [et al.] // Hum. Genet. – 2002. – Vol. 110. – P. 1-7.
10. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucaryotic DNA / C.C. Mathew // Methods in Molecular Biology / ed. Walker J.M. – N.Y.: Human Press, – 1984. – Vol.2. – P.31-34.
11. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses / S. Purcell, B. Neale, K. Todd-Brown [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 559-75.
12. Quantitative effects on gene silencing by allelic variation at a tetranucleotide microsatellite / V. Albanese, N.F. Biguet, H. Kiefer [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2001. – № 10. – P. 1785-1792.
13. Tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) / M.I. Seaman, J.B. Fisher, F. Chang, K.K. Kidd // Am. J. Med. Genet. – 1999. – Vol. 88, № 6. – P. 705-709.
14. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort / C.H. Williams-Gray, J.R. Evans, A. Goris [et al.] // Brain. – 2009. – Vol. 132, № Pt. 11. – P. 2958-69.

Г.Ф. Гималова, А.С. Карунас, Э.Ф. Хантимерова, Ш.З. Загидуллин, Э.К. Хуснутдинова

## ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ КРАПИВНИЦЫ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

УДК 575:616.514

**Целью** настоящей работы явилось исследование полиморфных локусов генов интерлейкинов *IL4* (rs2243250), *IL4R* (rs1805010), *IL10* (rs1800872), *IL13* (rs20541) и фактора некроза опухолей *TNF* (rs1800629) у больных крапивницей и в контрольной группе индивидов. В результате проведенного анализа нами показано, что маркерами повышенного риска развития хронической крапивницы являются аллель rs1800629\*G и генотип rs1800629\*G/G полиморфного локуса гена *TNF*, острой крапивницы – аллель rs2243250\*C гена *IL4*, а крапивницы с сопутствующими аллергическими заболеваниями – генотип rs1800629\*G/A полиморфного локуса гена *TNF*. Таким образом, в данном исследовании показана ассоциация с развитием крапивницы полиморфных вариантов генов *TNF* и *IL4*.

**Ключевые слова:** крапивница, анализ ассоциаций, цитокины, гены, полиморфные варианты.

**The purpose** of this study was to investigate the polymorphic loci of interleukins genes *IL4* (rs2243250), *IL4R* (rs1805010), *IL10* (rs1800872), *IL13* (rs20541) and tumor necrosis factor gene *TNF* (rs1800629) in patients with urticaria and in the control group of individuals. As a result of the analysis, we showed that the rs1800629\*G allele and the rs1800629\*G/G genotype of the *TNF* gene polymorphism are the markers of an increased risk of developing of chronic urticaria, rs2243250\*C allele of the *IL4* gene – of the acute urticaria, and the rs1800629\*G/A genotype of the *TNF* gene is a marker of the urticaria with concomitant allergic diseases development. Thus, this study shows an association with the development of urticaria of polymorphic variants of the *TNF* and *IL4* genes.

**Keywords:** urticaria, association analysis, cytokines, genes, polymorphic variants.

Институт биохимии и генетики УНЦ РАН (г. Уфа): **ГИМАЛОВА Галия Фуатовна** – к.б.н., н.с. galyagimalova@gmail.com, **КАРУНАС Александра Станиславовна** – д.б.н., зам. директора по научной работе, проф. Башкирского ГМУ, carunas@list.ru; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., акад. АН РБ, врио директора, зав. кафедрой БашГУ; Башкирский ГМУ: **ХАНТИМЕРОВА Эльмира Фоатовна** – к.м.н., ассистент, elmirka\_85@mail.ru0075, **ЗАГИДУЛЛИН Шамиль Зарифович** – д.б.н., проф., зав. кафедрой.

**Введение.** В настоящее время в мире наблюдается неуклонный рост частоты и распространенности ал-

лергических заболеваний (А3) кожи, которыми в разных странах страдает до 25% населения. Аллергодермато-

зы в структуре АЗ составляют 20%, а в структуре аллергопатологии детского возраста занимают от 50 до 66% [1]. Одним из наиболее распространенных аллергодерматозов, встречающихся у людей разных возрастов, является крапивница. Крапивница представляет собой токсико-аллергический дерматоз, характеризующийся быстрым возникновением множественных зудящих высыпаний (волдырей) красного цвета на коже и слизистых оболочках. По данным эпидемиологических исследований, хотя бы один раз на протяжении жизни данная патология наблюдается у 15-25% населения [2].

Крапивница представляет собой классическое полиэтиологическое заболевание, т.е. симптомы его могут быть вызваны различными факторами. Основными факторами риска развития острой крапивницы являются пищевые продукты, лекарственные препараты и укусы насекомых. Сложнее обстоит дело с хронической крапивницей: известно множество факторов, вызывающих её обострение, но выявить ее причину удается не более чем в 10% случаев. В то же время патогенез крапивницы, обусловленной аллергическими реакциями немедленного типа, изучен достаточно хорошо. В развитии такой формы крапивницы принимают участие аллергические механизмы повреждения тканей. Ведущим механизмом развития крапивницы является реагиновый механизм повреждения.

Во всех стадиях развития и поддержания аллергического воспаления ключевую роль играют цитокины. В ходе многих исследований была показана значительная ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов цитокинов и их рецепторов с развитием аллергических заболеваний [4, 6, 8, 9, 13]. Ассоциация полиморфных локусов генов цитокинов с развитием аллергодерматозов, в частности, атопического дерматита (АД), показана в многочисленных исследованиях, проведенных у больных из Японии [12, 13], Кореи [7], Чехии [6], Канады [9] и США [14]. Кроме того, выявлена ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов и с развитием других АЗ, в частности, бронхиальной астмы [4, 15, 18]. Тем не менее рядом других авторов эти данные не подтверждаются [16, 19].

В нашем исследовании мы проанализировали ОНП генов *IL4* (rs2243250), *IL4R* (rs1805010), *IL10* (rs1800872), *IL13* (rs20541) и *TNF* (rs1800629) у

больных крапивницей и в контрольной группе индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования послужили образцы ДНК 102 неродственных индивидов, больных крапивницей, и 153 практически здоровых индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан. Исследование полиморфных локусов генов цитокинов проводилось у 102 неродственных больных. Все обследованные являлись пациентами отделения аллергологии МУ ГКБ №21 г. Уфа. Диагноз заболевания устанавливался квалифицированными врачами на основании данных клинического, общелабораторного и дополнительных методов исследования в соответствии с критериями программных документов по диагностике, лечению и профилактике заболеваний. Выборка больных крапивницей включала индивидов с различной формой заболевания. Острая форма (с длительностью заболевания до 6 нед.) наблюдалась у 47 чел., хроническая (с длительностью болезни более 6 нед.) – у 55. Больные были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них сопутствующих АЗ (аллергический конъюнктивит, аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма, ангионевротический отек или их сочетания). Контрольную группу составили 153 практически здоровых индивида, сопоставимых по полу и возрасту с больными и не имеющими отягощенной наследственности по атопическим заболеваниям. Информированное согласие на участие в данном исследовании было получено от всех его участников.

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводилось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Амплификацию полиморфных локусов генов цитокинов проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК в реальном времени.

**Результаты и обсуждение.** Проведено исследование 5 полиморфных вариантов генов цитокинов (*IL4* (rs2243250, с. – 590C>T), *IL4R* (rs1805010), *IL10* (rs1800872, с. – 627C>A), *IL13* (rs20541, p.Arg144Gln) и *TNF* (rs1800629)) у больных крапивницей и индивидов контрольной группы, проживающих в Республике Башкортостан. Распределение частоты генотипов всех исследованных полиморфных локусов в контрольных группах практически здоровых индивидов

соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Исследование полиморфного локуса rs2243250 гена *IL4* выявило ассоциацию его с развитием острой формы крапивницы. В данной группе больных аллель rs2243250\*С определялся у 79,35% индивидов, тогда как в контроле частота его была ниже и составляла 67,4% ( $p=0,0247$ ,  $OR=1,86$  (95%CI 1,08-3,21)). У больных с хронической формой заболевания различия в частоте аллеля rs2243250\*С с контролем были менее выражены: здесь он был выявлен лишь в 63,2% случаев ( $p>0,05$ ). Статистически значимых различий в частоте распределения аллелей и генотипов данного полиморфного локуса между здоровыми индивидами и больными крапивницей с сопутствующими АЗ или без них также не выявлено.

Анализ ассоциации полиморфного варианта rs1805010 гена *IL4RA* обнаружил тенденцию к увеличению у больных хронической крапивницей по сравнению с контролем частоты генотипа rs1805010\*Val/Val, которая составила 19,3 и 9,9% соответственно ( $p=0,054$ ). В группе больных с острой формой заболевания данный генотип выявлен лишь у 8,7% больных. Сравнительный анализ распределения частоты аллелей и генотипов ОНП rs1805010 гена *IL4RA* у больных крапивницей с сопутствующими АЗ и без них не выявил статистически значимых различий с группой контроля.

При исследовании полиморфного локуса rs1800872 гена *IL10* статистически значимые различия в распределении частоты аллелей и генотипов между больными крапивницей и контрольной группой также не обнаружены. Данный ОНП не ассоциирован ни с острой, ни с хронической формой заболевания. Следует отметить, что ассоциации полиморфного локуса rs1800872 гена *IL10* с развитием крапивницы не обнаружено независимо от наличия или отсутствия сопутствующих АЗ.

Сравнительный анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта rs20541 гена *IL13* у больных крапивницей и в контрольной группе индивидов показал, что у больных хронической крапивницей наблюдается тенденция к увеличению частоты генотипа rs20541\*Arg/Gln. В данной группе он выявлен у 54,6% индивидов, а в контроле – у 40,1% ( $p=0,06$ ). У больных с острой крапивницей генотип rs20541\*Arg/Gln обнаружен у 48,9% индивидов,

однако данные различия не достигли уровня статистической значимости. Незначительные различия выявлены при сравнении с контролем больных крапивницей с сопутствующими А3. В данной группе генотип rs20541\*Arg/Arg выявлен у 45% индивидов, а генотип rs20541\*Arg/Gln – у 55%. Частота их в контроле составила, соответственно, 52,5 и 40,1% ( $p>0,05$ ). В группе больных крапивницей без сопутствующих А3 генотип rs20541\*Arg/Arg обнаружен в 46,3% случаев, а для генотипа rs20541\*Arg/Gln выявлена незначительная тенденция к увеличению частоты по сравнению с контролем – 51,3% ( $p=0,09$ ).

Анализ полиморфного локуса rs1800629 гена *TNF* показал наличие ассоциации с развитием хронической крапивницы аллеля rs1800629\*G и генотипа rs1800629\*G/G. Частота аллеля rs1800629\*G составила 83,9% у больных и 90,7% в контрольной группе индивидов ( $p=0,037$ ; OR=0,53 (95%CI 0,29-0,97)). Генотип rs1800629\*G/G выявлен у 67,9% больных хронической крапивницей и 82,4% индивидов контроля ( $p=0,0164$ , OR=0,45; (95%CI 0,23-0,87)). Частота генотипа rs1800629\*G/A, напротив, выше у больных (32,1%), чем в контроле (16,7%) ( $p>0,05$ ). Кроме того, нами обнаружена ассоциация полиморфного варианта rs1800629 гена *TNF* с развитием крапивницы с сопутствующими А3. У больных статистически значимо чаще, чем в контроле, встречается генотип rs1800629\*G/A (29,1 и 16,7% соответственно;  $p=0,0179$ , OR=2,05 (95%CI=1,12-3,75)). Напротив, генотип rs1800629\*G/G и аллель rs1800629\*G выявлены чаще в контрольной группе индивидов. Частота генотипа rs1800629\*G/G составила у больных и в контроле, соответственно 69,6 и 82,4% ( $p=0,017$ , OR=0,49 (95%CI 0,27-0,89)), а аллеля rs1800629\*G – 84,2 и 90,7% соответственно ( $p=0,02$ ; OR=0,54 (95%CI 0,32-0,93)).

Полученные нами данные частично согласуются с результатами других авторов. Так, у больных из Японии и Канады полиморфный вариант rs2243250 гена *IL4* ассоциирован с развитием атопического дерматита [9; 13]. Однако авторами исследования, проведенного в Китае, не обнаружено ассоциации данного полиморфного локуса с развитием аллергодерматозов [16]. Как и в нашей работе, у больных аллергодерматозами из Японии не выявлена ассоциация с развитием заболевания ОНП rs1805010 гена *IL4R* [14], тем не менее большое ко-

личество исследований полиморфных вариантов данного гена показало его роль в развитии АД и других аллергических заболеваний [17]. Ряд исследований, проведенных в Канаде, Японии и других странах, показал ассоциацию ОНП rs20541 гена *IL13* с развитием АД [9, 12], что, однако, не подтверждается другими [16]. Ранее была обнаружена ассоциация ОНП rs1800872 гена *IL10* с развитием АД в Индии [5] и с повышенным уровнем IgE у больных в Корее [11], а также с развитием АД у больных из Республики Башкортостан [3]. Ассоциации ОНП гена *TNF* с развитием аллергодерматозов не обнаружено в некоторых работах, проведенных в Македонии и Великобритании [19]. Тем не менее показана ассоциация ОНП rs1800629 с развитием БА и атопии у больных из США и Испании [10, 18].

**Заключение.** В данной работе мы провели анализ полиморфных вариантов генов цитокинов: rs2243250 гена *IL4*, rs1805010 гена *IL4R*, rs1800872 гена *IL10*, rs20541 гена *IL13* и rs1800629 гена *TNF*, – у больных крапивницей и индивидов контрольной группы. В результате проведенного исследования выявлено, что маркерами повышенного риска развития хронической крапивницы являются аллель rs1800629\*G и генотип rs1800629\*G/G полиморфного локуса гена *TNF*, маркером повышенного риска развития острой крапивницы – аллель rs2243250\*C гена *IL4*, а маркером повышенного риска развития крапивницы с сопутствующими аллергическими заболеваниями – генотип rs1800629\*G/A полиморфного локуса гена *TNF*. Генотип rs1800629\*G/G и аллель rs1800629\*G данного полиморфного локуса являются маркерами пониженного риска развития крапивницы с сопутствующими аллергическими заболеваниями.

**Работа выполнена на оборудовании ЦКП “Биомика” (Отделение биохимических методов исследований и нанобиотехнологии РЦКП “Агидель”) и УНЦ “КОДИНК” с использованием образцов ДНК ЦКП «Коллекция биологических материалов человека» ИБГ УНЦ РАН при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ №16-34-00706.**

## Литература

- Белоусова Т.А. Особенности микробиоценоза кожи у больных аллергодерматозами: проблема выбора наружной терапии / Т.А. Белоусова, М.А. Горячкина, Д.Г. Катранова // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 107-112.
- Колхир П.В. Крапивница и ангиоотек / П.В. Колхир. – М.: Практическая медицина, 2012. – 364 с.
- Kolkhir P.V. Urticaria and angioedema / P.V. Kolkhir. – M.: Practical medicine, 2012. – 364 p.
- Роль полиморфных вариантов генов цитокинов в развитии атопического дерматита/ Г.Ф. Гималова, А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова [и др.] // Медицинская генетика. – 2014. – Т. 13, № 10 (148). – С. 35-40.
- Role of polymorphic variants of cytokine genes in the development of atopic dermatitis / G.F. Gimalova, A.S. Karunas, Yu.Yu. Fedorova [et al.] // Medical Genetics. – 2014. – Vol. 13, № 10 (148). – P. 35-40.
4. A comprehensive evaluation of IL4 variants in ethnically diverse populations: association of total serum IgE levels and asthma in white subjects / M.J. Basehore, T.D. Howard, L.A. Lange [et. al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 114. – № 1. – P. 80-87.
5. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphism in allergic patients / S.L. Gaddam, V.H. Priya, B.M. Babu [et al.] // Genet Test Mol Biomarkers. – 2012. – V.16. (6). – P. 632-635.
6. A Prospective Study in Children with a Severe Form of Atopic Dermatitis: Clinical Outcome in Relation to Cytokine Gene Polymorphisms / J. Kayserova [et al.] // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. – 2012. – V. 22. – №. 2. – P. 92.
7. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphism in children with atopic dermatitis / M.H. Sohn, J.S. Song, K.W. Kim [et al.] // J. Pediatr. – 2007. – V.150. – №.1. – P.106-108.
8. Brandt E. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis / E. Brandt, U Sivaprasad // J. Clin. Cell. Immunol. – 2011. – V.2. – №.3. – P.1-25.
9. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children / J.Q. He, M. Chan-Yeung, A.B. Becker [et al.] // Genes Immun. – 2003. – V. 4. – P. 385-389.
10. Increased TNFA\*2, but not TNFB\*1, allele frequency in Spanish atopic patients / J. Castro, J.J. Telleria, P. Linares [et. al.] // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. – 2000. – V.10. – P. 149-154.
11. Interleukin-10 haplotype associated with total serum IgE in atopic dermatitis patients / H.D. Shin, B.L. Park, L.H. Kim [et al.] // Allergy. – 2005. – V. 60. – P. 1146.
12. Interleukin-13 gene polymorphism G4257A is associated with atopic dermatitis in Japanese patients / Y. Tsunemi, H. Saeki, K. Nakamura [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 2002. – V. 30. – P. 100-107.
13. Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families / T. Kawashima, E. Noguchi, T. Arinami [et al.] // J. Med. Genet. – 1998a. – V.35. – P.502-504.
14. Lack of association between atopic eczema and the genetic variants of interleukin-4 and the interleukin-4 receptor  $\alpha$  chain gene: heterogeneity of genetic backgrounds on immunoglobulin E production in atopic eczema patients / K. Tanaka, H. Sugiura, M. Uehara [et al.] // Clinical & Experimental Allergy. – 2001. – V.31. – №.10. – P. 1522-1527.
15. Meta-analysis on interleukin-4 receptor  $\alpha$  chain Q576R gene polymorphisms and bronchial asthma susceptibility / H. Xue, K. Sun, W.P. Xie

- [et al.] // Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases. – 2010. – V. 33. – №. 11. – P. 831-836.
16. No association of cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with atopic dermatitis / Y.T. Chang, W.R. Lee, C.W. Yu [et al.] // Clin. Exp. Dermatol. – 2006. – V.31. – P.419-423.
17. Oiso, N. Interleukin 4 receptor alpha chain polymorphism Gln551Arg is associated with adult atopic dermatitis in Japan / N. Oiso, K. Fukai, M. Ishii // Br. J. Dermatol. – 2000. – V.142. – P.1003-1006.
18. Prevalence of tumor necrosis factor-alpha and angiotensin converting enzyme polymorphisms in mild/moderate and fatal/near-fatal asthma / T. Chagani, P.D. Paré, S. Zhu, [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – V.160. – No.1. – P. 278-282.
19. Stavric, K. Gene polymorphisms of 22 cytokines in macedonian children with atopic dermatitis / K. Stavric, S. Peova, D. Trajkov // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2012. – V.11. – No.1. – P.37-50.

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

## АПРОБАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* В ЯКУТИИ

УДК 616.34 (571.56)

В настоящей работе впервые представлены результаты апробации молекулярно-генетического метода диагностики инфекции *H. pylori*, основанной на амплификации маркерного гена 16S rRNA бактериальной ДНК, выделенной из образцов ткани слизистой оболочки желудка пациентов с гастроуденальными заболеваниями в Якутии.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, гастроуденальные заболевания, ПЦР, ген 16S rRNA, гистология, Якутия.

In this paper we presented the results of approbation of the PCR method for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection based on the amplification of the 16S rRNA marker gene of bacterial DNA isolated from samples of gastric mucosa tissue from patients with gastroduodenal diseases in Yakutia.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, gastroduodenal diseases, PCR, 16S rRNA gene, histology, Yakutia.

**Введение.** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) считается основной причиной развития различных гастроуденальных заболеваний, таких как хронический гастрит, эрозии и язвенная болезнь желудка у человека [1, 3, 5, 23]. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака классифицировало инфекцию *H. pylori* в группу канцерогенов I порядка (явные канцерогены), наравне с радионуклидами, излучениями и некоторыми химическими веществами [23]. В связи с тем, что в настоящее время бактерия *H. pylori* ассоциирова-

на не только с некоторыми гастроуденальными заболеваниями, но и с тяжелыми, онкологическими патологиями, возникает необходимость специфической диагностики этой инфекции.

В настоящее время в клинической практике появилось множество различных методов диагностики *H. pylori* [7, 11-13], которые можно разделить на инвазивные (требуют проведения фиброгастроуденоскопии) и неинвазивные. Основные и наиболее часто используемые методы диагностики инфекции *H. pylori* представлены в

табл.1. При этом каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки [11-13]. Недостатком многих неинвазивных методов является их неточность, а инвазивных методов – риски осложнений, а также их длительность и трудоемкость. В клинической практике широкое распространение получил гистологический метод исследования, который позволяет одновременно с обнаружением *H. pylori* проводить морфологическую оценку состояния слизистой оболочки желудка [17]. Гистологический метод выявления *H. pylori*

Таблица 1

### Основные методы диагностики *H. pylori*

Инвазивные методы*	Неинвазивные методы**
Гистологический метод: исследование образца ткани слизистой оболочки желудка на наличие <i>H. pylori</i>	Иммуноферментный анализ: исследование кала на наличие антигенов <i>H. pylori</i> (с применением моноклональных антител)
Микробиологический метод: культивирование <i>H. pylori</i> на питательных средах из образца ткани слизистой оболочки желудка	Иммуноферментный анализ: выявление антител IgG к <i>H. pylori</i> в сыворотке крови
Молекулярно-генетический метод: исследование с помощью полимеразной цепной реакции на наличие ДНК <i>H. pylori</i> из образца ткани слизистой оболочки желудка	Быстрый уреазный тест (CLO-тест, англ. <i>Campylobacter-like organism test</i> ) Уреазный дыхательный тест (13C, 14C мочевина) Молекулярно-генетический метод: исследование с помощью полимеразной цепной реакции на наличие ДНК <i>H. pylori</i> в слюне или кале

\* Требуют проведения эндоскопического исследования с прицельной биопсией и дальнейшим изучением гастробиоптатов. \*\* Эндоскопическое исследование не требуется.

ЯНЦ КМП: ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович – н.с., Donzcrew@mail.ru, БАРАШКОВ Николай Алексеевич – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, ПШЕННИКОВА Вера Геннадьевна – н.с., pshennikovavera@mail.ru; СВФУ им. М.К. Аммосова: БОРИСОВА Туяра Валерьевна – студент ИЕН, borisovatv96@gmail.com, ИННОКЕНТЬЕВА Наталья Николаевна – аспирант МИ, natalia\_inn@mail.ru, РАФАИЛОВ Адюм Михайлович – к.б.н., доцент ИЕН, archinay@mail.ru, ЛЕХАНОВА Сарылана Николаевна – к.м.н., доцент МИ, lehanovasn@mail.ru, ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., зав. лаб., с.н.с. ЯНЦ КМП; РБ№1-НЦМ: ПАК Мария Владимировна – врач эндоскопист, pakmv@mail.ru, АЛЕКСЕЕВА Мавра Павловна – врач эндоскопист, ЛОСКУТОВА Кюннай Саввична – к.м.н., зав. патологоанатомич. отд., loskutovaks@mail.ru.

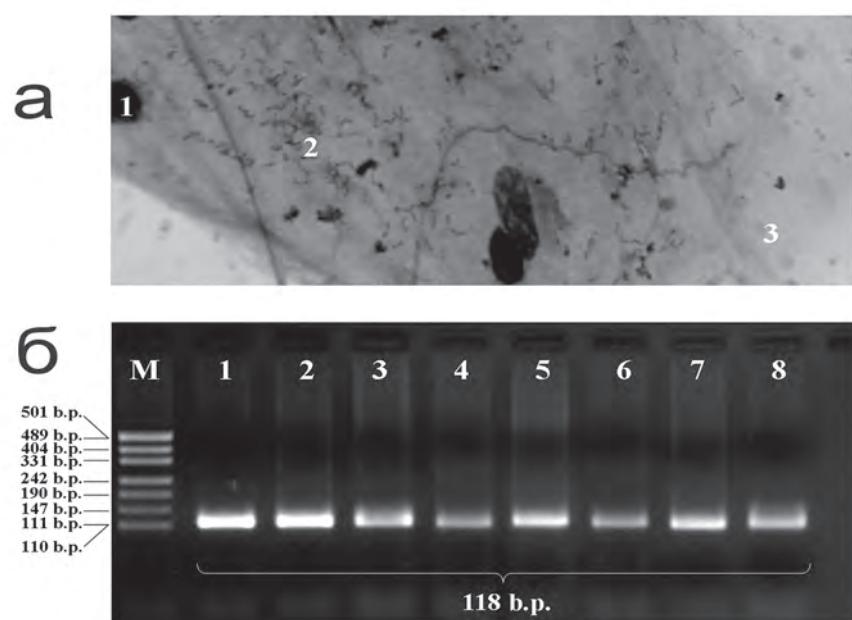
считают «золотым стандартом» диагностики инфекции [8, 17], так как его чувствительность составляет от 72 до 100%, а специфичность – от 81 до 97% [18].

В настоящее время появились новые подходы к диагностике инфекции *H. pylori*, включающие молекулярно-генетические методы исследования с помощью ПЦР, которые основаны на амплификации маркерного гена 16S rRNA [10, 21]. Данный способ исключает возможность амплификации гомологичных участков гена 16S rRNA ближайших родственных видов и штаммов *H. pylori* (*Campylobacter jejuni*, *Helicobacter cinaedi*, *Helicobacter mustelae* и *Wolinella succinogenes*) [10]. По данным некоторых авторов, диагностическая чувствительность ПЦР для выявления *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка составляет 88–95,4%, а специфичность – 100% [13, 14].

Диагностика инфекции *H. pylori* методами ПЦР ранее в Якутии не проводилась. В более ранних исследованиях детекция данной инфекции осуществлялась гистологическим и цитологическим методами на гастроэндоскопах, полученных при эндоскопии [1, 4–6]. В связи с этим целью настоящей работы является апробация метода ПЦР при диагностике инфекции *H. pylori* в Якутии.

**Материалы и методы исследования.** Выборку исследования составили 156 пациентов якутов (от 6 до 70 лет, средний возраст 36,2±17,5 лет) с предварительным диагнозом хронический гастрит, которые были направлены на фиброгастроудоденоскопию (ФГДС) в эндоскопическое отделение Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) (РБ №1-НЦМ). Из них 40 чел. были детьми и подростками от 6 до 17 лет (средний возраст 13,6±2,6 лет), остальные 116 чел. – взрослыми от 19 до 70 лет (средний возраст 44,22±13,84 лет).

ФГДС была проведена утром, на тощак. Забор кусочков был осуществлен из антального отдела желудка в количестве 2–3 биоптатов при эндоскопическом исследовании с помощью фиброскопа GIF-P3 фирмы «Olympus» (Япония). Полученные биоптаты слизистой оболочки желудка были зафиксированы в 10%-ном растворе формалина. Депарафинирование срезов и окрашивание гематоксилином и эозином осуществлены по стандартной методике. Для прицельной бактерио-



**Рис.1.** Примеры детекции *H. pylori* с помощью гистологического и молекулярно-генетического исследований. а – цитологический микропрепарат (окраска по Грамму) слизистой оболочки желудка пациента с III степенью обсемененности (в одном зрительном поле более 50 микробных тел): 1 – клетки эпителия желудка, 2 – скопление *H. pylori*, 3 – слизистая оболочка; б – электрофорограмма результатов ПЦР-анализа участка гена 16S rRNA *H. pylori*. Дорожка 1–8 – образцы с положительным результатом на наличие маркерного гена 16S rRNA *H. pylori* (118 п.н.); М – маркер молекулярного веса pUC19/MspI

скопии срезы окрашены по способу Романовского-Гимзы. Исследование проведено под увеличением x100, x400 и x1000 на микроскопах «Axioskop» фирмы «Opton» (рис.1, а). Морфологические критерии хронического гастрита оценены в соответствии с визуально-аналоговой шкалой по модифицированной Сиднейской системе (Хьюстон, США, 1996).

Геномная ДНК *H. pylori* была выделена из замороженных гастроэндоскопатов обследованных пациентов с помощью фенольно-хлороформной экстракции. Амплификация искомых фрагментов ДНК *H. pylori* была выполнена с помощью олигонуклеотидных праймеров, предложенных ранее (табл.2), которые flankируют область, содержащую маркерный ген 16S rRNA [16]. Полимеразная цепная реакция проведена на амплификаторе фирмы «Bio-Rad». Разделение продуктов амплификации осуществлено в горизонтальных электрофорезных камерах в 3%-ном агарозном геле

(рис.1, б). Визуализация продуктов ПЦР осуществлена при помощи гель-видеодокументационного устройства фирмы «Bio-Rad» с использованием программного обеспечения Image Lab™ Software.

Для того чтобы провести анализ информативности метода ПЦР, мы сравнили результаты ПЦР с результатами гистологического метода и выполнили расчеты таких параметров информативности, как чувствительность (Se – sensitivity) и специфичность (Sp – specificity) [2]. При этом гистологический метод исследования был использован в качестве эталонного метода, поскольку именно этот метод обладает высокими показателями чувствительности и специфичности [18] и считается «золотым стандартом» диагностики *H. pylori* [8]. Результаты гистологических исследований условно были приняты нами за 100% как по чувствительности, так и по специфичности.

Чувствительность была рассчитана по формуле:

**Таблица 2**

**Дизайн олигонуклеотидных праймеров для детекции маркерного гена 16S rRNA *H. pylori***

Ген, фрагмент	Название олигонуклеотидного праймера	Последовательность от 5' → 3' конца	Размер амплифицируемого фрагмента
16S rRNA	16S rRNA	F5'-TGCAGAAGTGGAGCCAATCTT-3' R5'-GGAACGTATTCAACCGCAACA-3'	118 п.н.

$Se = (TP/D^-) \times 100\%$ ,  
где ТР – истинно положительные результаты;  $D^-$  – количество инфицированных пациентов.

Специфичность была определена по формуле:

$$Sp = (TN/D) \times 100\%,$$

где TN – истинно отрицательные результаты; D – количество неинфицированных пациентов.

Обследования, предусмотренные рамками научно-исследовательской работы, проводились строго после информированного согласия участников и их родителей (законных представителей) без нарушений этических норм. Данная научно-исследовательская работа была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике.

**Результаты и обсуждение.** Перекрестный способ детекции *H. pylori* методами ПЦР и гистологии показал, что у 104 из 156 обследованных пациентов (66,6%) результаты ПЦР полностью совпадают с результатами гистологии. Так, у 74 пациентов и ПЦР, и гистологический метод показали положительный результат, у 30 – отрицательный. У 52 из 156 (33,3%) обследованных были выявлены микс-значения (результаты ПЦР не совпадали с результатами гистологии). Результаты перекрестного исследования ПЦР и гистологии приведены в табл. 3.

В нашем исследовании была показана высокая чувствительность ПЦР-метода (86,0%), которая почти не уступала гистологическому методу (100%,  $p > 0,05$ ). Специфичность метода ПЦР была существенно ниже (42,8%) по сравнению с гистологическим методом (100%,  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Для оценки полученных данных по чувствительности и специфичности метода ПЦР детекции *H. pylori* нами был проведен сравнительный анализ с данными исследований других авторов. Чувствительность метода ПЦР в разных исследованиях составляет от 55 до 100% (табл. 4). Значение чувствительности метода ПЦР в нашем исследовании (86,0%) занимает промежуточное значение в сравнении с показателями ранее проведенных работ (табл. 4). Специфичность метода ПЦР, по данным других авторов, составляет от 80 до 100% (табл. 4), в нашем исследовании она была существенно ниже – 42,8%.

Низкая специфичность метода ПЦР относительно гистологии, очевидно, обусловлена большим числом ложно-положительных результатов (40 ложно-положительных результатов против 12). Это наблюдение подтверждается

Таблица 3

Перекрестный метод детекции *H. pylori* с помощью методов ПЦР и гистологии

Полученные результаты	Перекрестные совпадения*		Микс-значения**		Всего
	ПЦР (+)/Г(+)	ПЦР (-)/Г(-)	ПЦР (+)/Г(-)	ПЦР (-)/Г(+)	
Количество образцов (%)	74 (47,4%)	30 (19,2%)	40 (25,6%)	12 (7,7%)	156 (100%)
Итого	104 (66,6%)		52 (33,3%)		

Примечание. \* – количество совпадений с гистологией; \*\* – количество несовпадений с гистологией; ПЦР (+) – положительные результаты ПЦР; ПЦР (-) – отрицательные результаты ПЦР; Г (+) – положительные результаты гистологии; Г (-) – отрицательные результаты гистологии.

ранее проведеными исследованиями, в которых была показана высокая чувствительность метода ПЦР [21]. Так, в работе Ramírez-Lázaro et al. [21] были исследованы биоптаты пациентов, у которых результаты гистологического анализа на наличие *H. pylori* были отрицательными ( $n=52$ ). У 25 из 52 пациентов ПЦР в режиме реального времени дал положительные результаты на наличие *H. pylori* (48%). Данный результат свидетельствует о том, что гистологический метод исследования не всегда выявляет наличие данной инфекции. Такое явление, вероятно, может объясняться тем, что метод ПЦР, основанный на детектировании ДНК, в отличие от гистологии не требует присутствия жизнеспособных бак-

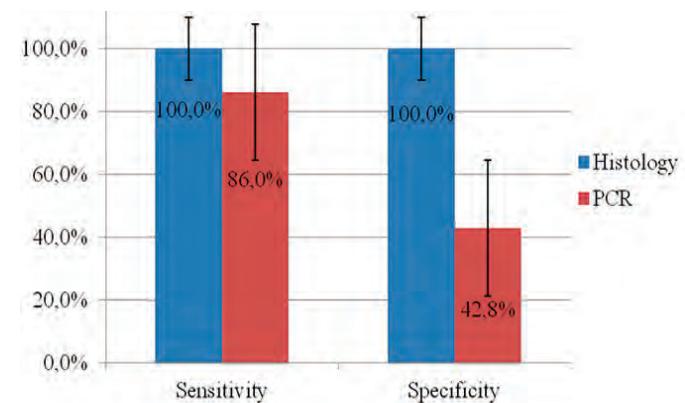


Рис.2. Объективные параметры информативности метода ПЦР по сравнению с гистологическим методом исследования

терий и может давать положительные результаты при отрицательных результатах гистологии.

Таким образом, в настоящее время все еще не существует единого метода идентификации *H. pylori* со 100%-ной чувствительностью и специфичностью. Для достижения высоких уровней операционных характеристик и эффективного определения наличия или отсутствия инфекции необходимо

Таблица 4

Сравнительный анализ чувствительности и специфичности метода ПЦР для детекции *H. pylori*

Исследованные гастроудоденальные заболевания	Количество больных	Показатели информативности	Молекулярно-генетический анализ (гастробиоптат), %	Литература
Хронический гастрит, язва желудка, аденохарцинома желудка	78	Чувствительность	100,0	[12]
		Специфичность	90,0	
Поверхностный гастрит, хронический гастрит, лимфоидные фолликулы, атрофия, метаплазия	52	Чувствительность	55,0	[18]
		Специфичность	80,0	
Диспепсия, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта	328	Чувствительность	98,	[19]
		Специфичность	-	
Диспепсия, хронический активный гастрит	95	Чувствительность	94,0	[11]
		Специфичность	100,0	
Хронический гастрит, эрозии и язвы желудка	156	Чувствительность	86,0	Данное исследование
		Специфичность	42,8	

применение не одного, а нескольких методов диагностики *H. pylori* [12]. В связи с этим для успешной диагностики *H. pylori* в Якутии рекомендуется использование нескольких перекрестных методов исследования.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки РФ №6.1766.2017/ПЧ, при финансовой поддержке гранта «Научно-образовательный фонд поддержки молодых учёных Республики Саха (Якутия)» 201502010121, гранта Главы Республики Саха (Якутия) молодым ученым, специалистам и студентам (№ 105-РГ от 8 февраля 2016 г.).

## Литература

1. Александрова С.Л. Гастродуоденальная патология, ассоциированная *Helicobacter pylori*, у детей в регионе Якутии / С.Л. Александрова, Н.Н. Барашкова, Е.А. Корниенко // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – С. 86-88.
2. Aleksandrova S.L. Helicobacter pylori associated gastroduodenal pathology in children in the region of Yakutia / S.L. Aleksandrova, N.N. Barashkova, E.A. Kornienko // Siberian Journal of Medicine. – 2007. – Р. 86-88.
3. Васильев А.Ю. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины / А.Ю. Васильев, А.Ю. Малый, Н.С. Серов: учебное пособие. – 2008. – С. 25.
4. Vasilev A.Yu. Analysis of the data of radiation research methods based on the principles of evidence-based medicine / A.Yu. Vasilev, A.Yu. Maliy, N.S. Serov: manual. – 2008. – Р. 25.
5. Ильчишина Т.А. Особенности лабораторной диагностики *Helicobacter pylori* и клинического течения хронического гастрита и язвенной болезни при бациллярно-кокковом дисморфизме бактерии / Т.А. Ильчишина: Дис.... канд.мед.наук: 14.00.46, 14.00.47. – СПб., 2008. – С. 136.
6. Ilchishina T.A. Features of laboratory diagnostics of *Helicobacter pylori* and clinical course of chronic gastritis and peptic ulcer in case of bacillary-coccal dysmorphism of bacteria / T.A. Ilchishina: PhD thesis: 14.00.46, 14.00.47. – St. Petersburg, 2008. – Р. 136.
7. Кривошапкин В.Г. Особенности морфологической картины, кислотности желудочного сока и обсемененности *H. pylori* в зависимости от клинического течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В. Г. Кривошапкин, Т.Н. Курбатова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – №4. – С. 35-37.
8. Features of morphological picture, gastric acidity and contamination of *H. pylori* depending on the clinical course of gastric ulcer and duodenal ulcer / V.G. Krivoshapkin, T.N. Kurbatova // Far East Medical Journal. – 2007. – №4. – Р. 35-37.
9. Леханова С.Н. Морфологическая характеристика НР-ассоциированных гастритов у детей и подростков Якутии / С.Н. Леханова, В.А. Аргунов // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7, вып. 1. – С. 72-76.
10. Lekhanova S.N. Morphological characteristics of HP-associated gastritis in children and adolescents of Yakutia / S.N. Lekhanova, V.A. Argunov // Herald of NSU. Series: biology, clinical medicine. – 2009. – Vol. 7, №. 1. – Р. 72-76.
11. Лоскутова К.С. Изменения слизистой оболочки антравального отдела желудка при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите у населения Якутии / К.С. Лоскутова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. – 2006. – Т.3, №2. – С.22-26.
12. Loskutova K.S. Changes in the mucous membrane of the antrum with *Helicobacter pylori*-associated gastritis in the population of Yakutia / K.S. Loskutova // Herald of the North-Eastern Federal University M.K. Ammosov. – 2006. – Vol.3, №2. – Р.22-26.
13. Лоскутова К.С. Изменения слизистой оболочки антравального отдела желудка при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите у населения Якутии / К.С. Лоскутова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. – 2006. – Т.3, №2. – С.22-26.
14. Lekhanova S.N. Morphological characteristics of HP-associated gastritis in children and adolescents of Yakutia / S.N. Lekhanova, V.A. Argunov // Herald of NSU. Series: biology, clinical medicine. – 2009. – Vol. 7, №. 1. – Р. 72-76.
15. Loskutova K.S. Changes in the mucous membrane of the antrum with *Helicobacter pylori*-associated gastritis in the population of Yakutia / K.S. Loskutova // Herald of the North-Eastern Federal University M.K. Ammosov. – 2006. – Vol.3, №2. – Р.22-26.
16. Lee J. Y. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology / J. Y. Lee, N. Kim // Annals of Translational Medicine. – 2015. – Jan. – Vol. 3. – №1. – 10. doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03
17. Lee J. Y. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology / J. Y. Lee, N. Kim // Annals of Translational Medicine. – 2015. – Jan. – Vol. 3. – №1. – 10. doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03
18. Montgomery E.A. Rapid diagnosis of *Campylobacter pylori* by Gram's stain / E.A. Montgomery, D.F. Martin, D.A. Peura // Am J Clin Pathol 1988. – V. 90. – Р. 606-609.
19. PCR-based diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Polish children and adults / Gzyl A., Dzierzanowska D., Rozynek E. [et al.] // J Med Microbiol. 1999. – Apr. – Vol. 48. – №4. – Р. 349-56.
20. Performance of Routine *Helicobacter pylori* Invasive Tests in Patients with Dyspepsia / H. – C. Lee, T. – C. Huang, C. – L. Lin [et al.] // Gastroenterology Research and Practice. – 2013. – 184806. doi.org/10.1155/2013/184806
21. Real-Time PCR Improves *Helicobacter pylori* Detection in Patients with Peptic Ulcer Bleeding / M.J. Ramírez-Lázaro, S. Lario, A. Casalots [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6. – №5:e20009. – doi:10.1371/journal.pone.0020009.
22. Reliability of biopsy-based diagnostic tests for *Helicobacter pylori* after treatment aimed at its eradication / E.J. van der Wouden, J.C. Thijss, A. A. van Zwet [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 1999. – Vol. 11. – Р. 1255–1258.
23. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France. – 1994.

В. Звенигороски, С.А. Федорова, К. Холлард, А. Гонзалес, А.Н. Алексеев, Р.И. Бравина, Э. Крюбези, К. Кейзер

## НОВЫЙ ПОДХОД К ГЕНЕТИЧЕСКОМУ ТЕСТИРОВАНИЮ РОДСТВА В ЯКУТСКОЙ АРХЕОЛОГИИ

УДК 575

В течение пятнадцати лет изучались генетические взаимосвязи между людьми, жившими сотни или тысячи лет назад, чьи останки были обнаружены в одиночных могилах или крупных погребальных комплексах. Изучение родства древних якутов позволило определить трудности в анализе генетических данных для небольших древних человеческих популяций и разработать стратегию повышения точности статистических вычислений. В статье описывается эта стратегия и возможные пути решения проблем при изучении небольших популяций, для которых нет референсных данных по глобальным мета-популяциям, что обусловлено их изоляцией расстоянием или древностью.

**Ключевые слова:** древняя ДНК, генетическое родство, популяции, STR-локусы.

For fifteen years, part of the work of our research team has been focused on the study of parental links between individuals living hundreds or thousands of years ago, whose remains have been found in single graves or large funerary complexes. The study of kinship in the ancient Yakuts allowed us to highlight the difficulties in analyzing genetic data from small ancient human groups and to develop a strategy to improve the accuracy of statistical computations. This paper describes the strategy and possible solutions to the study of populations outside of the frame of reference of global meta-populations, due either to isolation, remoteness or antiquity.

**Keywords:** ancient DNA, genetic kinship, population genetics, STR.

**Введение.** Методы судебно-медицинской экспертизы помогают установить степень родства между древними людьми, чьи останки были обнаружены как в отдельных захоронениях [5,6], так и в погребальных комплексах [1,10].

Во время археологических раскопок в Якутии в течение пятнадцати лет были изучены как индивидуальные захоронения, так и групповые, являющиеся частями более крупных погребальных комплексов. Эти исследования были проведены с использованием методов идентификации, разработанных в судебной генетике, которые основаны на генотипировании аутосомных STR (коротких tandemных повторов ДНК). Одной из проблем идентификации является ограничение метода при изучении родства небольшого числа индивидов из популяций, для которых не существует референс-

ных значений частоты аллелей. Якуты Восточной Сибири представляют собой очень удобную популяционную модель с большим количеством небольших сельских общин и хорошо сохранившимся археологическим материалом.

Первое исследование, в котором для установления генетического родства были применены методы судебно-медицинской экспертизы, показало, что в некоторых захоронениях находились тела, по всей видимости, близких родственников [13], часто родителей и их детей или родных братьев и сестер. Однако в некоторых случаях погребенные оказались не связанными родственными узами, по крайней мере, близкими. Еще в ряде случаев были получены неоднозначные результаты, когда, например, некоторые тесты на аутосомных STR (коротких tandemных повторов ДНК) показывали четкие значения при изучении пары объектов и нечеткие значения при изучении трех объектов, включая эту же пару. Многократный подход с применением анализа mtДНК и Y-хромосомы позволил прояснить некоторые неопределенные ситуации, однако некоторые проблемы остались нерешенными.

В предыдущих исследованиях анализ аутосомных STR был проведен по 15 и 21 локусам, тогда как Y-хромосомные STR были изучены по 17 локусам. В данном исследовании мы представляем результаты дополнительного анализа полученных ранее данных по 15 и 21 аутосомным STR-локусам. Кроме этого пары древних родственных индивидов были

проанализирована по 83-м SNP (однонуклеотидным полиморфизмам), что позволило получить новые данные независимо от уже полученных ранее STR-генотипов.

Данная работа посвящена двум основным проблемам, стоящим перед исследователями генетического родства древних популяций людей с точки зрения статистики. Первая заключается в эффективности применения методов судебно-медицинской экспертизы для удаленных групп, особенно при решении случаев сложного родства или родства второй степени. Хотя рекомендуется ссылаться на близкородственные популяции, когда группа не принадлежит к более широкой референсной популяции, некоторые группы людей генетически слишком дистанцированы, и результаты будут весьма приблизительные. Вторая – это разрешающая способность новых методов, которые позволяют анализировать большее количество маркеров. Понимание масштабов применения и эффективности методов проверки родства позволит разработать такие тесты и установить такие стандарты, которые будут давать удовлетворительные ответы, как определяющие качество требований к определению родства в количественных параметрах (от качественного предположения до вероятности конкретного родства), так и предоставляющие способы изучения более отдаленного родства второй степени, сохраняя при этом статистическую значимость, описывая или определяя последствия демографических событий и истории популяции.

Институт судебной медицины, Университет Страсбурга, Франция: **ЗВЕНИГОРОСКИ Винсент** – zvenigorosky@unistra.fr, **HOLLARD Clémence** – hollard@unistra.fr, **GONZALEZ Angéla** – agonzalezmartin@unistra.fr, **KEYSER Christine** – ckeyser@unistra.fr; **CRUBÉZY Eric** – зав. лаб. молекулярной антропологии, Университет Тулузы им. П. Сабатье, Crubézy.eric@free.fr; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб. Института естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, sardaana.fedorova@mail.ru; **АЛЕКСЕЕВ Анатолий Николаевич** – д.и.н., проф., науч. руковод. Ин-та гуманитарных исследований и проблем малочисленных народов Севера СО РАН, secretar@igi.ysn.ru; **БРАВИНА Розалия Иннокентьевна** – д.и.н., проф., зав. сектором археологии ИГИиПМНС СО РАН, bravinari@bk.ru.

**Материалы и методы исследования.** Были использованы данные по 128 древним индивидуумам с четырех стоянок в Якутии: в Центральной Якутии (район г. Якутска) -76 чел., в бассейне р. Вилюй (западнее г. Якутска) – 21, в Верхоянске (севернее г. Якутска) – 24, в бассейне р. Индигирка (восточнее г. Якутска) – 7 чел. ДНК было извлечено ранее в исследованиях, проведенных Кейзер и соавт. в 2015 г. [13].

Все 128 древних индивидуумов были проанализированы по 15 STR-локусам с использованием набора AmpFLSTR® Identifiler® Plus (Life Technologies™) [13]. Фрагменты ДНК с STR анализировали на генетическом анализаторе 3100 или 3500 (Life Technologies™) с использованием GeneMapper v. 4.1 (Life Technologies™).

Библиотеки ДНК были созданы с использованием набора Ion AmpliSeqTM Library 2.0 (Life technologies) и панели HID-Ion AmpliSeqTM (Life Technologies). Выход ДНК составил 0,17 нг по Ирэляху-1 и 1 нг по Ирэляху-2, условия ПЦР были заданы в соответствии с рекомендациями изготовителя (создание библиотек в приложениях AmpliSeqTM для идентификации людей, версия A.0). Все библиотеки были закодированы с использованием штрих-кода Ion XpressTM (Life Technologies) и очищены системой Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter). Библиотеки были определены количественно с помощью набора Ion Library Quantitation kit (Life Technologies).

Подготовка пробы производилась в соответствии с протоколом производителя. Эмульсионная ПЦР (emPCR) была проведена на приборе Ion OneTouchTM 2 (Life Technologies) с использованием набора Ion PGMTM Template OT2 200 (Life Technologies). Процент положительных частиц ионной сферы (ISP) после emPCR изменился с помощью набора IonSphereTM (Life technologies) на флуориметре Qubit® 2.0 (Invitrogen). Затем продукты emPCR были обработаны системой обогащения Ion OneTouchTM (Life Technologies) с использованием Ion PGMTM Enrichment Beads (Life Technologies) и набора Ion PGMTM Template OT2 200 (Life Technologies). Секвенирование было выполнено в системе Ion PGMTM с использованием набора Ion PGMTM Sequencing 200 Kit v2 и чипа Ion 314TM v2 в соответствии с протоколом производителя.

Анализ последовательностей выполнялся при помощи Torrent SuiteTM 4.2.1 и HID SNP Genotyper plugin v4.3 (Life Technologies). Для проверки каж-

дой последовательности использовалась программа Integrative Genomics Viewer (IGV) [8].

При высокопроизводительном секвенировании для экстрактов ДНК индивидуумов 1 и 2 из погребения «Ирэлях» были получены 72к и 56к ридов соответственно. Глубина покрытия SNP варьировала от 25х до 1829х (в среднем 427х) для экстракта ДНК Ирэлях-1 и от 9х до 4263х (со средним значением 457х) для экстракта ДНК Ирэлях-2. Для Ирэлях-1 ни одна из позиций SNP не имела глубины секвенирования ниже 20х; для Ирэлях-2 из анализа были удалены пять позиций (rs729172, rs993934, rs826472, rs722290, rs12997453). MAF <20% = rs1031825 было удалено для Ирэлях-1 и Ирэлях-2. Кроме того, было проанализировано смещение нитей: у двух индивидуумов был удален rs430046. Таким образом, были успешно прогенотипированы 88 SNP для Ирэлях-1 и 83 SNP для Ирэлях-2.

Определение аллельной частоты и различий, а также статистические тесты выполнялись с использованием программ Genetix [7], MLrelate [11] и Arlequin [3]. Степень вероятности (СВ) вычислялась по каждой паре для каждой категории родства по сравнению с вероятностью того, что люди не были родственниками, с помощью программного обеспечения Familias [12]. Три метрических параметра, не зависящие от частоты аллелей, были измерены с использованием языка R [14]. Исключения были учтены прямым подсчетом, а степень родства было рассчитана как простая пропорция сходства между двумя генотипами. Вероятность идентичности по происхождению (IBD) была рассчитана с использованием Identity-by-State (IBS) [2,9].

Категории родства были: родитель-ребенок (РР), полные сибы (СС), полусибы (ПС), дядя/тетя – племянник/племянница (ДТП), дедушка/бабушка – внук/внучка (ДБВ), двоюродные братья/сестры (ДБС) и несвязанные родством (НС). «Несвязанный» был стандартным уровнем родства в тестах, которые требовали этого. Таким образом, «СВ-РР» – это степень вероятности, что два человека являются родителем и его ребенком, против вероятности, что они не являются родственниками.

## Результаты и обсуждение

### Формирование контрольных групп.

Первым шагом в создании нерод-

ственных групп индивидуумов было устранение из исходной выборки предполагаемых родственников, определяемых программой MLrelate, наряду с теми, что были определены в предыдущих исследованиях. При использовании этой программы засчитывались только отношения родитель-ребенок (РР) и полные сибы (СС) из-за артефактного характера большинства определений с использованием этого программного обеспечения для полу-сибсов (ПС).

Из каждой пары предполагаемых родственников был исключен один человек. Однако многие люди в исходной выборке были включены в более чем одну родственную группу, что, следовательно, подразумевает существование более удаленных родственных отношений с другими индивидуумами. Для целей этого исследования родственными отношениями, служащими основанием для устранения индивидуумов из определения набора аллельной частоты, считались следующие: РР, СС, ПС, ДТП, ДБВ и ДБС.

Исходя из этих критериев, 95 чел. из древней якутской выборки (128) были сочтены неродственными (НС) и включены в вычисление частоты аллелей, а также в последующие статистические тесты.

### Родственные и неоднозначные отношения

**Проверка родства в погребении «семья Лэпсией» с использованием 15 аутосомных STR-локусов.** Было проанализировано родство в группе из четырех древних индивидуумов, в которой исходно предполагалось 6 родительских отношений и чья генеалогия была изучена в предыдущем исследовании [13]. Программа (тест) IBD ошибочно указывала на РР-отношения между двумя детьми, у которых отсутствовали исключения и которые не могли быть родителем и ребенком из-за очень молодого возраста умерших. Тест Relatedness определял предполагаемые отношения между ними как ПС/ДТП/ДБВ (полусибы, дядя/тетя – племянник/племянница, дедушка/бабушка – внук/внучка), несмотря на совпадение по материнской линии и отсутствие исключений. Хотя LR-тесты дали полностью согласующиеся результаты, значения СВ для РР и СС для вышеупомянутой пары детей были очень похожими, и различия между СВ-ДТП и СВ-ДБС также были очень слабыми для двух пар дядя-племянник.

Хотя значения СВ существенно не отличались друг от друга, а тесты

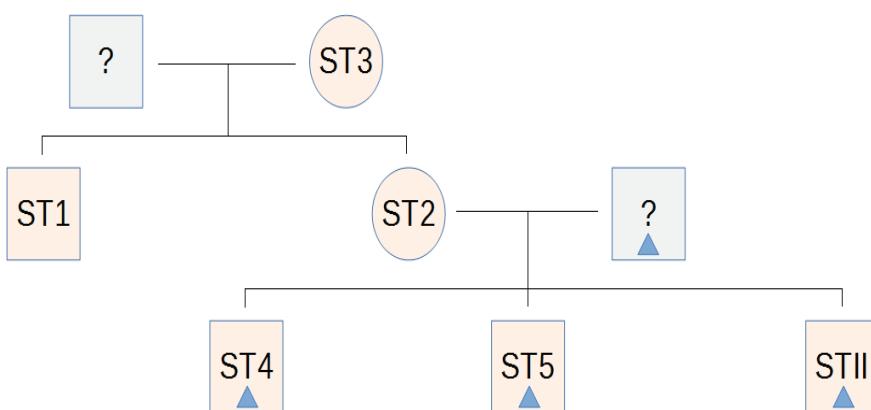


Рис.1. Генеалогия семьи «Шаман-дерево» согласно первой гипотезе

Relatedness и IBD по отдельности давали несогласованный результат, четыре метода в целом полностью подтвердили предложенную ранее генеалогию [13] и неоднозначные результаты были успешно уточнены.

#### Проверка родства семьи «Шаман-дерево» с использованием 15 аутосомных STR-локусов

Изучение семьи «шаман-дерево» (рис.1) выявило неоднозначность родства (табл. 1). Пять пар индивидуумов не показали никаких исключений, причем ни одна из пар не показала значение больше 4 (что ниже, чем любое исключенное значение при 95% достоверности для любой категории отношений кроме PP). Тест Relatedness показал очень неустойчивые значения при использовании 15 локусов, причем по меньшей мере одна треть определений не согласовывалась друг с другом, также отношения PP были определены при наличии исключений, а отношения CC определялись даже

при том, что отцовские линии не совпадали.

IBD-тест неправильно определил 2 отношения (CC при несовпадении отцовских линий) и неоднозначно определил характер родства между тремя детьми ST4, ST5 и STII, идентифицируя трех мальчиков как братьев с двусмысленным определением CC или PC/ДТП/ДБВ для пары ST4/STII.

LR-тесты также дали проблематичные результаты при определении связи как CC (ST1/ST4) там, где отцовские линии были несовместимы, и ДБС там, где были отношения ДБВ (ST3/STII) (ST3 является матерью ST2, которая в свою очередь является матерью STII). Более того, тест определил трио ST4, ST5, STII логически непоследовательно, сделав ST5 родным братом как ST4, так и STII, а STII – братом ST4 на половину и родным братом ST5.

Учитывая, что мужчина ST1 нес Y-хромосомный гаплотип, наиболее часто встречающийся у якутов (как

современных, так и древних), а три мальчика ST4, ST5 и STII имели другие гаплотипы, прямое родительское или братское родство между взрослым и тремя детьми было исключено.

**Проверка родства пары «Ирэлях» с использованием аутосомных STR и аутосомных SNP.** На основе анализа 15 аутосомных локусов STR с использованием LR-тестов, основанных на аллельной частоте в наборе данных по древним людям, было высказано предположение, что пару «Ирэлях» связывают отношения PP, которое затем было на основе indel-анализа скорректировано – отношения CC [4,13]. СВ-СС всегда была выше СВ-PP, однако разница между этими двумя значениями была меньше двухкратной. Тесты Relatedness и IBD, рассчитанные по 15 локусам, показали, соответственно, отношения CC и PP.

Исследование 21 аутосомного STR локуса выявило 2 исключения, которые устранили возможность отношения PP (табл. 2) по всем показателям. Однако когда тестовые значения вычислялись по 19 локусам, исключения не были показаны. При использовании 19 локусов СВ-PP оказалась выше СВ-СС, и только Relatedness определил отношения как CC.

Все методы, анализирующие аутосомные STR, сходились на отношениях CC, не давая при этом явного превосходства одного подхода над другим, при условии, что СВ принимается как качественный параметр, а не количественный.

Чтобы улучшить эти результаты, были генотипированы 83 аутосомных SNP по паре «Ирэлях». Было выявлено только 2 исключения, что снова

Таблица 1

Результаты тестов по определению родства у членов семьи «Шаман-дерево» по 15 аутосомным STR-локусам

Априорные отношения	Индивид 1	Индивид 2	Исключения	Отношения по тесту Relatedness	Отношения по IBD-тесту	Отношения по LR-тесту	Соответствие Y-DNA	Соответствие mt-DNA	Родственные отношения
ПС	ST2	ST1	2	~ПС	ПС	ПС	и	да	ПС
PP	ST2	ST4	0	ПС	PP	PP	и	да	PP
PP	ST2	ST5	0	ПС/ДТП/ДБВ	PP	PP	и	да	PP
PP	ST2	STII	0	ПС/ДТП/ДБВ	PP	PP	и	да	PP
PP	ST3	ST1	0	ПС	PP	PP	и	да	PP
PP	ST3	ST2	0	PP	PP	PP	и	да	PP
ПС	ST4	ST5	1	ПС	ПС	ПС	да	да	ПС
ПС	STII	ST4	2	ПС/ДТП/ДБВ	ПС/ДТП/ДБВ	ПС/ДТП/ДБВ	да	да	CC/ПС
ПС	STII	ST5	4	~ПС	ПС	ПС	да	да	CC/ПС
ДТП	ST1	ST4	1	~ПС	ПС	ПС	нет	да	ДТП
ДТП	ST1	ST5	2	ПС/ДТП/ДБВ	ПС	ПС/ДТП/ДБВ	нет	да	ДТП
ДТП	ST1	STII	3	ПС/ДТП/ДБВ	ПС/ДТП/ДБВ	ПС/ДТП/ДБВ	нет	да	ДТП
ДБВ	ST3	ST4	4	ПС/ДТП/ДБВ	ПС/ДТП/ДБВ	ПС/ДТП/ДБВ	и	да	ДБВ
ДБВ	ST3	ST5	3	ПС/ДТП/ДБВ	ПС/ДТП/ДБВ	ПС/ДТП/ДБВ	и	да	ДБВ
ДБВ	ST3	STII	4	СО	ПС/ДТП/ДБВ	СО	и	да	ДБВ

Таблица 2

Результаты тестов по определению родства у пары «Ирэлях»

Априорные отношения	Индивиды	Маркеры	Отношения по LR-тесту	Отношения по IBD-тесту	Отношения по тесту Relateness	Исключения	Родственные отношения	
нет	Ирэлях-1	Ирэлях-2	15 aSTR	CC	PP	CC	0	CC
			19 aSTR	PP	PP	CC	0	PP
			21 aSTR	CC	CC	CC	2	CC
			83 aSNP	-	CC	CC	2	CC

указывал на отношения CC. СВ не вычислялась в отсутствие референсных значений частоты аллелей по древним якутам, но IBD указывал на отношения CC и, что более важно, решительно исключал все уровни родства кроме CC и PP. Вычисления вероятности каждого более отдаленного отношения (ПС, ДТП, ДБВ) по сравнению с вероятностью CC (рис. 2) показали, что вероятность отношения CC была примерно в 4 раза выше, чем ПС, при использовании 15 STR локусов, в 20 раз выше – при 21 STR и в 50 раз выше – при использовании 83 локусов SNP. Несмотря на то, что отношения PP не устраняются тестом Relatedness (оно устраняется аллельными исключениями), когда среднее значение для Relatedness для всех уровней родства сравнивается со значением, наблюдаемым в случае «Ирэлях» для 83 SNP (рис. 2), это показывает, что отношения CC в 9 раз более вероятны, чем PP.

**«Семья Лэпсиеи», неоднозначный результат.** «Семья Лэпсиеи» – пример успешного использования методов судебно-медицинской экспертизы для определения родства, позволившего определить генеалогию и родственные отношения в группе древних людей. Однако этот пример также выявляет две основные проблемы, возникающие в результате изучения 15 локусов STR: отсутствие исключений иногда не является признаком отношений PP, а говорит об отношениях CC, и значения Relatedness, которые могут быть изучены в теоре-

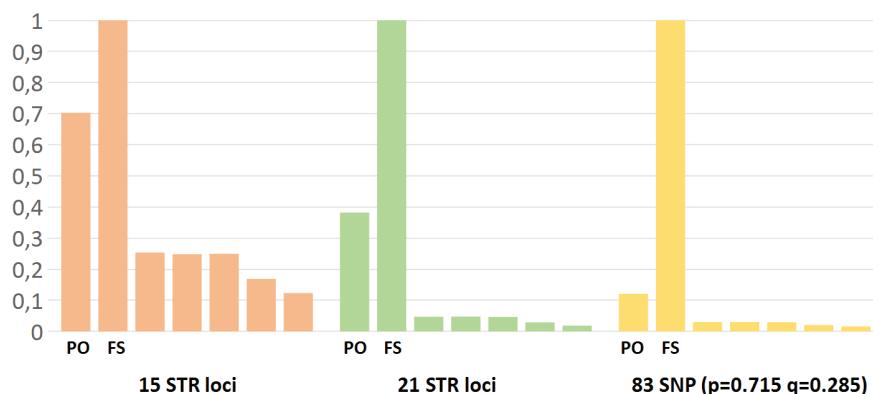


Рис.2. Сравнение коэффициентов родства, рассчитанных для пары «Ирэлях» по 15 STR-локусам, 21 STR-локусу и по 83 SNP-локусам. PO(P) – отношения родитель-ребенок, FS(CC) – отношения полные сибы

тических моделях без референсной группы, кроме того, плохо работают на небольшом количестве маркеров.

Не зная возможного уровня инбридинга населения или валидности частоты мутаций, результаты, получаемые в ходе таких исследований, как это, следует расценивать как указания, а не оценки.

**«Шаман-дерево», неясное родство второго уровня.** При анализе родительских отношений в семье «Шаман-дерево» возникли многие трудности, которые являются неотъемлемой частью изучения точного родства в древних популяциях. Вновь было доказано, что Relatedness имеет низкую дискриминационную силу только на 15 локусах STR, тогда как LR-тесты, зависящие от аллельной частоты, не всегда обеспечивают согласованную

генеалогию. Тесты IBD различаются, но все имеют один недостаток – иногда не дают четких или просто согласованных ответов.

Чтобы выстроить генеалогию, по крайней мере одно определение родства должно быть отброшено как ложное. Трое детей ST2 были или родными братьями (первая гипотеза), или STII был сводным братом других мальчиков (альтернативная гипотеза). Следует, однако, полагать, что во втором варианте (рис.3), отец STII был близким родственником отца ST4 и отца ST5, поскольку у них одна и та же уникальная отцовская линия [13]. Более того, чтобы выстроить генеалогию, все определения родства между дядей ST1 и племянником ST4 следуют рассматривать как переоценку степени близости (CC на самом деле ПС/ДТП/ДБВ), а половину определений между бабушкой ST3 и внуком STII – как недооценку степени близости (ДБС – фактически ПС/ДТП/ДБВ). Эта генеалогия имеет антропологические основания и пролить свет на нее может изучение якутской культуры.

**«Ирэлях» ближе к статистически верному результату и более высоким уровням родства.** Случай с парой «Ирэлях» показывает, насколько Relatedness может в некоторых случаях надежно устранить возможное родство (с 5%-ной вероятностью ошибки). В то время как результат LR-теста ва-

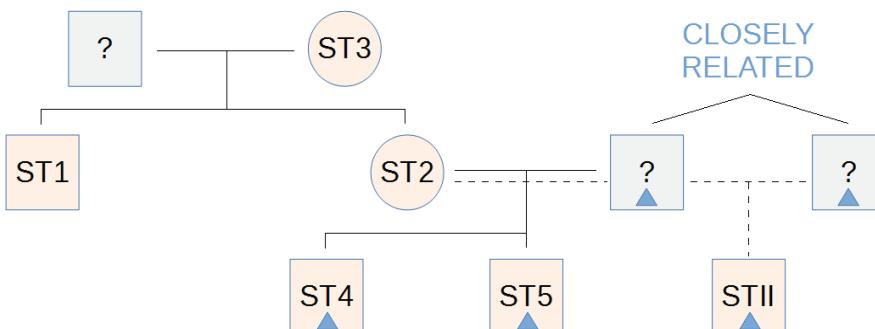


Рис.3. Генеалогия семьи «Шаман-дерево» согласно альтернативной гипотезе. Closely related – близкие родственники

рьирует в соответствии с аллельной частотой, которая сама подвержена влиянию многочисленных явлений, дискриминационная сила Relatedness неуклонно возрастает (с учетом маркеров с сопоставимой изменчивостью) с увеличением числа маркеров. Более того, результаты LR-теста должны интерпретироваться в контексте более широкой структуры, состоящей из большой мета-популяции, в которую могут быть включены индивидуумы. Объективные тесты, такие как Relatedness, исключения или IBD-тест, могут использоваться изолированно, опираясь на статистические модели, которые позволяют количественно оценить вероятность того, что результат является точным или иным.

### Заключение

При изучении родства с использованием древней ДНК из удаленной популяции возникают конкретные проблемы, связанные с ее изоляцией расстоянием. В конечном счете, препятствием является не разложение генетического материала (особенно для якутских захоронений, которые хорошо сохранились в силу исключительных климатических условий), а отсутствие большой популяции, в которой можно было бы интерпретировать результаты тестов и, в частности, надежно вычислять аллельную частоту.

Если предмет интереса представляют исключительно отношения «родитель-ребенок» или «полные сибы», LR-тесты, основанные на профилях и частоте STR, обычно эффективны, даже если они основаны на предварительных референсных данных. Тем не менее прямой подсчет числа исключений иногда также бывает точным, как и вычисления при определении родства. Анализ остается качественным, схожие профили классифицируются как «родитель-ребенок», когда исключений не наблюдается, «полные сибы» – когда наблюдаются только несколько исключений, и «другие» или «несвязанные родством» – когда слишком много исключений (или когда другие данные исключают отношения РР или

СС). Точное разделение отношений второго уровня затруднено, когда аппроксимирование, присущее аллельной частоте (рассчитанной на малых популяциях), вызывает сомнения в тестовых значениях, которые являются несколько нечеткими.

Будущее точных исследований родства в древних популяциях заключается в увеличении количества маркеров и создании моделей, учитывающих культурные и социальные тенденции, непосредственно влияющие на генофонд популяции. В настоящее время также можно предусмотреть изучение очень точных уровней родства, когда, например, может быть точно описана теоретически и наблюдавшаяся практически разница между братьями и сестрами, чьи родители не связаны между собой, и братьями и сестрами, чьи родители являются двоюродными братьями или сестрами. Прогресс в использовании чипов, акумулирующих данные по миллионам STR-локусов, в сочетании с использованием тестов генетического родства, основанных на объективных значениях сходства, тщательно откалиброванных для конкретной социальной структуры, позволит создать более тонкие и более точные оценки родства древних людей.

*Работа поддержана французской археологической миссией в Восточной Сибири (Министерство иностранных дел, Франция), Программой адаптации человека Французского полярного института и Французским национальным агентством (ANR jcjc-0115 «Sibérie»), ГЗ МОН РФ №6.1766.2017/4.6 «Генетически изолированные популяции Восточной Сибири: эволюция генофонда, адаптация к холodu, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний».*

### Литература

1. Ancient DNA Reveals Male Diffusion through the Neolithic Mediterranean Route / M. Laca [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences 108, № 24. – June 2011: 9788–91, doi:10.1073/pnas.1100723108.
2. Blouin Michael S. DNA-Based Methods for Pedigree Reconstruction and Kinship Analysis in Natural Populations / Blouin Michael S. // Trends in Ecology & Evolution 18, № 10. – October 2003: 503–11, doi:10.1016/S0169-5347(03)00225-8.
3. Excoffier L. Arlequin Suite Ver 3.5: A New Series of Programs to Perform Population Genetics Analyses under Linux and Windows / Excoffier L. et Lischer Heidi E. L. // Molecular Ecology Resources 10, № 3. – May 2010: 564–67, doi:10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x.
4. First Application of the Investigator DIPplex Indels Typing Kit for the Analysis of Ancient DNA Samples / C. Hollard [et al.] // Forensic Science International: Genetics Supplement Series 3, № 1. – December 2011: e393–94, doi:10.1016/j.fsigs.2011.09.058.
5. Genetic analysis of human remains from a double inhumation in a frozen kurgan in Kazakhstan (Berel site, Early 3rd Century BC) / Clisson [et al.] // Int J Legal Med. – 2002.
6. Genetic Diversity of a Late Prehispanic Group of the Quebrada de Humahuaca, Northwestern Argentina: DNA from Ancient Northwestern Argentineans / Fanny Mendisco [et al.] // Annals of Human Genetics 78, № 5. – September 2014: 367–80, doi:10.1111/ahg.12075.
7. GENETIX 4.0. 5.2., Software under WindowsTM for the genetics of the populations / K. Belkhir [et al.]. – 2004.
8. Integrative genomics viewer / James T Robinson [et al.] // Nature Biotechnology 29, № 1. – January 2011: 24–26, doi:10.1038/nbt.1754.
9. Jacquard A. Génétique des populations humaines / Jacquard Albert et Chaventre André // Presses universitaires de France, 1974.
10. Keyser-Tracqui C. Nuclear and Mitochondrial DNA Analysis of a 2,000-Year-Old Necropolis in the Egyin Gol Valley of Mongolia / Keyser-Tracqui Christine, Crubézy Eric, Ludes Bertrand // The American Journal of Human Genetics 73, № 2. – August 2003: 247–60, doi:10.1086/377005.
11. Kalinowski S.T. MI-Relate: A Computer Program for Maximum Likelihood Estimation of Relatedness and Relationship / Kalinowski Steven T., Wagner Aaron P., Taper Mark L. // Molecular Ecology Notes 6, № 2. – June 2006: 576–79, doi:10.1111/j.1471-8286.2006.01256.x.
12. Kling D. Familias 3 – Extensions and New Functionality / Kling Daniel, Tillmar Andreas O., Egeland Thore // Forensic Science International: Genetics 13. – November 2014: 121–27, doi:10.1016/j.fsigen.2014.07.004.
13. The ancient Yakuts: a population genetic enigma / Christine Keyser [et al.] // Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences 370, № 1660. – December 2014. doi:10.1098/rstb.2013.0385.
14. Team R core R: A language and environment for statistical computing // R core Team. – 2014, <http://www.R-project.org/>.



А.Г. Карпова, А.Н. Савостьянов, Д.В. Базовкина,  
С.С. Таможников, А.Е. Сапрыгин, Е.А. Прошина,  
Н.В. Борисова, Л.И. Афтанас

## АЛЛЕЛЬНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ НАД ПОВЕДЕНИЕМ У ЯКУТОВ

УДК 575.1; 612.8; 159.923

В работе проведено сравнение эффектов аллельных полиморфизмов транспортера серотонина (5-HTT) на поведенческие реакции и ЭЭГ-ответы при выполнении заданий в парадигме стоп-сигнал (ССП) у якутов и русских. Выявлено, что в якутской популяции вероятность встречаемости S-аллеля гена 5-HTT существенно выше, чем в русской популяции. На поведенческих реакциях в ССП генотип SS был ассоциирован с более высокими показателями моторного контроля в сравнении с LL генотипом. На ЭЭГ люди с генотипом SS показали укороченные во времени реакции в диапазоне альфа-ритма в сравнении с носителями генотипа LL. Предполагается, что генотип SS дает преимущества при адаптации к средовым условиям, связанным с необходимостью принимать решения при дефиците времени, но может оказаться неблагоприятным фактором в условиях, требующих длительной концентрации внимания на выполняемой задаче.

**Ключевые слова:** транспортер серотонина, когнитивный контроль, ЭЭГ, межэтнические сравнения.

The effects of allelic polymorphisms of serotonin transporter (5-HTT) on behavioral reactions and EEG-responses in the stop-signal paradigm (SSP) were compared in the Russian and Yakut participants. It was revealed that the frequency of occurrence of the S-allele of the 5-HTT gene in the Yakuts was significantly higher (73%), than that in the Russians (39%). In the behavioral SSP measures, the SS genotype was associated with the higher indexes of the motor control in comparison with LL genotype. In EEG responses, the people with SS genotype showed shorter reactions in alpha frequency band in comparison with the people with LL genotype. Hypothetically, the genotype of SS gives the advantages for adaptation to environmental conditions, connected with a need to make decisions under a time deficiency, however it could be a disadvantage factor in the conditions demanding long concentration of attention during task execution.

**Keywords:** serotonin transporter (5-HTT), behavioral cognitive control, EEG, interethnical comparison.

**Введение.** Когнитивный контроль над поведением – это совокупность процессов в головном мозге человека, обеспечивающая эффективное достижение поставленных целей и адаптацию к изменчивым условиям внешней среды [11]. В современной нейронауке сложились представления [8, 9], что контроль над поведением формируется как баланс двух противостоящих друг другу механизмов – активации движений, направленных на достижение цели (активационный контроль), и подавления движений, мешающих

достижению целей (тормозный контроль) [1]. Парадигма «стоп-сигнал» (ССП) – это экспериментальный метод, специально предложенный для тестирования баланса активационного и тормозного контроля в норме и при различного вида неврологических или психиатрических патологиях [5]. ССП – эксперимент тестирует двигательную реакцию испытуемых на серию быстро появляющихся и исчезающих стимулов. Испытуемый должен с высокой скоростью нажимать на одну из двух кнопок после появления разных целевых сигналов. В некоторых случаях испытуемый должен подавить уже начатое движение, если после целевого сигнала появляется запрещающий сигнал. Методика ССП широко применяется для тестирования пациентов с разного рода поведенческими патологиями, включая синдром Паркинсона, синдром детской гиперактивности, импульсивный синдром и т.д.

Нейрофизиологические исследования при помощи ЭЭГ и фМРТ показали, что активация движений связана с включением восходящих процессов, возникающих в париетальной коре, а подавление движений ассоциировано с нисходящими процессами, возникающими в средней лобной коре [8]. На ЭЭГ активационный контроль отражен в динамике альфа-бета ритма, тогда как тормозный контроль связан с из-

менениями в дельта-тета ритме. Также показатели ЭЭГ и фМРТ в условиях ССП имеют большую межиндивидуальную вариативность, зависящую от возраста, уровня тревожности и генетических особенностей здоровых испытуемых [7, 9].

Транспортер серотонина (5-HTT) – это белок, осуществляющий обратный захват медиатора в синаптической щели. В настоящее время у человека и животных выделено несколько генетически определяемых модификаций этого белка. Одним из аллельных полиморфизмов транспортера серотонина является 5-HTTLPR на генетическом участке SLC6A4. У человека этот ген существует в двух вариантах: длинный (long, L-аллель) и короткий (short, S-аллель). Соответственно, каждый человек может иметь один из трех генотипов – LL, LS или SS [4]. Дополнительно, аллель L может быть либо активным (La), либо пассивным (Lg). В 90-е гг. прошлого века были проведены многочисленные исследования на животных и клинических пациентах, показавшие увеличение риска развития ряда аффективных патологий, включая тревожное расстройство, депрессию, алкоголизм и склонность к суициду, у носителей генотипа SS [3, 4]. Возникло предположение, что генетический анализ этого полиморфизма может быть ис-

**КАРПОВА Александра Георгиевна** – аспирант Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, karpova74@mail.ru; НИИ физиологии и фундаментальной медицины; **САВОСТЬЯНОВ Александр Николаевич** – к.б.н., д.филос.н., доцент, вед.н.с. С.н.с. Института цитологии и генетики СО РАН, проф. НГУ, Alexander.Savostyanov@gmail.com, **ТАМОЖНИКОВ Сергей Сергеевич** – н.с., s.tam@physiol.ru, **САПРЫГИН Александр Евгеньевич** – аспирант, saprigyn@mail.ru, **ПРОШИНА Екатерина Александровна** – аспирант, proshinaea@physiol.ru, **АФТАНАС Любомир Иванович** – акад. РАН, д.м.н., проф., директор; **БАЗОВКИНА Дарья Владимировна** – к.б.н., с.н.с. Института цитологии и генетики СО РАН, daryabazovkina@gmail.com; **БОРИСОВА Наталья Владимировна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

пользован в превентивной диагностике психических болезней, связанных с нарушением самоконтроля поведения. Однако дальнейшие исследования породили сомнения в эффективности такого подхода. В частности, было выявлено, что полиморфизм 5-HTTLPR может иметь противоположный эффект на риск развития психических нарушений у представителей европеоидных и монголоидных этнических групп. В нескольких независимых исследованиях показано, что аллель S редко встречается в популяциях коренных жителей Западной Европы и ассоциирован у них с высоким риском развития аффективных патологий. Наоборот, этот аллель широко распространен в азиатских популяциях, включая японцев, корейцев, монголов и тувинцев. Причем в этих группах он связан с низким риском развития психических заболеваний [6, 10]. Таким образом, для одного и того же психического расстройства один и тот же генотип может оказаться как фактором, повышающим риск психического заболевания, так и фактором, снижающим риск этого заболевания. К настоящему моменту неясно, из-за чего происходит такая «инвертация» эффекта генотипа в разных сообществах. Связана ли она с климатическими условиями жизни, особенностями воспитания, экономическими факторами или с чем-то еще?

**Цель исследования.** Во-первых, определить, влияют ли генетические различия в структуре транспортера серотонина на поведение и мозговую активность в условиях экспериментально индуцированной нагрузки на систему когнитивного контроля над поведением. Во-вторых, сравнить эффекты аллельного полиморфизма 5-HTTLPR в двух группах здоровых людей, различающихся одновременно по своей этнической принадлежности и по региону проживания.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовало 78 молодых, здоровых якутских студентов Медицинского факультета СВФУ им. М.К. Аммосова (средний возраст  $20,1 \pm 2,3$  года, 30 мужчин и 48 женщин), постоянно проживающих в г. Якутске, и 82 русских студента НГУ (средний возраст  $22,1 \pm 3,4$  года, 31 мужчина и 51 женщина), постоянно проживающих в г. Новосибирске. Перед началом обследования все испытуемые давали письменное согласие на участие в экспериментах и заполняли анкеты на наличие у них психических или неврологических нарушений и употребление психоактивных веществ или психотропных меди-

цинских препаратов. Люди с наличием таких заболеваний или употреблявшие психотропные препараты из исследования исключались. Кроме того, все испытуемые проходили тестирование на уровень общего и эмоционального интеллекта. Выборки испытуемых были выровнены по этим показателям. Протокол эксперимента был одобрен этическим комитетом НИИ физиологии и фундаментальной медицины в соответствии с Хельсинской декларацией биомедицинских исследований.

У всех испытуемых были взяты пробы крови или букального эпителия для определения генетических полиморфизмов 5-HTTLPR. Генетический анализ был выполнен на базе ИЦиГ СО РАН согласно методике, описанной в статье [10].

Для ЭЭГ эксперимента использовалась версия ССП, предложенная Савостьяновым А.Н. с соавторами [9]. Испытуемые играли в компьютерную игру «Охота». На экране компьютера появлялись изображения либо танка, либо оленя. Всего каждому испытуемому было предъявлено 130 изображений с межстимульным интервалом в промежутке от 3 до 7 с. Каждое изображение демонстрировалось в течение 750 мс. За это время испытуемый должен был успеть опознать изображение, выбрать оружие (лук для оленя или противотанковое ружье для танка) и нажать одну из двух кнопок, соответствующую нужному оружию. Если участник успевал правильно выбрать оружие до того, как изображение исчезнет, ему прибавлялось одно очко к игровому счету. Если оружие выбиралось неправильно, или если выбор затягивался дольше, чем на 750 мс, очко из счета вычиталось. В 35 случаях после появления целевого стимула появлялся стоп-сигнал (красный квадрат в центре экрана с надписью «STOP»). Таким образом, для каждого испытуемого создавалось два экспериментальных условия: «Go» – необходимость быстро реагировать на сигнал и «Stop» – необходимость быстро прекращать уже начатое движение.

Временной интервал между появлением целевого стимула и появлением стоп-сигнала рассчитывался индивидуально. Для этого в первых 30 предъявлениях целевого сигнала, сделанных без стоп-сигнала, определялось среднее время реакции. Задержки между целевым стимулом и стоп-сигналом вычислялись в равной пропорции как 10%, 25; 30 и 50% от среднего времени реакции. Соответственно, для успешного выполнения игры испытуемые

должны были выровнять баланс в скорости своих ответов. Они не должны были реагировать на стимул слишком быстро, т.к. это увеличивало риск нажатий после стоп-сигнала, и слишком медленно, т.к. это увеличивало риск пропущенных нажатий. Успех в игре требовал сложного, сбалансированного контроля над своим поведением с учетом сразу нескольких факторов.

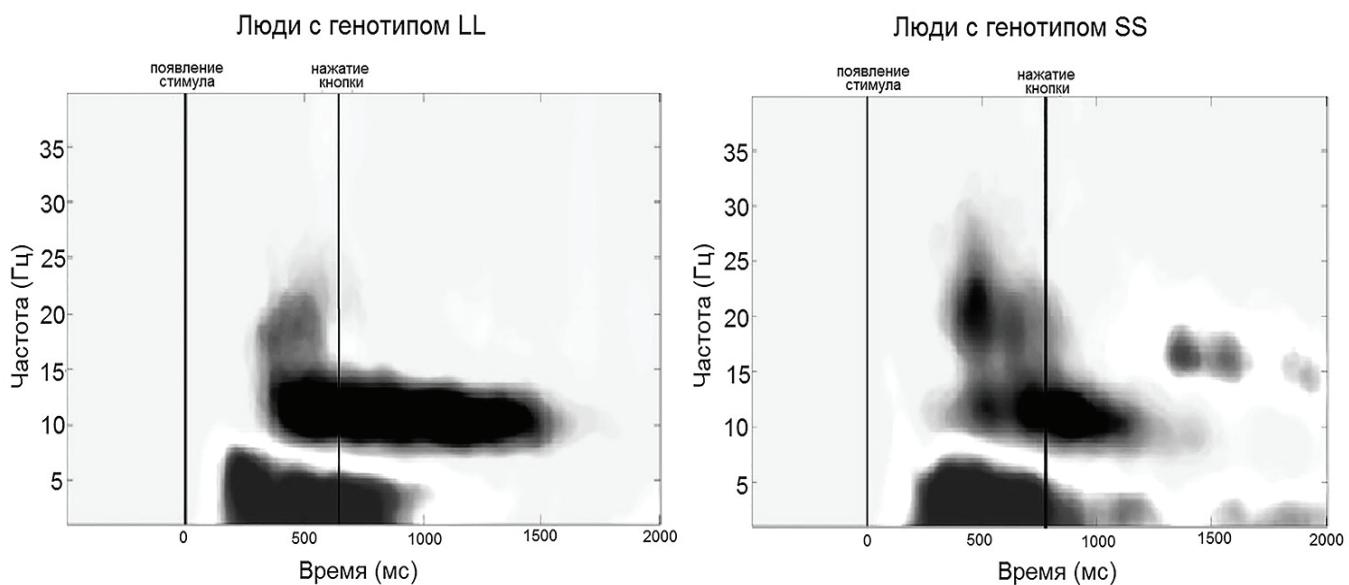
При анализе поведенческих показателей определялось среднее время правильных реакций в условии «Go», процент пропущенных нажатий, процент правильно и неправильно выбранного оружия, процент корректных торможений после появления Стоп-сигнала, количество нажатий до появления стоп-сигнала и количество нажатий после появления стоп-сигнала.

ЭЭГ с расстановкой меток событий регистрировалось у всех испытуемых при выполнении заданий ССП. Для регистрации ЭЭГ использовался усилитель биопотенциалов фирмы Brain Products, Германия, с полосой пропускания от 0,1 до 100 Гц, частотой дискретизации 1000 Гц. У русских испытуемых запись осуществлялась при помощи 128 каналов, расположенных по схеме 10-5% с референтом Cz и заземляющим электродом AFz. У якутских испытуемых регистрация была сделана при помощи 64 каналов, расположенных по схеме 10-10%.

Обработка ЭЭГ сигналов производилась при помощи программы EEGLab\_toolbox [<https://sccn.ucsd.edu/eeglab/index.php>]. В ходе предварительной обработки данных ЭЭГ фильтровалось в диапазоне от 1 до 40 Гц. Глазные и моторные артефакты удалялись при помощи анализа независимых компонент (ICA, [2]). Для анализа мозговой активности, связанной с выполнением заданий и для определения генетических эффектов, применялась оценка связанных с событием спектральных пертурбаций (ERSP, [2]), позволяющая проследить динамику ЭЭГ сигнала в различных частотных полосах.

**Результаты и обсуждение.** Нами обнаружены достоверные различия в частоте полиморфных аллелей гена серотонинового транспортера в группах русских и якутских испытуемых. Частота La-аллеля оценивалась как 51% в русской группе и 21% в якутской, тогда как частота S-аллеля – 39% в русской и 73% в якутской группе. Аллель Lg встречался с частотой 6% в обеих группах. Достоверность межгрупповых различий определена по методу  $\chi^2$ .

Статистическая значимость пове-



Различия в ЭЭГ ответах в «Go» условии ССП между людьми с генотипом LL (слева) и с генотипом SS (справа). Первая вертикальная линия соответствует моменту появления стимула на экране, вторая вертикальная линия отражает момент нажатия на кнопку

денческих результатов оценивалась независимо для каждого из выбранных показателей при помощи одномерного ANOVA с факторами «группа» (якуты или русские) и «генотип» (LL, LS или SS). Фактор генотипа оказался высоко достоверным для процента корректных ответов в условии «Go»,  $F(2, 150) = 5.09$ ;  $p = 0,007$ . Люди с генотипом LL показали сниженное качество ответов ( $82,7 \pm 1,3\%$ ) в сравнении как с гетерозиготами LS ( $87,4 \pm 0,9\%$ ), так и с носителями SS генотипа ( $87,1 \pm 0,8\%$ ). Кроме того, генотип имел достоверное влияние на показатель общей скорости реакции,  $F(2, 150) = 4.31$ ;  $p = 0,015$ . Люди с генотипом LL реагировали на стимулы медленнее ( $575,2 \pm 5,9$  мс) в сравнении с носителями генотипов LS ( $554,4 \pm 4,2$  мс) и SS ( $555,4 \pm 3,6$  мс). Таким образом, люди, у которых был выявлен аллель S как в гомозиготном (SS), так и в гетерозиготном (LS) положении, показали большую скорость реакции и большую успешность в сравнении с LL гомозиготами при выполнении заданий на моторный контроль. Достоверные значения фактора группы без взаимодействия с фактором генотипа были выявлены для процента корректных ответов,  $F(1, 150) = 4,88$ ;  $p = 0,029$  (у якутов  $88,0 \pm 1,4\%$ , у русских  $84,3 \pm 0,9\%$ ), а также для показателя пропущенных нажатий,  $F(1, 150) = 6,55$ ;  $p = 0,012$  (у якутов  $8,9 \pm 1,3$  у русских  $12,9 \pm 0,8\%$ ). Таким образом, якуты продемонстрировали достоверные, хотя и не слишком существенные, преимущества перед русскими испытуемыми по показателям моторного

контроля, которые не были непосредственно связаны с полиморфизмом 5-HTTLPR.

В целом, паттерны ЭЭГ ответов в обоих условиях ССП соответствовали тому, что было получено в наших более ранних исследованиях [9]. В «Go» условии было выявлено увеличение спектральной мощности (синхронизация) на временном интервале 100–1000 мс после появления целевого стимула в диапазоне 1–7 Гц с амплитудным максимумом в зрительной коре. Также на интервале 300–1500 мс и в частотном диапазоне 8–12 Гц выявлено снижение спектральной мощности (десинхронизация альфа-ритма) во фронтальных и париетальных областях коры. В центральной (моторной) коре выявлена десинхронизация в частотном диапазоне бета-ритма 12–20 Гц, которая непосредственно предшествует нажатию на кнопку. В «Stop» условии амплитуда альфа-бета ответов была снижена в сравнении с условием «Go», но была выявлена дополнительная высокоамплитудная синхронизация в медленноволновых (дельта и тета) диапазонах ЭЭГ. Сравнение генетически различных групп испытуемых было проведено при помощи непараметрического метода «бутстрэп» (рисунок). Было показано, что для людей с генотипом LL характерна более длительная (около 1500 мс) и более высоко амплитудная десинхронизация в диапазоне альфа-ритма в сравнении с носителями генотипов LS и SS как для «Go», так и для «Stop» условий ССП. Корреляционный анализ выя-

вил, что латентность альфа-десинхронизации в обоих экспериментальных условиях отрицательно коррелирует с качеством решения заданий ( $r = -0,56$ ;  $p = 0,045$ ) и временем их исполнения ( $r = -0,73$ ;  $p = 0,003$ ), т.е. меньшая латентность соответствовала лучшему качеству исполнения заданий. Бета-ребаут, т.е. увеличение мощности бета-ритма после завершения выполнения задания, выявлен в диапазоне 15–20 Гц только у носителей генотипов LS и SS, но не у людей с LL.

**Заключение.** Таким образом мы выявили, что аллель S – полиморфизм 5-HTTLPR достоверно чаще встречается в популяции якутов в сравнении с русскими, и наоборот, у русских чаще встречается аллель L-, что полностью соответствует ранее полученным результатам при сравнении других европеоидных и монголоидных популяций [6, 10]. Также выявлено, что как у русских, так и у якутов, носители аллеля S показывают достоверно более высокие способности к управлению сложным поведением в условиях дефицита времени. Дополнительно якуты показали более высокие способности к выполнению сенсомоторных заданий в условиях ССП, в сравнении с русскими, непосредственно не связанных с полиморфизмом 5-HTTLPR, что, теоретически, может быть вызвано либо условиями жизни, либо каким-то другим не исследованным нами генетическим фактором. На ЭЭГ носители аллеля S показали укороченные и сниженные по амплитуде ответы в диапазоне альфа-ритма, что также

было связано с качеством моторного контроля.

Во введении к этой статье мы упоминали, что S-аллель связан с высоким риском развития аффективных нарушений в европейских популяциях, но с низким риском развития таких нарушений в монголоидных популяциях. По результатам наших исследований можно заключить, что наличие аллеля S улучшает способности людей контролировать свое поведение в условиях дефицита времени. Мы предполагаем, что высокая частота встречаемости этого аллеля у якутов связана с тем, что он является адаптивным фактором в тех природно-климатических условиях, которые предполагают необходимость быстрых оценок внешних событий, принятия и исполнения решений. Также можно заметить, что носители этого аллеля показывают меньшую устойчивость внимания при выполнении заданий, что отражено в динамике альфа-ритма. Это может служить причиной нарушений, возникающих у таких людей в средовых условиях, не связанных с дефицитом времени для принятия решений, но требующих длительной и устойчивой концентрации внимания.

**Коллекция проб для генетического анализа проведена при поддержке Российского научного фонда, грант № 16-15-00128, «Структурные особенности гена SIRT1 как основа для выбора персонализированной лекарственной терапии депрессии». Регистрация и обработка ЭЭГ выполнены при поддержке Российского научного фонда, грант № 14-15-00202, «Склонность к депрессии и функциональная организация осцилляторных сетей мозга».**

### Литература

1. Horse-race model simulations of the stop-signal procedure /G.P.H. Band, M.W. Van der Molen, G.D. Logan // Acta Psychologica, 2003, 112, 105-142.
2. Delorme A. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis / A. Delorme, S. Makeig // J Neurosci Methods., 2004, 134(1):9-21.
3. Gonda X. Relationship between serotonin transporter gene 5HTTLPR polymorphism and the symptoms of neuroticism in a healthy population /X. Gonda, G. Bagdy // Psychiatr. Hung., 2006, V. 21. № 5, P. 379-385.
4. Lesch K.P. Molecular biology, pharmacology, and genetics of the serotonin transporter: psychobiological and clinical implications / K.P. Lesch // Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS / Eds H.G. Baumgarten, M. Goertner. N.Y.: Springer, 1997, P. 671-705.
5. Logan G.D. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method / G.D. Logan, W.B. Cowan, K.A. Davis // J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform., 1984, 10, 276-291.
6. Narita S. Association between norepinephrine transporter gene polymorphism and alcohol dependence in Japanese / S. Narita, K. Nagahori, D. Nishizawa [et al.] // Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi., 2014, 49(6):330-9.
7. Petrovskiy E.D., Savostyanov A.N., Savelov A.A. Influence of Serotonin Transporter Allele Polymorphism on Individual Characteristics of Cerebral Hemodynamics in Humans under the "Stop-Signal" Experimental Paradigm / E.D. Petrovskiy, A.N. Savostyanov, A.A. Savelov [et al.] // Russian Journal of Genetics: Applied Research, 2015, 6, 5, 666-671.
8. Ramautar J.R. Probability effects in the stop-signal paradigm: the insula and the significance of failed inhibition / J.R. Ramautar, H.A. Slagter, A. Kok [et al.] // Brain Research, 2006, 1105, 143-154.
9. Savostyanov A.N. EEG correlates of trait anxiety in the stop-signal paradigm / A.N. Savostyanov, A.C. Tsai, M. Liou [et al.] // Neuroscience Letters, 449, 2009, 112-116.
10. Savostyanov A.N. Association of anxiety level with polymorphic variants of serotonin transporter gene in Russians and Tuvinians /A.N. Savostyanov, V.S. Naumenko, N.A. Sinyakova [et al.] // Russian Journal of Genetics: Applied Research, 2015, 5(6):656-665.
11. Verbruggen F. Response inhibition in the stop-signal paradigm / F. Verbruggen, G.D. Logan // Trends in Cognitive Sciences, 2008, 12, 418-424.

Т.М. Климова, Р.Н. Захарова, А.И. Федоров,  
М.Е. Балтахинова, Е.П. Аммосова, В.И. Федорова

## ПОЛИМОРФИЗМ ALA54THR ГЕНА FABP2 И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

УДК 616-01/09; 575.167; 575.22

Проведен анализ ассоциации аллельных вариантов rs1799883 (*FABP2*) с метаболическим синдромом и его компонентами у представителей якутской этнической группы (по самоопределению) из с. Бердигестях Горного района Республики Саха (Якутия). Установлена ассоциация генотипа AG с абдоминальным типом ожирения OR 1,7 (95% ДИ 1,01-2,99).

**Ключевые слова:** ген *FABP2* (rs 1799883), полиморфизм Ala54Thr гена *FABP2*, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, якутская популяция.

We analyzed association of allelic rs1799883 options (*FABP2*) with metabolic syndrome and its components at representatives of the Yakut ethnic group (on self-determination) from Berdigestyakh village of the Gorniy region of Republic Sakha (Yakutia). The association of genotype AG with abdominal obesity was established at OR 1,7 (95% CI 1,01-2,99).

**Keywords:** *FABP2* gene (rs1799883), Ala54Thr polymorphism of the *FABP2* gene, metabolic syndrome, abdominal obesity, Yakut population.

**КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, biomedykt@mail.ru; НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова; **ФЕДОРОВ Афанасий Иванович** – к.б.н., с.н.с., fedorow@yandex.ru, **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** – к.м.н., вед.н.с., prn.inst@mail.ru, **БАЛТАХИНОВА Марина Егоровна** – н.с., bmeg@rambler.ru, **АММОСОВА Елена Петровна** – к.м.н., вед.н.с., ammosovael@mail.ru; **ФЕДОРОВА Валентина Ивановна** – к.м.н., нач. отдела АО «Страховая медицинская компания «Сахамедстрах», vifedorova@rambler.ru.

**Введение.** Метаболический синдром представляет собой комплекс метаболических факторов риска, связанных с увеличением распространенности диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [8, 12]. Каждый компонент метаболического синдрома в определенной степени имеет связь с наследственностью, что свидетельствует о том, что генетические факторы могут оказывать существенное влияние на патогенез этого синдрома [9, 12, 15].

Ген белка, связывающего жирные кислоты в кишечнике (*FABP2*), участвует в регуляции захвата и переноса длинноцепочечных жирных кислот в клетках эндотелия кишечника [5]. Полиморфные варианты гена *FABP2* (rs 1799883) могут оказывать влияние на концентрацию липидов в плазме крови и их внутриклеточный транспорт [6]. В исследованиях, проведенных среди популяций северных территорий, было показано, что липидный обмен играет

ключевую роль в эффективной адаптации к условиям холодного климата [1, 3]. Республика Саха (Якутия) относится к территориям с экстремальными климатическими условиями, в первую очередь из-за низких температур. Якуты, численность которых по данным переписи 2010 г. составляет 466 492 чел., являются представителями центрально-азиатского типа североазиатской расы. В настоящее время среди населения региона, так же, как и во всем мире, стремительно растет заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа. Этому способствуют высокая частота ожирения и других нарушений обмена веществ [2]. Исследования, посвященные изучению связи между генетическими факторами и здоровьем человека, могут расширить границы наших знаний о влиянии генов и окружающей среды на фенотип. В связи с этим целью исследования было изучение связи полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* (rs 1799883) с метаболическим синдромом и его компонентами, а также с некоторыми биохимическими и антропометрическими показателями у якутов, представителей центрально-азиатского типа североазиатской расы.

**Материал и методы исследования.** Группы были сформированы в ходе эпидемиологического исследования среди населения с. Бердигестях Горного улуса Республики Саха (Якутия), проведенного в рамках базовой части Госзадания Минобрнауки РФ 17.6244.2917/8.9 «Клинико-генетические аспекты заболеваний, характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях». Всего в исследовании приняли участие 242 чел., представители якутской этнической группы (по самоопределению). Из них согласие на генетическое исследование было получено у 228 лиц. Все участники исследования были обследованы по единой программе, включавшей двукратное измерение артериального давления (АД), антропометрическое обследование по стандартной методике, анализ композиционного состава организма на биоимпедансном анализаторе Tanita (Япония) SSC 330, забор венозной крови для лабораторных исследований. Определение глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили на экспресс-анализаторе Cardiotech PA (USA) из венозной крови, взятой в утренние часы спустя 10–12 ч после приема пищи. Концентрацию холесте-

рина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда при содержании триглицеридов в крови менее 4,5 ммоль/л. Уровни содержания лептина, СРБ, инсулина определяли методом ИФА с использованием наборов производства DRG. Наличие метаболического синдрома и его компонентов определяли с помощью критерии IDF 2005 г. [8]. Контрольные группы были сформированы из числа лиц без определенных метаболических нарушений. Методом ПЦР было генотипировано 228 образцов ДНК. 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 повторах. 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/> [7]. 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  $\chi^2$ . В качестве меры эффекта вычисляли отношение шансов (OR). Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%.

Исследовательский проект был одобрен локальным комитетом по биоэтике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (выписка из протокола №39 от 26 июня 2014 г.). Участие в исследовании было полностью добровольным. Полученная клинически полезная информация была доступна для участников исследования.

**Результаты и обсуждение.** Белки, связывающие жирные кислоты (FABPs), относятся к семейству цитоплазматических липид-связывающих белков, участвующих во внутриклеточ-

ном транспорте и метаболизме липидов. Ген *FABP2*, экспрессирующийся в эпителиальных клетках тонкого кишечника, расположен в хромосомной области 4q28-4q31, состоит из 4 экзонов и 3 инtronов и кодирует белок, содержащий 131 аминокислоту. Полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* обусловлен заменой гуанина на аланин в 54 кодоне, что приводит к замене аланина на треонин (Ala54Thr) в экзоне 2. Белок, содержащий треонин, обладает большим сродством к длинноцепочечным жирным кислотам, чем аланин-содержащий вариант [5-6]. *FABP2* рассматривается как ген-кандидат, вовлеченный в патогенез сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома и ожирения в разных этнических группах [4, 10, 11, 13, 14, 16]. В то же время анализ литературы показал дискуссионность результатов исследований связи между полиморфизмом гена *FABP2* и риском развития метаболических нарушений. Так, Zhao T. с соавторами в 2010 г. был проведен мета-анализ результатов 13 исследований с 13451 участником. Обобщение результатов показало слабую связь полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* со степенью инсулинорезистентности, высоким уровнем инсулина натощак и глюкозы через 2 ч после нагрузки [16]. Мета-анализ Qiu C. и соавторов [13], объединивший результаты 13 исследований, включавших 2020 случаев сахарного диабета и 2910 – контрольных (6 азиатских и 7 европейских популяций), показал наличие ассоциации между полиморфизмом Ala54Thr гена *FABP2* и риском сахарного диабета 2 типа только для азиатских популяций [13]. Результаты мета-анализа Y. Liu и соавторов [11] 39 исследований (24 – сахарный диабет 2 типа, 9 – ожирение, 6 – метаболический синдром) продемонстрировали наличие статистически значимой связи между полиморфизмом Ala54Thr гена *FABP2* и МС (p = 0,031), СД 2 типа (p < 0,001), но не обнаружили ассоциации с риском ожирения (p = 0,367).

В настоящем исследовании для анализа ассоциации аллельных вариантов rs1799883-*FABP2* с метаболическим синдромом и его компонентами использованы данные 228 представителей якутской популяции (по самоопределению). Средний возраст участников составил 43,9 (17,5) года. Абдоминальное ожирение установлено у 56,8% участников, повышенный уровень АД – у 42%, гипергликемия натощак – у 22,4, сниженный уровень ХС ЛПВП – у 9,7, гипертриглицериде-

мия у – 5,8, а метаболический синдром в сформированном виде по критериям IDF (2005 г.) выявлен у 16,8% обследованного населения.

Для значительного большинства представителей якутской популяции характерно носительство аллеля G полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* (71%). По данным литературы, частота носительства аллеля A в большинстве популяций также составляет около 30% [11]. Среди обследованных не выявлено лиц с генотипом AA. Частота аллелей и генотипов была схожей как среди мужчин и женщин, так и в разных возрастных группах (табл. 1). Распределение генотипов в подгруппах согласуется с законом равновесного состояния Харди-Вайнберга.

Сравнительный анализ распределения показателей липидного и углеводного обмена у обследованных лиц показал, что полиморфизм данного гена не оказывает заметного влияния на среднюю концентрацию указанных показателей (табл.2). Следует отметить, что различия средних значений основных антропометрических показателей (индекс массы тела, окружность талии) в зависимости от генотипа гена *FABP2* были близки, но не достигали уровня статистически значимых, что, возможно, обусловлено небольшим размером выборки.

МС был диагностирован у 36 лиц, что составило 16,8% от общего числа обследованных. Среди женщин МС встречался значительно чаще, чем у мужчин (20,9 и 7,6% соответственно,  $p=0,016$ ), и его частота увеличивалась с возрастом обследованных (с 3,5% в возрасте 20-39 лет до 28,9% в 60 лет и старше,  $p<0,001$ ). Исследование клинико-генетических ассоциаций с использованием критерия Пирсона  $\chi^2$  показало, что уровень значимости при сравнении частоты абдоминального ожирения в группах с разными генотипами был близок к критическому значению (0,045). При этом шансы иметь генотип AG в 1,7 раза (95% ДИ 1,01-2,99) были выше у лиц с абдоминальным ожирением (табл. 3). Частота МС и других его компонентов не зависела от генотипа *FABP2*.

**Заключение.** Таким образом, результаты исследования показали достаточно высокую частоту минорного аллеля гена *FABP2* 54Thr в якутской популяции (0,29). Анализ клинико-генетических ассоциаций показал возможную связь данного полиморфизма с абдоминальным ожирением. С учетом широкой распространенности в данной группе населения таких мета-

**Таблица 1**  
**Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма ALA54THR гена *FABP2* в якутской популяции\***

Группа	n	Частота (95% ДИ)		p	
		Аллель			
		G	A		
Женщины	156	70,2 (64,9-75)	29,8 (25-35,1)		
Мужчины	72	72,9 (65,1-79,5)	27 (20,5-34,8)	0,629	
Оба пола	228	71,1 (66,7-75)	28,9 (25-33,2)	0,548	
20-39 лет	91	70,9 (63,9-77)	29,1 (23-36,1)		
40-59 лет	88	72,2 (65,1-78,3)	27,8 (21,8-34,9)		
60 лет и старше	49	69 (60-77,6)	30,6 (22,4-40,3)		
Генотип					
	GG	AG			
Женщины	156	40,4 (33-48,2)	59,6 (51,8-67)		
Мужчины	72	45,8 (34,8-57,3)	54,2 (42,7-65,2)	0,439	
Оба пола	228	42,1 (35,9-48,6)	57,9 (51,4-64,1)		
20-39 лет	91	41,8 (32,2-52,2)	58,2 (48-67,8)		
40-59 лет	88	44,3 (34,4-54,7)	55,7 (45,3-65,6)		
60 лет и старше	49	38,8 (26,4-52,8)	61,2 (47,2-73,6)	0,817	

\* 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  $\chi^2$ .

**Таблица 2**  
**Антропометрические и биохимические показатели в зависимости от генотипа Ala54Thr гена *FABP2***

Показатель	Генотип n (%)				p	
	GG		AG			
	n	Me (Q1; Q3)	n	Me (Q1; Q3)		
Возраст, лет	96	45,7 (25,3; 56,8)	132	47 (27; 59)	0,512	
САД, мм рт.ст.	94	113,2 (106,3; 130,0)	132	120,0 (109,8; 132,4)	0,261	
ДАД, мм рт.ст.	94	76,5 (69,6; 82,8)	132	77,3 (70,0; 86,9)	0,416	
ОХС, ммоль/л	96	4,4 (3,5; 5,1)	130	4,4 (3,7; 5,5)	0,199	
ХС ЛПВП, ммоль/л	96	1,7 (1,4; 2,1)	130	1,7 (1,4; 2,2)	0,348	
Триглицериды, ммоль/л	96	0,9 (0,8; 1,0)	130	0,9 (0,8; 1,1)	0,295	
ХС ЛПНП, ммоль/л	96	2,1 (1,4; 2,8)	130	2,2 (1,5; 3,1)	0,281	
Глюкоза, ммоль/л	94	5,1 (4,6; 5,5)	129	5,1 (4,7; 5,5)	0,953	
Лептин, нг/мл	94	4,8 (4,3; 5,2)	130	4,7 (4,3; 5,2)	0,977	
Инсулин, мкЕд/мл	94	19,5 (13; 27,5)	130	18 (12,6; 27,7)	0,730	
СРБ, мг/л	94	0,2 (0,07; 1,9)	130	0,3 (0,07; 1,2)	0,720	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	94	22,6 (20,3; 27,5)	127	24,2 (21,8; 27,8)	0,066	
Окружность талии, см	92	83,8 (76,2; 95,4)	128	88,1 (79,8; 97,0)	0,082	
Процент жира	92	24,2 (16,6; 32,6)	126	29,1 (21,4; 34,6)	0,107	
Масса свободная от жира, кг	94	43,6 (40; 52,4)	127	43,1 (39,7; 49,6)	0,677	

Примечание. p — достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп с использованием критерия Манна-Уитни; Me (Q1; Q3) — медиана (25-75%); ИМТ — индекс массы тела.

**Таблица 3**  
**Анализ ассоциаций полиморфных вариантов Ala54Thr гена *FABP2* с метаболическими нарушениями**

Нарушение*	Генотипы n (%)		OR (95%CI)	p
	GG	AG		
Метаболический синдром n=214	13 (14,8)	23 (18,3)	1,57 (0,76-3,2)	0,503
Повышенный уровень АД n=226	38 (40,4)	57 (43,2)	1,12 (0,65-1,9)	0,679
Гипоальфаолестеринемия n=226	10 (10,4)	12 (9,2)	0,87 (0,36-2,1)	0,766
Гипертриглицеридемия n=226	5 (5,2)	8 (6,2)	1,19 (0,38-3,8)	0,763
Гипергликемия натощак n=223	22 (23,4)	28 (21,7)	0,91 (0,48-1,71)	0,764
Абдоминальное ожирение n=220	45 (48,9)	80 (62,5)	1,74 (1,01-2,99)	0,045

\* По критериям IDF 2005 г. p — достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп с использованием критерия Пирсона  $\chi^2$ ; OR (95%CI) — отношение шансов с 95%-ным доверительным интервалом.

болических нарушений, как ожирение и повышенный уровень АД, а также растущей заболеваемости сахарным диабетом 2 типа, необходимо продолжить поиск генов предрасположенности к этим заболеваниям.

## Литература

1. Казначеев В.П. Адаптация и конституция человека / В.П. Казначеев, С.В. Казначеев; под ред. Н.Р. Деряпа. – Новосибирск: Наука, 1986. – 118 с.
2. Kaznacheev V.P. Adaptation and human constitution / V.P. Kaznacheev, S.V. Kaznacheev; Ed. N.R. Deryapa. – Novosibirsk: Science, 1986. – 118 p.
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 (Иркутск). – 2012. – № 8 (115). – 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 (Irkutsk). – 2012. – № 8 (115). – P. 110–113.
5. FABP2 fatty acid binding protein 2 [Online]. [cited 2017 June 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2169>
6. FABP2 Gene (Protein Coding) [Online]. [cited 2017 June 15]. Available from: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FABP2>
7. Equilibrium Hardy-Weinberg [Online]. [cited 2017 June 15]. Available from: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>
8. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Online]. 2006 [cited 2017 June 15]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome>
9. Genome-wide screen for metabolic syndrome susceptibility loci reveals strong lipid gene contribution but no evidence for common genetic basis for clustering of metabolic syndrome traits / Kristiansson K. [et al.] // Circulation: Cardiovascular Genetics. – 2012. – № 2 (5). – P. 242–249.
10. Gene polymorphisms of FABP2, ADIPOQ and ANP and risk of hypertriglyceridemia and metabolic syndrome in Afro-Caribbeans / Larifla L. [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – № 9 (11). – P. 1–14.
11. Association of the FABP2 Ala54Thr polymorphism with type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome: a population-based case-control study and a systematic meta-analysis / Liu Y. [et al.] // Genetics and Molecular Research. – 2015. – № 1 (14). – P. 1155–1168.
12. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk /Mottillo S. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – № 14 (56). – P. 1113–1132.
13. Association between FABP2 Ala54Thr polymorphisms and type 2 diabetes mellitus risk: A HuGE Review and Meta-Analysis /Qiu C.J. [et al.] // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2014. – № 12 (18). – P. 2530–2535.
14. The Ala54Thr polymorphism of the fatty acid binding protein 2 gene modulates HDL cholesterol in Mexican-Americans with type 2 diabetes / Salto L.M. [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2015. – № 1 (13). – P. 1–10.
15. Stancakova A. Genetics of metabolic syndrome / A. Stancakova, M. Laakso // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2014. – № 4 (15). – P. 243–252.
16. Zhao T. Association of the fatty acid-binding protein 2 gene Ala54Thr polymorphism with insulin resistance and blood glucose: a meta-analysis in 13451 subjects / T. Zhao, J. Zhao, W. Yang // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2010. – № 5 (26). – P. 357–364.

С.К. Кононова, О.Г. Сидорова, Ф.А. Платонов, В.Л. Ижевская, Э.К. Хуснутдинова, С.А. Федорова

## ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ДЛЯ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИИ I ТИПА, НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО НАСЛЕДСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

УДК 616-009.26

В статье обсуждаются вопросы информированного согласия при ДНК-тестировании спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа, наиболее распространенного в якутской популяции наследственного заболевания с поздним началом манифестации. Описаны разные этапы процедуры получения информированного согласия при медико-генетическом консультировании и при научных исследованиях. Установлена целесообразность внедрения биоэтического принципа нераскрытия генетической информации для участника научного исследования по изучению наследственных болезней с поздней манифестацией.

**Ключевые слова:** ДНК-тестирование, наследственные болезни, информированное согласие, спиноцеребеллярная атаксия 1 типа.

The article discusses the issues of informed consent for DNA testing at type 1 spinocerebellar ataxia, the most common hereditary disease with late onset of manifestation in the Yakut population. Different stages of obtaining informed consent in medical genetic counseling and in scientific research are described. The expediency of using the bioethical principle of non-disclosure of genetic information for a participant in a scientific study on the research of hereditary diseases with late manifestation is established.

**Keywords:** DNA testing, hereditary diseases, informed consent, type 1 spinocerebellar ataxia.

**КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, [konsard@rambler.ru](mailto:konsard@rambler.ru); **СИДОРОВА Оксана Гаврильевна** – н.с. ЯНЦ КМП; **ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич** – д.б.н., директор Института здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова; **ИЖЕВСКАЯ Вера Леонидовна** – д.м.н., проф., зам. директора Медико-генетического НЦ (Москва); **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., врио директора НИИ БиГ УНЦ РАН; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, зав. лаб. Ин-та естественных наук СВФУ.

**Введение.** Начиная с 70-х гг. прошлого столетия работы по клонированию ДНК человека развивались быстрыми темпами и завершились успешным проектом «Геном Человека» по полной расшифровке нукле-

отидной последовательности ДНК, открыв большие перспективы для развития новых областей науки и практики, в том числе молекулярной генетики, этногеномики, молекулярной медицины и т.д.

В мире насчитывается около 7000 нозологий моногенных заболеваний, они выявляются у 3-6% новорожденных, а в структуре общей смертности детей до 5 лет на их долю приходится 10-14% [13]. Существует условное разделение моногенных заболеваний на редкие (орфанные) с частотой 1:100000 (лизосомные болезни накопления и др.) и частые наследственные болезни – 1:10000 (муковисцидоз, фенилкетонурия и др.). Частота моногенных заболеваний в различных популяциях мира может значительно различаться. Это зависит от эволюционных особенностей формирования генофонда народов. В некоторых популяциях, однако, та или иная мутация, являющаяся причиной моногенной патологии, в силу эволюционно-генетических особенностей становится частой и может называться «этноспецифической». Например, давно известны так называемые «финские» наследственные болезни, в основном аутосомно-рецессивные, частота которых у финнов значительно выше, чем в любых других популяциях [11,16]. Феномен накопления моногенных заболеваний у финнов связывают с дрейфом генов, долговременной изоляцией популяции и высоким коэффициентом инбридинга. По тем же популяционным механизмам, вероятно, происходило и накопление некоторых наследственных заболеваний у евреев ашкенази, с самой высокой частотой из них встречаются болезнь Тея-Сакса и болезнь Гоше 1-го типа [6,12]. В европейских популяциях муковисцидоз встречается с частотой 1:2500, тогда как в азиатских – 1:90000.

Во всем мире проблемы применения генетического тестирования наследственных болезней в практической медицине актуальны, особенно стандартизация и повышение качества молекулярно-генетических анализов.

В 1999 г. рабочая группа по генетическому тестированию (the Task Force on Genetic Testing) определила генетический тест как «анализ ДНК, РНК, хромосом и белков человека, чтобы выявить наследственные, связанные с болезнями генотипы, мутации, фенотипы или кариотипы для клинических целей. Эти цели включают клиническую диагностику и прогнозы, выявление носителей наследственных заболеваний, пресимптоматическую и пренатальную диагностику, а также неонатальный скрининг» [14].

В последнее время всё большее значение в деятельности медико-генетической консультации Республики

Саха (Якутия) приобретает ДНК-тестирование как один из основных методов диагностики наследственных заболеваний. Для практической медицины исследования на уровне ДНК человека являются инновационными, поскольку в здравоохранении РС (Я) начинают впервые применяться современные молекулярно-генетические лабораторные методы. Генетическое тестирование позволяет более активно выявлять и формировать группы риска у обследуемых пациентов, на доклиническом этапе проводить предиктивные мероприятия, использовать программы по снижению риска развития заболевания. В то же время у ДНК-тестирования есть и спорные вопросы, прежде всего моральные аспекты и психологические риски для индивидов, подвергающихся генетическому тестированию [8-10,17].

Одной из актуальных проблем в правовом регулировании медицины является информированное согласие (ИС). Проявлением ее значимости стало внимание законодателя – на сегодняшний день большинство федеральных нормативно-правовых актов в сфере здравоохранения, касающихся как общих, так и отдельных вопросов медицины, содержат положения об информированном согласии. Каждый человек имеет право на свободу выбора во многих областях общественных отношений. В сфере здравоохранения для пациента – человека, обратившегося за медицинской помощью – положениями законодательных актов предусмотрена возможность выбора методов диагностики и лечения. Тем самым подчеркивается важность равноправного участия пациента в процессе лечения своего заболевания [4]. Однако, как показывает практика, врачи и исследователи не уделяют достаточно внимания информированному согласию, придавая такому важному биоетническому принципу формальный характер, что может иметь весьма негативные последствия для пациента, обратившегося за медико-генетической помощью.

В нашей статье обсуждаются особенности применения ИС при медико-генетическом консультировании (МГК) и ДНК-тестировании наиболее распространенного моногенного наследственного заболевания в якутской популяции: спиноцеребеллярной атаксии I типа (СЦА1). О причинах накопления, клинических и молекулярно-генетических характеристиках СЦА1 в Якутии наиболее подробно написано в работах Ф.А. Платонова и соавт. [5].

Основным способом профилактики СЦА1 является пренатальная диагностика (ПД) данного заболевания. Биоэтические аспекты ДНК-тестирования и ПД позднemannифицирующей моногенной болезни с динамической мутацией освещены в ранее опубликованных работах [3].

В настоящее время медико-генетическое консультирование стремится достичь психолого-образовательной цели, направленной на социальную адаптацию семьи к генетическому риску или появлению детей с наследственным заболеванием [1]. Задача врача генетика состоит не в том, чтобы обязательно рекомендовать молекулярно-генетическую диагностику, но помочь пациенту правильно понять смысл информированного согласия, помочь, не навязывая своего мнения, принять адекватное решение относительно ДНК-тестирования.

**Материалы и методы исследования.** В статье использовались данные Республиканского генетического регистра наследственных и врожденных заболеваний. По данным генетического регистра, на учете в МГК состояло 252 пациента с диагнозом спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа [7]. При рутинной ДНК-диагностике СЦА1 использовался метод прямой ДНК-диагностики методом ПЦР с использованием специфических нуклеотидных праймеров, как описано Orr et al. [15], с дальнейшей детекцией патологически удлиненного аллеля в 2%-ном агарозном геле. Определение количества повторов в гене SCA1 проводилось методом капиллярного электрофореза на автоматическом ДНК-анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems) [2]. В исследовании использовался материал из банка ДНК ЯНЦ КМП.

**Результаты и обсуждение**  
**ИС СЦА1 для клинической практики.** Впервые ДНК-диагностика СЦА1 была проведена в Медико-генетической консультации РБ№1-Национального центра медицины (г. Якутск) в 2000 г. По последним опубликованным данным, за 14 лет был протестирован 1841 чел., наличие мутации SCA1 подтверждилось у 606 чел., из которых 354 (58%) асимптоматичных индивида согласились осуществить предиктивное ДНК-тестирование. В среднем тестировалось 132 чел. в год, выявляемость мутации составляла 33% [2].

Как указано выше, более половины пациентов (58%) из отягощенных семей прошли досимптоматическое ДНК-тестирование. Это означает, что к

моменту обращения за медико-генетической консультацией данные индивиды не имели клинически выраженных симптомов заболевания СЦА1. В этом случае возникает вопрос: «Является ли асимптоматичный индивид (носитель мутации СЦА1) пациентом в полном смысле этого понятия?» Так как, с одной стороны, он принимает решение о ДНК-тестировании самостоятельно, будучи совершенно здоровым, осознавая факт, что находится в группе риска, с другой стороны, он, узнав свой генетический статус, возможно, не будет обращаться за медико-генетической консультацией в течение долгого времени.

Существует несколько общих этапов медико-генетического консультирования пациентов, связанных с ДНК-диагностикой:

- 1) претестовое МГК;
- 2) ДНК-тестирование;
- 3) послепретестовое МГК с психологическим сопровождением.

Из числа обратившихся за медико-генетической консультацией по поводу СЦА1 можно выделить по крайней мере четыре группы:

- 1) больные, имеющие клинические проявления СЦА1 к моменту обращения;
- 2) асимптоматичные носители мутации СЦА1, выявленные ДНК-тестированием;
- 3) здоровые индивиды с отрицательным результатом по носительству мутации СЦА1;
- 4) желающие осуществить пренатальную диагностику СЦА1.

На первом претестовом этапе МГК наибольшую значимость приобретает биоэтический «принцип информированного согласия» – каждый индивид имеет право быть информированным о предстоящем методе диагностики, в частности ДНК-диагностике СЦА1. Можно предположить, что в случае с ДНК-тестированием СЦА1 пациент уже настроен на ДНК-тестирование, так как у него было время обдумать это важное решение, но консультирующий врач генетик не должен убеждать пациента во что бы то ни стало пройти ДНК-тестирование в день обращения, т.к. это может быть следствием эмоционального порыва или особого психологического настроя. Необходимо провести спокойную беседу, раскрыть все возможные психологические риски получения положительного результата при досимптоматическом тестировании, убедиться, что решение о ДНК-диагностике принято взвешенно. Врач генетик при консультировании должен

обратить внимание на возраст пациента и его образовательный уровень.

Опишем необходимые этапы получения ИС для СЦА1. Консультирующий врач генетик:

1) раскрывает всю известную информацию о заболевании СЦА1 (наследственный характер, молекулярные причины, эффект антиципации, клинические симптомы);

2) раскрывает преимущества ДНК-тестирования для индивида (узнать генетический статус для планирования семьи и в целом основных приоритетов в жизни). Данный этап очень важен для пациента, чтобы он мог сам оценить свои возможности в принятии важного решения, не ощущив директивности консультанта;

3) раскрывает возможные психологические риски после получения результатов ДНК-тестирования (психологический удар, подавленность, депрессия и т.д.);

4) показывает возможные пути выхода из тяжелой психологической ситуации (отдаленность проявления первых симптомов болезни СЦА1; так-

же можно объяснить, что существует множество других болезней, которыми страдают другие люди; вселить надежду на поиск и разработку более эффективных методов купирования симптомов или лечения СЦА1);

5) раскрывает альтернативы ИС (подписать документ сразу, получить время для обдумывания, отказаться от ДНК-тестирования).

Письменная форма информированного согласия, в которой содержатся несколько вариантов решения на выбор пациенту, может быть предложена для использования в клинической практике МГК (рисунок).

**ИС СЦА1 для научных исследований.** Информированное согласие для научных исследований отличается от ИС при ДНК-тестировании и медико-генетическом консультировании пациентов из группы риска. При научном исследовании индивид является предполагаемым участником научно-исследовательской работы. Исследователю важно для получения ИС акцентироваться на следующих моментах:

1) разъяснить, что данная работа

#### **Информированное согласие на проведение ДНК-тестирования спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа**

Настоящее добровольное согласие составлено в соответствии Федеральным законом от 21.11.2011 N323-ФЗ (ред. от 13.07.2015, с изм. от 30.09.2015) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015)

Мне

разъяснены цели теста, манипуляции по забору материала, преимущества и риски ДНК-тестирования.

- Я полностью информирован врачом-генетиком о заболевании, его особенностях, прогнозе и течении.
- При моем желании, мне дается время подумать о необходимости прохождения ДНК-тестирования.
- Мое решение принято мною добровольно, без всякого давления со стороны врача, родственников и/или супруга(и).
- Мне представляются альтернативные варианты прохождения ДНК-диагностики:
- Какое бы решение Вы не приняли, это не отразится на предоставлении Вам медицинской помощи.

Варианты решения	Подпись пациента
Я прохожу ДНК-тестирование и узнаю о результатах сразу после выполнения анализа	
Я сдаю кровь в Банк ДНК и узнаю о результатах позже, когда я буду готов психологически (через месяц, год, два и т.д.)	
Я сдаю кровь в Банк ДНК и могу не узнавать о результатах ДНК-тестирования	
Я не сдаю кровь и отказываюсь от ДНК-тестирования	

• Какое бы решение Вы не приняли, это не отразится на предоставлении Вам медицинской помощи.

Подпись врача-генетика

Дата

Форма информированного согласия для спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа

является научно-исследовательской и участие в ней – это добровольное решение участника; объяснение должно проводиться на понятном языке для участника, без применения сложных медицинских или генетических терминов;

2) объяснить цель исследования;  
3) дать гарантии конфиденциальности на всех этапах исследования;

4) до подписания ИС обсудить с участником результаты научного исследования, так как в данном случае существует всего два варианта, либо участник захочет узнать свой генетический статус, либо нет. Но особенности болезни СЦА1, а именно морально-психологические проблемы, дают нам основание, опираясь на биоэтические правила, рекомендовать исследователям четко определить для участника нецелесообразность получения информации о своем генетическом статусе.

**Заключение.** Информированное согласие является важным и необходимым условием предоставления любой медицинской услуги или научного исследования с участием человека. Данное условие закреплено в законе. Консультирующим врачам необходимо избегать формального подхода в информировании пациентов, особенно когда проблема связана с ДНК-тестированием позднодифицирующих наследственных болезней. Для пациента получение негативной информации о здоровье и неблагоприятном прогнозе течения болезни может нанести моральный урон и иметь отдаленные психологические последствия. Качество и эффективность медико-генетической помощи пациенту с СЦА1 заключаются не в том, чтобы убедить пациента пройти ДНК-тестирование, а в том, чтобы помочь самостоятельно принять решение о тестировании на основе всеобъемлющего информирования и предоставления различных вариантов. При научных исследованиях, исходя из биоэтического принципа непричинения вреда, генетическая информация о наличии/отсутствии мутации СЦА1 должна быть закры-

той для участника исследования, что обязательно отражается в устной или письменной форме информированного согласия.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания Министерства образования и науки РФ №6.1766.2017/4.6 “Генетически изолированные популяции Восточной Сибири: эволюция генофонда, адаптация к холоду, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний”.*

## Литература

1. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник / С.И. Козлова, Н.С. Демикова. – М.: Т-во научн. изданий КМК; Авторская академия, 2007. – 448 с.
2. Kozlova S.I. Hereditary syndromes and medical-genetic counseling: Atlas-Handbook/ S.I. Kozlova, N.C. Demikova // M: Association in scientific publications KMK; Author Academy. – 2007. – 448c.
3. Молекулярно-генетические методы диагностики моногенных болезней в Республике Саха (Якутия) / С.К. Степанова [и др.] // Генетические исследования населения Якутии: сб.науч.тр. под ред. В.П. Пузырева, М.И. Томского. – Якутск : СИР НБР Саха, 2014. – 336 с. Molecular-genetic methods of diagnostics of monogenic diseases in the Republic of Sakha (Yakutia): Genetic studies of the population of Yakutia / S.K. Stepanova [et al.]/under the editorship of V.P. Puzyrev, M.I. Tomsk. – Yakutsk : CIP NBR Sakha, 2014. – 336 p.
4. Организационные, методические и этические проблемы ДНК-диагностики моногенных заболеваний в практике Медико-генетической консультации Якутии / С.К. Кононова [и др.] // Медицинская генетика. – 2006. – № . – С.14-17.
5. Salnikov V. P. law and medicine : the doctrine of informed consent/ V.P. Sal'nikov, S.G. Stetsenko// New legal thought. – 2002. – №1. – P.36 – 42.
6. Спиноцеребеллярная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления / Ф.А. Платонов [и др.] // Медицинская генетика. – 2004. – №5. – С.242-248.
7. Spinocerebellar ataxia first type in Yakutia: prevalence and clinical and genetic association / F. A. Platonov [et al] // Medical genetics. – 2004. – №5. – P. 242-248.
8. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина / В.А. Степанов // Acta Naturae. – 2010. – Т. 2, №4(7). – С.18-34.
9. Stepanov V.A. Genomes, populations, diseases: ethnic genomics and personalized medicine / V. A. Stepanov // Acta Naturae. – 2010. – Volume 2, №4(7). – P. 18-34.
10. Этноспецифическая наследственная патология в Республике Саха (Якутия) / Н.Р. Максимова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2009. – №2(26). – С.15-19.
11. Ethnospecific hereditary pathology in Sakha Republic (Yakutia) / N.R. Maksimova [et al.] / / Yakut medical journal. – 2009. – №2(26). – P.15-19.
12. Bernhardt B.A. Goals, benefits and outcomes of genetic counseling: client and genetic counselor assessment / B.A. Bernhardt, B.B. Biesecker, C.L. Mastromarino // Am J Med Genet. – 2000. – N 94. – P.189-197.
13. Chapman E. Ethical dilemmas in testing for late onset conditions: reactions to testing and perceived impact on other family members / E. Chapman // J Genet Couns. – 2002. – N 11. – P.351-367.
14. The complexity of reproductive decision-making in asymptomatic carriers of the Huntington mutation / M. Decruyenaere [et al] // J Hum Genet. – 2007. – N 15. – P.453-462.
15. de la Chapelle A. Disease gene mapping in isolated human populations: the example of Finland / A. de la Chapelle // Med. Genet. – 1993. – V. 30. – P. 857–865.
16. Kedar-Barnes I. The Jewish people: their ethnic history, genetic disorders and specific cancer susceptibility/ I. Kedar-Barnes, P. Rozen // Fam Cancer. – 2004. – V.3(3-4). – P.193-199.
17. McKusick V.A. Genomics: structural and functional studies of genomes / McKusick V.A. // Genomics. – 1997. – Vol. 45, N 2. – P. 244–249.
18. McPherson E. Genetic Diagnosis and Testing in Clinical Practice / E. McPherson // Clinical Medicine & Research. – 2006. – Vol. 4. – N 2. – P.123-129.
19. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1 / H.T. Orr [et al] // Nature Genet. – 1993. – N 4. – 221-226.
20. Peltonen L. Messages from an isolate: lessons from the Finnish gene pool / L. Peltonen, P. Pekkarinen , J. Aaltonen // Biol Chem Hoppe Seyler. – 1995. – V376. – N12. – P.697-704.
21. Robins Wahlin T.B. To know or not to know: a review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease / T.B. Robins Wahlin// Patient Educ Couns. – 2007. – Vol. 65. – P.279-287.



Т.С. Неустроева, Д.Г. Тихонов, Ф.А. Платонов, Н.В. Яковлева

## ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И КОММУНИКАЦИИ БОЛЬНЫХ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИЕЙ I ТИПА

УДК 616.8-056.76

Проведена оценка качества жизни (КЖ) и социальных коммуникаций больных с ДНК верифицированными случаями заболевания спиноцеребеллярной атаксией I типа (СЦА1) с помощью анкеты SF-36. Установлены физические, психо-эмоциональные показатели КЖ и коммуникационной способности больных СЦА1 при разной частоте САГ-повторов и взаимосвязь установленных показателей между собой и частотой САГ-повторов.

**Ключевые слова:** спиноцеребеллярная атаксия I типа, частота САГ-повторов, мутация в гене SCA1, качество жизни, физическое и ролевое функционирование, эмоции, физическое и психическое здоровье, инвалидность, социальное функционирование, коммуникационная способность.

The quality of life (QOL) and the communication ability of patients with DNA verified cases of spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) were assessed with the SF-36 Questionnaire. The physical, psycho-emotional parameters of QOL and the communication ability of the patients with SCA1 with different frequencies of CAG repeats were revealed, and the relationship between the revealed parameter sand frequencies of CAG repetitions was clarified.

**Keywords:** spinocerebellar ataxia type 1, frequency of CAG repeats, mutation in the SCA1 gene, quality of life, physical and role functioning, emotions, physical and mental health, disability, social functioning, communication ability.

Спиноцеребеллярная атаксия I типа (СЦА1) – редкое в России (0,1-0,4 на 100 тыс.) аутосомно-доминантное заболевание, выражающееся в поражении коры, проводящих путей, ядер мозжечка и ствола, других отделов мозга [13,14,16]. Развитие болезни вызвано экспансией tandemных тринуклеоидных САГ повторов и связано с мутацией в гене SCA1 в коротком плече 6-й пары хромосом, кодирующем синтез аномального белка атаксина1 [5,11]. От темпа накопления этого белка в клетках коры мозжечка зависит начало болезни, проявляющееся после 30 лет неустойчивостью, неловкостью при быстрой ходьбе и беге. Постепенно походка становится «как у пьяного», развиваются выраженные признаки нарушения координации движения: изменение почерка, речи (дизартрия), глотания (дисфагия) и повышаются сухожильные рефлексы, появляются патологические стопные, кистевые знаки и клонусы, спастичность. Раннее начало (до 20 лет), быстрое прогрессирование характерны для злокачественной формы. Поздняя стадия может привести к афагии, афонии, снижению чувствительности, потере рефлексов. В финале больные СЦА1 не в состоянии ходить, обслуживать себя и могут страдать от атрофии

зрительных нервов, кахексии, тазовых расстройств. До конца жизни больные сохраняют интеллект.

Якутия – самый крупный очаг накопления СЦА1 (38 на 100 тыс.) [1]. Несмотря на изученность причин, неврологической картины болезни, пока нет интегральной оценки физического, психологического состояния больных СЦА 1, проведенной с учетом частоты САГ-повторов. В этой связи надо отметить, что в США, Европе в этих целях с помощью анкеты Short Form Medical Outcomes Study, или SF-36, проводят оценку показателей качества жизни (КЖ). Анкета SF-36 с Инструкцией проведения опросов (Эвиденс – Клинико-фармакологические исследования) и формулами расчетов показателей КЖ (<http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>) [4,10] переведена на русский язык, апробирована Институтом клинико-фармакологических исследований в России. Это позволило применить ее для оценки КЖ больных хроническими заболеваниями [2,3,6-12,17].

**Цель исследования** – интегральная оценка КЖ, физических, психо-эмоциональных возможностей больных СЦА1 с разной частотой САГ-повторов, а также изучение взаимосвязи начала развития основных проявлений болезни с показателями САГ-повторов. Это позволит объективизировать причины возникающих проявлений болезни и изменений показателей КЖ при СЦА1. Такой подход к изучению состояния больных СЦА1 является актуальной научной задачей, решение которой представляет практический интерес для специалистов, занимающихся раз-

работкой мер оптимизации ведения больных СЦА1 в условиях Якутии как очага накопления этой патологии.

**Материалы и методы исследования.** Опрос больных осуществляли с помощью анкеты SF-36 согласно ее Инструкции [4] в условиях выезда в села, где проживали наблюдающиеся в НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова (НИИЗ) больные СЦА1. В данной статье описаны показатели КЖ 41 больного с верифицированной ДНК методом (частота САГ-повторов колебалась от 41 до 53) СЦА1, согласившегося участвовать в исследований. Опросы провели после повторного неврологического осмотра больных и анализа особенностей течения клинического течения болезни по данным, хранящимся в архиве НИИЗ СВФУ, и историям болезни. У 5 больных с выраженными нарушениями речи, не способных самостоятельно дать ответы на вопросы SF-36, ответы составили при помощи близких родственников, ухаживающих за больными. По методике Осло у опрашиваемых уточнили способность установить социальные коммуникации по числу близких им людей и способности привлекать к себе внимание людей со стороны, а также добиться помощи соседей. Собранные данные анализировали с учетом особенностей неврологической симптоматики и анамнеза заболевания каждого больного. В нашем исследовании страдающие СЦА1 являлись выходцами из малых сел (с числом жителей от до 300 и реже 400 чел.), по особенностям ландшафта относящихся к малодоступным и находящихся в значительном отдалении

НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова: **НЕУСТРОЕВА Татьяна Семеновна** – к.м.н., с.н.с., neustroeva1944@mail.ru, **ТИХОНОВ Дмитрий Гаврильевич** – д.м.н., проф., гл.н.с.-зав. отд., tikhonov.dmitri@yandex.ru, **ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич** – д.м.н., директор, platonov@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Наталья Владимировна** – м.н.с., аспирант, btalya@mail.ru.

от магистральных автодорог и медицинских центров. В одном из таких сел с 350 жителями в качестве группы контроля анкетированы 47 чел., члены семей которых не состоят на учете по поводу наследственного неврологического заболевания согласно сведениям неврологической службы района и данным участковой больницы. Все опрошенные в группе контроля дали согласие участвовать в опросах. Возраст их колебался от 18 до 68 лет. Все полученные в исследованиях данные статистически обработаны с помощью пакетов SSPS 22.

**Результаты и обсуждение.** Частота САГ-повторов среди анкетированных больных СЦА1 равна  $46,89 \pm 1,12$  (норма до 35-36). Возраст их колебался от 18 до 69 лет и в среднем составлял  $46,67 \pm 2,05$  лет. Анализ КЖ больных по шкалам показал, что шкала «физическое функционирование (Physical Functioning – PF)», отражающая степень, в которой физическое состояние больных СЦА1 ограничивало выполнение ими физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.), рассчитанная согласно Инструкции анкеты SF-36[4], составила  $25,38 \pm 4,34$  балла. То есть у больных СЦА1 PF составил 1/4 таковой контрольной группы, равной 98,78 балла, также PF больных СЦА1 резко снижен и по сравнению с данными жителей (500) г. Якутска (79,7 балла) [6], не страдавших этой патологией. При этом PF больных СЦА1 был отрицательно связан с частотами их САГ-повторов ( $r = -0,612$  с  $P=0,001$  по Пирсону) и возрастом начала развития дисфагии ( $r = -0,42$  с  $P=0,05$  по Пирсону) и установления инвалидности ( $r = -0,352$ ). Эти данные доказали, что от уровня мутации при СЦА1 зависят способность физического функционирования больных и начало развития нарушений глотания (дисфагия) и в целом возраст инвалидизации.

Значение «Ролевого функционирования (Role-Physical Functioning – RP)» КЖ больных СЦА1, отражающее способность исполнять привычные обязанности, обусловленную их физическим состоянием (привычная работа, выполнение повседневных обязанностей), равнялось  $15,28 \pm 4,20$  балла. Установленное RP больных СЦА1 составило 1/6 таковой шкалы группы контроля (95,73 балла), иллюстрировав его в 6 раз сниженный уровень и по сравнению с уровнем жителей (500) Якутска, не больных СЦА1 (73,6 балла [6]). Анализ корреляционных свя-

зей RP больных СЦА1 показал наличие отрицательной связи с частотами САГ-повторов ( $r = -0,485$  при  $P=0,05$  по Пирсону). Тем самым выяснили, что чем выше частота САГ-повторов у больных СЦА1, тем ниже их способность исполнять привычные обязанности. Наличие прямой высоко достоверной связи между шкалами RP и PF ( $r = +0,632$  при  $P=0,001$  по Пирсону) отражало тесную связь показателей физических способностей при СЦА1. Между уровнем шкалы RP больных СЦА1 и способностями их получить социальную поддержку, т.е. обратить внимание людей со стороны и получить помочь соседей, установили выраженные прямые связи (по  $r = +0,480$  с достоверностью  $P=0,001$  по Пирсону).

Шкала «Интенсивность боли (Bodily pain – BP)» и влияние ее на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома, показывающая ограничение болью способности больных СЦА1 к деятельности, равнялась  $70,42 \pm 5,43$  балла. Установленное показывает, что интенсивность боли больных СЦА1 незначительно ограничивала их способность заниматься работой по дому и вне его. Хотя эти данные мало отличались от данных группы контроля (76,25 балла), а также данных городской популяции (78,00 балла) [6], но детальный анализ данных болевых ощущений больных СЦА1 показал, что удельный вес страдающих болевыми ощущениями среди больных СЦА1 больше (40,54%) в 1,73 раза, чем в контрольной группе (23,4%).

Значение КЖ по шкале «Общее состояние здоровья (General Health – GH)» у больных СЦА1 в 1,5 раза было ниже (равна  $40,41 \pm 2,08$  балла) такового (61,76 балла) в контрольной сельской группе и среди городского населения (61,3 балла) [6].

Шкала «Жизненная активность (Vitality – VT)», показывающая ощущение себя полным сил и энергии или обессиленным больных СЦА1, была равна  $28,85 \pm 4,50$  балла, что свидетельствовало о наличии жалоб, характерных для утомления, снижения энергии и обессиленования. В группе контроля VT составила 91,67 балла, а у жителей города – 62,9 балла [6]. То есть уровень жизненной активности больных СЦА1 более чем в 3,17 раза снижен, чем в группе контроля, а в сравнении с городскими жителями – в 2,18 раза. При этом показатель VT высоко достоверно прямо коррелировал со шкалами физического ( $r = +0,685$  по Пирсону  $P=0,001$ ), ролевого функци-

онирования ( $r = +0,647$  при  $P=0,001$  по Пирсону). Таким образом, между VT и PF, RP у больных СЦА1 установлено наличие прямой связи. Также у больных СЦА1 между шкалой VT и количеством близких ( $r = +0,450$  по Пирсону  $P=0,001$ ), обращавших на них внимание людей ( $r = +0,382$  по Пирсону  $P=0,05$ ) и оказывающих помочь соседей ( $r = +0,496$  по Пирсону  $P=0,001$ ) имелись прямые связи. При этом между уровнем VT и шкалой социального функционирования (общение) больных СЦА1 (с  $r = +0,671$  при  $P=0,001$  по Пирсону) имела место прямая зависимость (см. ниже). Итак, уровень VT при СЦА1 прямо зависит не только от физических, но и влияет на социальные коммуникации.

Шкала «Социальное функционирование (Social Functioning – SF)», показывающая уровень общения больных СЦА1, равнялась  $49,01 \pm 6,32$  балла, что составило  $\frac{1}{2}$  такового контроля (98,69 балла) и в 1,5 раза меньше данных жителей города (74,7 балла [6]). Ее уровень высоко достоверно (по Пирсону  $P=0,001$ ) был связан не только с PF ( $r = +0,681$ ), RP ( $r = +0,647$ ), но и с VT. Частота САГ-повторов больных СЦА1, отрицательно влиявшая на возраст начала («дебюта») болезни ( $r = -0,673$  при  $P=0,001$ ) и начала нарушения речи ( $r = -0,680$  при  $P=0,05$ ), почти в такой же степени связана с возрастом начала нарушения координации (шаткость походки  $r = -0,600$ , неловкость рук  $r = -0,505$  при  $P=0,001$ ). Таким образом, чем больше выражена мутация, тем раньше развивались нарушения речи и координация тонких двигательных функций при СЦА1. В финальной стадии нарушение речи переходило почти в полную афазию (из 41 больного у 5), сочетанную с выраженными нарушениями координации движений конечностей и глотательной, глазодвигательной мускулатур. Итак, уровень SF у больных СЦА1 колебался от значительного ограничения контакта с близкими (общение с 1 чел.) до полного прекращения общения с окружением и прямо влиял на способность больных добиться внимания людей ( $r = +0,481$  при  $P=0,001$ ) и помочь соседям ( $r = +0,593$  при  $P=0,001$ ). При этом SF больных прямо зависит ( $r = +0,739$  с достоверностью 0,001 по Пирсону) от шкалы RE (см. далее).

Шкала «Ролевое функционирование» (Role-Emotional – RE), обусловленная эмоциональным состоянием и уровнем выполнения работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, умень-

шение объема работы, снижение ее качества и т.п.) у больных СЦА1, составила  $29,04 \pm 5,76$  балла, что равнялось  $1/3$  (97,92 балла) таковой в группе контроля и немногим было меньше  $1/2$  показателя в городе (70 баллов [6]). Значение шкалы RE у больных СЦА1 также прямо зависело от шкал PF, RP (по  $r=+0,63$  и  $+0,531$  с  $P=0,001$  по Пирсону), VT (по  $r=+0,683$ ) и SF, а также от психического здоровья МН ( $r=+0,829$  при  $P=0,001$  по Пирсону).

Шкала «Психическое здоровье» (Mental Health – МН), характеризующая фон настроения (наличие или отсутствие депрессии, тревоги) и эмоционального состояния больных СЦА1, равнялась  $1,31 \pm 0,80$  балла. В группе контроля МН 93,70 балла, а у жителей Якутска – 67 баллов [6]. Выявленные особенности психического здоровья больных СЦА1 отражали неблагополучие, влиявшее на PF и RP (по  $r=+0,510$  по Пирсону с  $P=0,05$  и  $0,001$ ).

Интегральный «физический компонент здоровья» (Physical health – РН) КЖ больных СЦА1 равен  $39,0410 \pm 1,42495$  балла, что составило 74,22% показателя жителей, не страдающих СЦА1 (52,68 балла). А интегральный психологический компонент здоровья КЖ больных СЦА1 больных равнялся  $24,4153 \pm 1,41797$  балла, что составило 45,37% значения такового компонента здоровья не страдающих СЦА1 людей (53,8 балла [6]).

Наряду с этими характеристиками снижения КЖ больных СЦА1 ранее среди них установлены группы: не имеющих близких (12,9%), лишенных внимания окружающих (12,9%) или с недостаточно оказываемым вниманием окружающих (7,7%), не рассчитывающих на помочь соседей (5,1%) или добивающихся ее с очень большим трудом (5,4%) [9]. Притом от числа оказывающих внимание больным прямо зависело ( $r=+0,676$  при  $P=0,001$ ) количество больных, получавших помощь соседей. Обратно зависело число близких людей ( $r=-0,415$  при  $P=0,05$  по Спирману) от числа людей, оказывающих внимание. Последний показатель находился в обратной зависимости ( $r=-0,522$  при  $P=0,001$ ) от частоты САГ-повторов.

Все изложенные факты показали, что при выраженных нарушениях речи больные СЦА1 испытывали больше сложностей общения и установления коммуникаций с окружающими. При этом доля испытывающих психологические проблемы, такие как тревожность ( $58,5 \pm 0,78\%$ ) и депрессивное

состояние ( $53,7 \pm 0,778\%$ ), соответствовала показателю МН, равному  $1,31 \pm 0,80$  балла среди больных СЦА1. Это значит, больным с выраженными коммуникационными и психологическими проблемами необходима своевременная специализированная медико-социальная помощь. Хотя оказание её осложнено проживанием больных СЦА1 в отдаленных селах с транспортными проблемами, но можно было их решить силами республики.

**Заключение.** Впервые проведенная интегральная оценка КЖ больных СЦА1 с помощью анкеты SF-36 показала значительное снижение КЖ за счет резкого ограничения физического, ролевого двигательного функционирования, сочетанного с нарушениями коммуникативных функций и душевным неблагополучием, имевшими место у более чем  $1/2$  исследованных. Больных СЦА1 с такими проявлениями необходимо вести как группу высокого риска.

Данные исследования проведены впервые в Якутии как в очаге накопления СЦА1 методом определения показателей КЖ больных. Негативный характер установленных изменений КЖ больных СЦА1 связан с уровнем мутаций в гене SCA1. Их изучение представляет научный интерес и позволит раскрыть социально-психологические особенности клиники СЦА1. Полученные данные могут быть использованы при составлении рекомендаций по лечению, ведению больных СЦА1 и помогут специалистам, осуществляющим выбор средств реабилитации и поддержания больных СЦА1 на дому, а также врачам, определяющим профили учреждений, куда направить установленную группу больных высокого риска.

Статья написана в рамках выполнения проекта по базовой части государственного задания «Клинико-генетические аспекты заболеваний, характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях», утвержденного Министерством образования и науки РФ с шифром 17.6344.2017/БЧ и кодом 8.9. Дата регистрации 13/02/2017.

## Литература

1. Анализ продолжительности жизни и смертности больных спиноцеребеллярной атаксией 1 типа / Д.Г. Тихонов, Л.Г. Гольдфарб, Т.С. Неустроева [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2015. – №6. – С. 29-31.
2. Ахмедова О.С. Психологический статус и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис.... канд. психол. наук / О.С. Ахмедова. – СПб., 2008.
3. Бывальцев В.А. Об использовании анкеты со шкалами боли вертебрологии / В.А. Бывальцев, Е.Г. Белов, В.А. Сороковиков // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – Т.9, вып.2. – С.51-54.
4. Bivalcev V.A. About the using the questionnaire scales for ache in vertebrology / V.A. Bivalcev, E.G. Belov, V.A. Sorokovnikov // Journal neurology and psychiatry. – 2011. – V. 9. – №2. – P.51-54.
5. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36 / Н.С. Белялова / Google.crom.ru/therapy.irkutsk/. doc/sf 36a. Instruction for calculation of the data according to SF-36 questionnaire / N.S. Belalava // Google.crom.ru/therapy.irkutsk/. doc/sf 36a.
6. Мингазова Э.З. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение прогрессирующих спиноцеребеллярных атаксий в Республике Башкортостан: автореф. дис.... канд. мед. наук / Э.З. Мингазова. – М., 2009.
7. Mingazova E.Z. Clinical-epidemiologic and molecular- genetic study of progressive spinocerebellar ataxia in Bashkorstan Republic: Ref. cand. of med. Science / E.Z. Mingazova. – M., 2009.
8. Михайлова А.Е. Клинические особенности, качество жизни и фармакоэкономические аспекты терапии больных остеоартрозом в г. Якутске: автореф. дис.... канд. мед. наук / А.Е. Михайлова. – М., 2006.
9. Mikhailova A.E. Clinical particulars, quality of life and pharmaco-economical aspects of osteoarthroses therapy in Yakutsk: Ref. cand. of med. Science / A.E. Mikhailova. – M., 2006.
10. Мовчан Е.А. Комплексная характеристика качества жизни больных на гемодиализе в Новосибирской области / Е.А. Мовчан, Н.Н. Пикалова, Н.Л. Тов // Журнал «Медицинское образование в Сибири» Раздел медицинские науки 2012 г. № 1 /сетевое издание НГМИ /ngmi.ru/coso/mos/article/pdf. Movchan E.A. The complex characteristic of quality of life of patients on hemodialysis in Novosibirsk region / E.A. Movchan, E.A. Pikalova, N.L. Tov //Journal «Medical education in Siberia» Section of medical Sciences 2012 № 1 /the network edition of NGMI /ngmi.ru/coso/mos/article/pdf.
11. Недошивин А.О. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью / А.О. Недошивин, А.Э. Кутузова, Н.Н. Петрова // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т.1, №4.
12. Nedoshivin A.A. The study of quality of life and psychological status of patients with chronic heart failure / A.A. Nedoshivin, A.E. Kutuzov, N.N. Petrov // Heart failure. – Vol. 1, № 4. – 2000.
13. Неустроева Т.С. Нарушения социальных контактов у больных спиноцеребеллярной

атаксией 1 типа / Т.С. Неустроева, Ф.А. Платонов, Д.Г. Тихонов // Проблемы вилюйского энцефаломиелита и других нейродегенеративных заболеваний: современные вопросы этиологии и патогенеза: тез. V Международной научно-практической конф., посв. 95-летию П.А. Петрова. – Якутск: ООО Издательский информационно-технический центр «Алаас», 2016. – С.68-71.

Neustroeva T.S. Violations of social contacts in patients with spinocerebellar ataxia type 1/ T.S. Neustroeva, F.A. Platonov, D.G. Tikhonov // Abstracts of the 5th International scientific-practical conference dedicated to the 95th anniversary of P.A. Petrov «The problem of the Vilyuisk encephalomyelitis and other neurodegenerative diseases: current issues of etiology and pathogenesis». Yakutsk: Publishing information centre Alaas. – 2016. – P. 68-71.

10. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб., 2002. – С37-315.

Novik A.A. Guide to the study of quality of life in medicine / A.A. Novik, T.I. Ionova. – SPb, 2002.

– Р. 37-315.

11. Платонов Ф.А. Спиноцеребеллярная атаксия в Якутии: автореф. дисс.... д-ра мед. наук / Ф.А. Платонов. – М., 2003. -29 с.

Platonov F. A. Spinocerebellar ataxia in Yakutia: Abstract. Diss. MD / F.A. Platonov. – M., 2003. – 29 p.

12. Погосова Н.В. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современное состояние проблемы / Н.В. Погосова, И.Х. Байчоров, Ю.М. Юферева // Кардиология. – 2010. – №4. HTML-версия документа от 23.11.2015.

Pogosova N. V. Quality of life in patients with cardiovascular diseases: current status of the problem / N.V. Pogosova, I.H. Baichorov, Yu.M. Yuferova // Cardiology. – 2010. – № 4/ HTML version of the document from 23.11.2015.

13. Iwasaki Yasushi, Mori Keiko, Ito Masumi. Presenile onset of spinocerebellar ataxia type 1 presenting with conspicuous psychiatric symptoms and widespread anti-expanded polyglutamine antibody— and fused in sarcoma antibody-immunopositive pathology //

Psychogeriatrie. Sep. 2015. vol.15. p. 213-217.

14. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1. / F.A. Platonov, K. Tyryshkin, D.G.Tickonov [et al.] // Neurogenetics. – 2016. – №17. – P.179-185, DOI 10-1007, s10048-016-0481-5.

15. Olivopontoserebellar atrophy in large Yakut kinship in Eastern Siberia / L.G. Gofald, M.P. Chumakov, P.A. Petrov [et al.] // Neurology. – 1989. – Vol.39, №11. – P.1527-1530.

16. Rakowicz M. Prospective study of motor cortex excitability and conduction of pyramidal tracts in the presymptomatic spinocerebellar ataxia type 1 gene carriers / M. Rakowicz, A. Sulek, A. Sobanska // Journal of the Neurological Sciences. – 2015. – Oct. Supplement 1, Vol. 357. – P.284-e284.

17. Ware J.E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual / J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. – 1994.

**В.М. Николаев, Е.З. Засимова, Е.Н. Александрова, Л.В. Григорьева, Ф.Г. Иванова, А.С. Гольдерова, П.М. Иванов, С.А. Федорова**

## АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ 481C>T, 590G>АИ 857G>А ГЕНА ФЕРМЕНТА Н-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2 (NAT2) С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ЛЕГКОГО У ЯКУТОВ

УДК 577.21

Впервые проведен поиск полиморфных вариантов гена *NAT2*, ассоциированных с развитием рака легкого в Якутии. Выявлены генетические маркеры повышенного и пониженного риска развития рака легкого у якутов. Установлено, что маркерами повышенного риска развития рака легкого для якутов являются аллель *NAT2\*857A* и генотип *NAT2\*857G/A*, маркерами пониженного риска – аллель *NAT2\*857G*, генотип *NAT2\*857G/G*.

**Ключевые слова:** рак легкого, полиморфные варианты, N-ацетилтрансфераза-2.

For the first time the search of polymorphic options of a gene of *NAT2* associated with the development of lung cancer in Yakutia has been carried out. Genetic markers of the increased and lowered risk of development of lung cancer in the Yakuts have been revealed. It is established that markers of the increased risk of development of lung cancer for the Yakuts are the allele of *NAT2\*857A* and a genotype of *NAT2\*857G/A*, markers of the lowered risk – *NAT2\*857G* allele, *NAT2\*857G/G* genotype.

**Keywords:** lung cancer, polymorphic options, N-acetyltransferase-2.

ЯНЦ комплексных медицинских проблем: **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., Nikolaeve1126@mail.ru, **АЛЕКСАНДРОВА Елена Николаевна** – н.с., **ГОЛЬДЕРОВА Айталина Семеновна** – д.м.н., гл.н.с.-зав. отделом, hoto68@mail.ru, **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., вед.н.с.-зав. лаб., проф. МИ ЯГУ; СВФУ им. М.К. Аммосова: **ГРИГОРЬЕВА Лена Валерьевна** – к.м.н., в.н.с., lenagrigor@rambler.ru, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб., sardaanaafedorova@mail.ru; **ЗАСИМОВА Екатерина Захаровна** – зам. гл. врача по клинико-экспертной работе, Якутская больница ФГБУЗ ДВОМЦ ФМБА, ekazas15@yandex.ru; **ИВАНОВА Феодосия Гаврильевна** – к.м.н., зав. отд. Якутского республиканского онкологич.диспансера, feodossiaiv@inbox.ru.

**Введение.** В структуре онкологической заболеваемости в России рак легкого занимает лидирующие позиции – заболеваемость им за последние 20 лет увеличилась более чем в 2 раза и находится на первом месте среди злокачественных новообразований [5]. Ежегодно в России данная патология диагностируется более чем у 63 тыс. пациентов. Проблема рака легкого актуальна и для Якутии, где данная форма рака на протяжении многих лет занимает первое место в структуре онкологии. В Республике Саха (Якутия) с населением в 982,1 тыс. чел. ежегодно раком легкого заболевают более 300 чел. [2]. Острота проблемы

обусловлена не только высокой распространенностью заболевания, но и поздней диагностикой, так как на ранней стадии рак лёгких удается диагностировать не более чем в 15% случаев [4]. Это делает актуальным изучение всех факторов, причастных к канцерогенезу.

Рак легкого, как и многие онкологические заболевания, является многофакторным заболеванием, в развитии которого важную роль играют как внешнесредовые (курение, асбест, радион, мышьяк и др.), так и генетические факторы [7, 9, 11, 17]. Некоторыми авторами показано, что полиморфные варианты гена *NAT2* вносят вклад в

развитие онкологических заболеваний, в том числе и рака легкого [8, 13, 18].

Ген *NAT2* локализован на коротком плече хромосомы 8 (8p23.1), имеет протяженность около 9900 пн., содержит 2 экзона и преимущественно экспрессируется в печени и кишечнике [3, 14]. Фермент N-ацетилтрансфераза-2, кодируемый данным геном представляет собой белок с молекулярной массой 33 кД, состоящий из 290 аминокислотных остатков. Этот фермент, локализованный в цитоплазме, участвует в процессе биотрансформации ароматических аминов, которые присутствуют в окружающей среде. Источником ароматических аминов являются промышленные отходы, загрязнение воды, воздуха, и ряд лекарственных препаратов [3, 15].

**Материал и методы.** В настоящей статье произведено сравнительное изучение полиморфизма гена *NAT2* фермента ариламин N-ацетилтрансферазы у больных раком легкого и у здоровых лиц, жителей Республики Саха (Якутия). Нами обследовано 60 больных раком легкого, якутской этнической принадлежности, из которых 43 мужчины, 17 женщин, получавших лечение в Якутском республиканском онкологическом диспансере. Средний возраст пациентов составил  $58,86 \pm 8,72$  года. Диагноз рак легкого был подтвержден морфологически, эндоскопически и рентгенологически. В качестве контроля исследована группа здоровых индивидов, соответствующая группе больных по этническому происхождению и полу, не имеющая онкологических заболеваний, состоящая из 60 чел. (средний возраст  $49,5 \pm 5,75$ ).

Для выделения ДНК использовался стандартный метод фенольно-хлороформной экстракции [12]. Выделенную ДНК замораживали при температуре  $-400\text{C}$  до проведения генотипирования.

Анализ полиморфных вариантов 481C>T, 590G>A и 857G>A гена *NAT2* проводился с использованием методов полимеразной цепной реакции на амплификаторах «Терцик» компании «ДНК-технология» (Россия) и T100 компании «Bio-Rad» (США).

Для амплификации использовали реакционную смесь объемом 25 мкл, которая содержала 2,5 мкл 10xТаубуфера (67 mMтристо-Н-гидроксиэтиламино-метил-хлорид (pH 8,8), 16,6 mM (NH4)2 SO4, 2,5 mM MgCl2, 0,01% Tween-20), 0,1 мкг геномной ДНК, смесь dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP по 150 мкМ каждого), 1 ед. ДНК-полимеразы

*Thermusaquaticus* (Синтол, Россия) и 5-10 пМолигонуклеотидных праймеров (F 5'-GCTGGGTCTGGAAGCTCCCTC; R 5'- TTGGGGTGATACATACASAAGGG). Режим амплификации был следующим: предварительная денатурация (940С, 5 мин.), 28 циклов амплификации: денатурация – 940С, 45 с.; отжиг – 600С, 45 с.; синтез – 720С, 45 с., завершающий синтез (720С, 7 мин.).

Для определения нуклеотидных замен проводили гидролиз амплифицированного фрагмента следующими рестриктилазами: *KpnI* (481C>T), *BamHI* (857G>A), *TaqI* (590G>A) (рис. 1-3).

Продукты ферментативного гидролиза разделяли вертикальным электрофорезом в 7%-ном полиакриламидном геле с последующей обработкой бромистым этидием. Визуализацию бэндов и сканирование геля проводили в проходящем УФ-свете с помощью видеосистемы «DNAAnalyzer» (Москва).

При сравнении частоты генотипов использовался стандартный критерий  $\chi^2$  с поправкой Ийтса. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Относительный риск (OR) развития заболевания при определенном генотипе рассчитывался по стандартной формуле  $OR = a/bcd/c$ , где  $a$  и  $b$  – количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип соответственно, и  $d$ ,  $c$  – количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип. OR указан с 95%-ным доверительным интервалом.

**Результаты.** Проведенный нами анализ распределения частот аллелей и генотипов по трем полиморфным локусам 481C>T, 590G>A и 857G>A гена *NAT2* у больных и здо-

ровых индивидов якутской этнической принадлежности выявил ряд особенностей распределения частот аллелей исследуемого гена.

Частота аллеля NAT2\*481T в группе здоровых индивидов якутской этнической принадлежности составила 23,4%. Ранее было установлено, что распространенность данного полиморфного варианта в различных популяциях варьирует от 2-43% [16]. В популяциях Европы частота аллеля

*KpnI*

547 bp

433 bp

114 bp

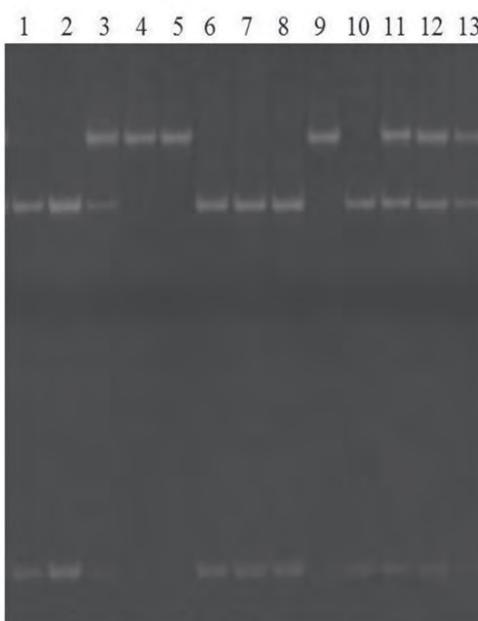


Рис.1. Обнаружение полиморфизма 481C>T гена *NAT2* методом ПДРФ-анализа (T/T – гомозиготный «дикий» генотип (4,5,9); T/C – гетерозиготный генотип (3,11,12,13); C/C – гомозиготный мутантный генотип (1,2,6,7,8,10))

*TaqI*

392 bp

222 bp

170 bp

155 bp

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

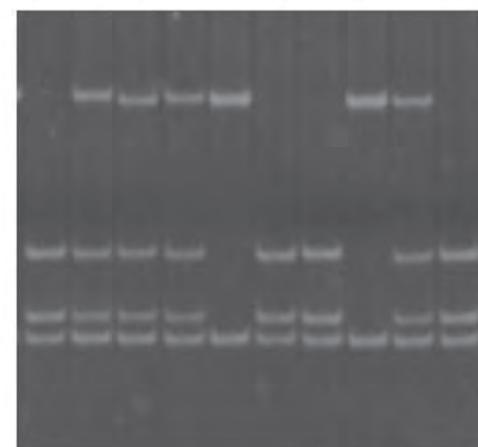
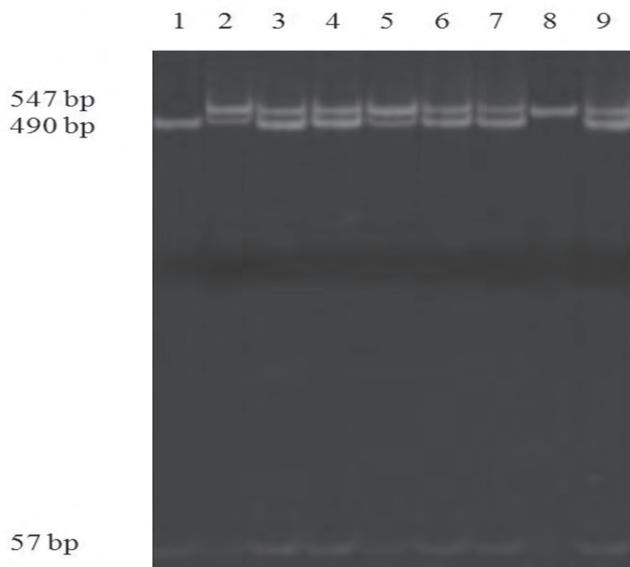


Рис.2. Обнаружение полиморфизма 590G>A гена *NAT2* методом ПДРФ-анализа (G/G – гомозиготный «дикий» генотип (1,6,7,10); A/G – гетерозиготный генотип (2,3,4,9); A/A – гомозиготный мутантный генотип (5,8))

BamNI



**Рис.3.** Обнаружение полиморфизма 857G>A гена NAT2 методом ПДРФ-анализа (A/A – гомозиготный «дикий» генотип (8); A/G – гетерозиготный генотип (2-7,9); G/G – гомозиготный мутантный генотип (1))

NAT2\*481T составляет 38-43% [1, 6, 16], а в азиатских популяциях Китая и Японии с – 6% и 2%, соответственно [6], то есть существует градиент снижения частоты данного аллеля с запада на восток. В сравнении с литературными данными по частоте встречаемости аллеля NAT2\*481T в Юго-Восточной Азии у якутов это значение является достаточно высоким.

Частота аллеля NAT2\*857A в популяции якутов – 21,7%, что выше, чем в других азиатских популяциях. Частота данного аллеля увеличивается с Запада на Восток, у европейцев она составляет 2-3%, в популяциях Азии – 11-19% [6, 10].

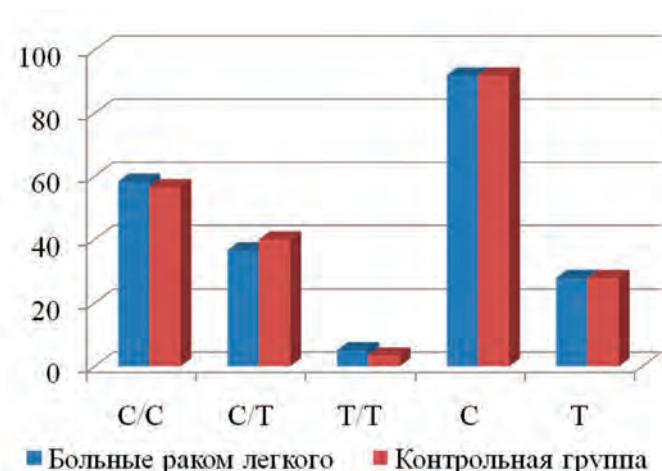
Согласно литературным данным в распределении частот аллеля NAT2\*590A не обнаружено значительных межэтнических различий между популяциями Азии и Европы. Для аллеля NAT2\*590A у населения Европы характерна частота встречаемости – 26-27%, у жителей Азии – 23-30% [6, 10]. В контрольной группе у якутов частота аллеля NAT2\*590A была равна 21,7%.

С целью выявления возможных ассоциаций полиморфных вариантов гена NAT2 с развитием рака легкого нами проведен анализ распределения аллеля полиморфного варианта 481C>T у больных раком легкого и у людей, не имеющих онкологические заболевания. Нами не найдены статистически значимые различия в рас-

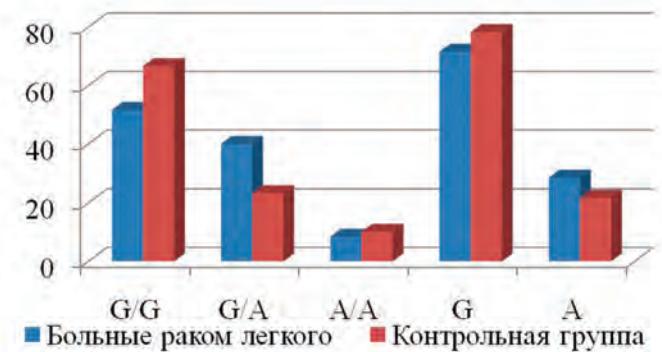
пределении частоты аллелей между контрольной группой и группой больных раком легкого. В распределении генотипов между контрольной группой и группой больных статистически значимых различий нами также не найдено (рис. 4).

В группе больных частота встречаемости мутантного аллеля NAT2\*590A была выше в сравнении со здоровыми (34 и 26% соответственно), но статистически значимых отличий при сравнении частоты аллелей

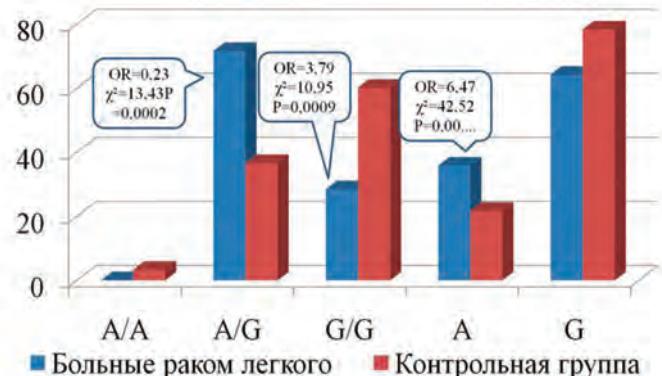
(NAT2\*590G и NAT2\*590A) у больных и здоровых нами не найдено (рис. 5). В группе больных нами отмечено увеличение частоты встречаемости гетерозиготного генотипа NAT2\*590G/A в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой, 40 и 23,3% соответственно ( $\chi^2=3,12$ ;  $P=0,077$ ).



**Рис.4.** Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта (481C>T) гена NAT2 у больных раком легкого и контрольной группы



**Рис.5.** Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта (590G>A) гена NAT2 у больных раком легкого и контрольной группы



**Рис.6.** Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта (857G>A) гена NAT2 у больных раком легкого и контрольной группы

Наибольшие статистически достоверные различия частоты аллелей и генотипов нами наблюдалась по полиморфному варианту 857G>A. У больных по сравнению со здоровыми отмечается снижение частоты встречаемости мутантного NAT2\*857G аллеля – 64,2 и 78,3%, соответственно

$\chi^2=42,52$ ;  $p=0,000\dots$ ;  $OR=2,02$ ; 95% CI=1,10 – 3,78 и увеличение частоты встречаемости дикого NAT2\*857A аллеля 35,8 и 21,7% соответственно  $\chi^2=42,52$ ;  $p=0,000\dots$ ;  $OR=6,47$ ; 95% CI=3,52 – 11,98 (рис. 6).

В группе больных увеличивалась частота аллеля NAT2\*857A (35,8%;  $\chi^2=42,52$ ;  $p=0,000\dots$ ;  $OR=6,47$ ; 95% CI=3,52-11,98) и гетерозиготного генотипа NAT2\*857G/A (71,6%;  $\chi^2=13,43$ ;  $p=0,0002$ ;  $OR=0,23$ ; 95% CI=0,10-0,53), а частота гомозиготного генотипа уменьшалась NAT2\*857G/G (28,4%;  $\chi^2=10,95$ ;  $p=0,0009$ ;  $OR=3,79$ ; 95% CI=1,66-8,78) по сравнению с контролем 21,7; 36,6 и 60,1% соответственно.

Таким образом, при анализе ассоциаций полиморфных вариантов 481C>T, 590G>A и 857G>A гена NAT2 с развитием раком легкого в Якутии были установлены аллельные варианты и генотипы гена NAT2, вносящие вклад в развитие рака легкого у лиц якутской этнической принадлежности. Маркерами повышенного риска развития рака легкого у якутов являются аллель NAT2\*857A и генотип NAT2\*857G/A, маркерами пониженного риска – аллель NAT2\*857G, генотип NAT2\*857G/G.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания Министерства образования и науки РФ №6.1766.2017/4.6 “Генетически изолированные популяции Восточной Сибири: эволюция генофонда, адаптация к холоду, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний”.*

## Литература

- Ассоциация полиморфизма NAT2 с риском развития псориаза в Московской популяции / Ж.М. Кожекбаева, О.А. Гра, В.С. Фадеев [и др.] // Молекулярная биология. – 2009. – Т.43 (1). – С. 62-76.
- Association of polymorphism NAT2 with the risk of psoriasis in the Moscow population / Zh.M. Kozhekbaeva, O.A. Gra, V.S. Fadeev [et al.] // Molecular biology. – 2009. – V.43 (1). – P. 62-76.
- Иванов П.М. Злокачественные новообразования в Якутии на рубеже веков / П.М. Иванов, М.И. Томский, П.Д. Карапаев. – Якутск: Сфера, 2008. – 268 с.
- Ivanov P.M. Malignant neoplasms in Yakutia at the turn of the century / P.M. Ivanov, M.I. Tomsky, P.D. Karataev. – Yakutsk: Sphere, 2008. – 268 p.
- Клиническая фармакогенетика / Сычев Д.А. [и др.] под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 248 с.
- Clinical pharmacogenetics / Sychev D.A. [et al.], ed. V.G. Kukes, N.P. Bochkov. – M.: Geotar-Media, 2007. – 248 p.
- Кривоногов Н.Г. Состояние альвеолярно-капиллярной проницаемости у пациентов раком легких по данным вентиляционной пульмоноцитиграфии / Н.Г. Кривоногов, Н.Ю. Демьяненко, Е.Л. Дубоделов // Современные научно-исследовательские технологии. – 2008. – № 5. – С.65-66.
- Krivenogov N.G. The condition of alveolar-capillary permeability in patients with lung cancer according to ventilation pulmonary scintigraphy / N.G. Krivenogov N.Yu. Dem'yanenko E.L. Dubodelov // Modern high technologies. – 2008. – №5. – P. 65-66.
- Трахтенберг А.Х. Клиническая онкопульмонология / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чистов. – М.: Медицина, 2000. – 379 с.
- Trakhtenberg A.G. Clinical oncoplasmology / A.Kh. Trakhtenberg, V.I. Chistov. – M.: Medicina, 2000. – 379 p.
- Arias I. Lecompte N. Visbal L. [et al.] NAT2 gene polymorphisms in three indigenous groups in the Colombian Caribbean Coast region, Colombia Médica. – 2014. – Vol. 45(4). – P. 148-153.
- Fraumeni J.F. Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal, Journal of the National Cancer Institute. – 1975. – Vol. 55(5). – P.1039-1046.
- García-Closas M. Malats N. Silverman D. [et al.]. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses, The Lancet. – 2005. – Vol. 366(9486).
- P.649-59.
- Ginsberg R.J. Vokes E.E. Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. Cancer principles and practice of oncology. Ed. V.T. Jr. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2001. – P. 925-983.
- Henry J. L. Chun-Ya H. Bruce K. L. [et al.]. Slow Acetylator Mutations in the Human Polymorphic N-acetyltransferase Gene in 786 Asians, Blacks, Hispanics, and Whites: Application to Metabolic Epidemiology, The American Journal of Human Genetics. – 1993. – Vol. 52. – P.827-834.
- Janerich D.T. Thompson W.D. Varela L.R. [et al.]. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household, The New England Journal of Medicine. – 1990. – Vol. 323(10). – P.632-636.
- Johns M. Paulus-Thomas J. Purification of human genomic DNA from whole blood using sodium perchlorate in place of phenol, Analytical Biochemistry. – 1989. – Vol. 80(2). – P. 276-278.
- Katoh T. [et al.]. A pilot study testing the association between N-acetyltransferases 1 and 2 and risk of oral squamous cell carcinoma in Japanese people, Carcinogenesis. – 1998. – Vol. 19. – P.1803-1807.
- Kozhekbaeva Zh.M. Glotov A.S. Gra O.A. [et al.]. Analysis of NAT2 Point Mutations with Biological Microchips, Molecular Biology. – 2007. – Vol. 41(4). – P.656-664.
- Pompeo F. Brooke E. Kawamura A. Mushtaq A. Sim E. The pharmacogenetics of NAT: structural Paspcts, Pharmacogenomics. – 2002. – Vol. 3(1). – P.19-30.
- Rabstein S. Unfried K. Ranft U. [et al.]. Variation of the N-acetyltransferase 2 gene in a Romanian and a Kyrgyz population, Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2006. – Vol. 15(1). – P.138-141.
- Steinmaus C. Moore L.E. Shipp M. Kalman D. Rey O.A. Biggs M.L. Hopenhayn C. Bates M.N. Zheng S. Wiencke J.K. Smith A.H. Genetic polymorphisms in MTHFR 677 and 1298, GSTM1 and T1, and metabolism of arsenic, Journal Toxicol Environ Health. – 2007. – Vol. 70(2). – P.159-70.
- Wikman H. Thiel S. Jager B. [et al.]. Relevance of N-acetyltransferase 1 and 2 (NAT1, NAT2) genetic polymorphisms in non-small cell lung cancer susceptibility. Pharmacogenetics. – 2001. – Vol. 11. – P.157-68.

В.Л. Осаковский, Т.М. Сивцева

## ГЕНОМ И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ЯКУТСКОГО ЭТНОСА

УДК 575.113(=512.157)

В статье представлен обзор результатов исследований этногенеза народов Сибири в аспекте генетического здоровья якутского этноса, адаптированного к экстремальным перепадам сезонных изменений высоколатитной зоны. В последние годы популяция испытывает увеличение груза болезней с метаболическими нарушениями. Основная причина роста негативного груза нарушений здоровья современной якутской популяции – последствие генетического дрейфа и консерватизма генома.

**Ключевые слова:** этногенез, якутская популяция, геном, метаболические нарушения, нейродегенеративные заболевания.

The article reports the results of the

ethnogenesis of the peoples of Siberia in the aspect of the genetic health of the Yakut ethnus, adapted to the extreme changes in seasonal changes in the high-latitude zone. In recent years, the population is experiencing an increase in the burden of diseases with metabolic disorders. The main reason for the growth of the negative load of health disorders of the modern Yakut population is the consequence of genetic drift and conservatism of the genome.

**Keywords:** ethnogenesis, Yakut population, genome, metabolic disorders, neurodegenerative diseases.

Геном якутского этноса многие годы является предметом большого внимания исследователей. В последние годы научный интерес обратился к вопросам формирования генетического здоровья этноса. Современные генетические технологии позволили глубже продвинуться к раскрытию генома якутского этноса, однако основополагающие вопросы происхождения данного этноса остаются невыясненными. До сих пор не утихает острая дискуссия по вопросу – кем в настоящее время являются современные аборигенные жители Центральной и Северо-Восточной Сибири. Остроту дискуссии придали последние генетические исследования материалов скелета древнего мальчика, найденного в 1928 г. на стоянке древнего человека в деревне Малты западной части южной оконечности оз. Байкал. Возраст находки был оценен в 24 тыс. лет [8]. Подробный сравнительный анализ аутосомного генома человека, а также однородительских маркеров (мДНК и У хромосомы) представителей ряда этносов Сибири позволил разработать понятие «генетический компонент этноса». Это исторически сложившийся набор общих полиморфизмов генов, географически распространенных среди разных этносов. Так, генетический анализ останков древнего человека со стоянки Малты показал, что геном древнего мальчика составлен из трех древних генетических компонентов: южно-азиатский компонент (37%) – миграционный путь прослеживается с равнин Северного Китая и Монгольского нагорья, восточно-европейский (34%) – прослеживается со степей Южного Урала, и генетический компонент современных индейцев Американского континента (26%), т.е. геном человека, жившего 24 тыс. лет назад около оз. Байкал не выявляет тесной близости с геномом современных аборигенов Сибири (данные будут представлены ниже). Предполагается, что в результате последнего ледникового периода (20-18 тыс. лет назад) территория большей части Сибири обезлюдела вследствие миграции населения на юг (произошла депопуляция большей части Центральной Сибири). При этом не исключается, что какая-то часть населения местами смогла пережить этот период. Современная этническая картина Сибири, предположительно, стала формироваться в результате повторного освоения Сибири примерно 7-6 тыс. лет назад с миграцией с Алтая-Саянских гор и р. Амур. Остается неясным, какой вклад в геном новых этносов при



Распределение этносов на основе результатов анализа РС с учетом величины IBD блоков, разделенных между популяциями

повторном освоении могли внести реликтовые (пережившие ледниковый период) этносы.

**Обзор результатов исследований геномов современных сибирских этносов.** Геномный анализ современных этносов Сибири для выявления межэтнических связей проводился с использованием методов РСА (анализ главных компонентов), ADMIXTURE (модель, основанная на группировании алгоритмов) и IBD (фрагменты молекулы ДНК, наследуемые без рекомбинации и идентичные по происхождению). Эти математические методы обработки генетической информации ДНК позволяют находить корреляцию географических координат с фактическим местом происхождения каждого генома [7] (рисунок).

Оси РС смещены на 450 в соответствии с распределением этносов

на географической карте Сибири. На рисунке видно, что этносы можно группировать на шесть основных исходных древних корней, в которых процент смешения геномов менее 1: древнеевропейский компонент (здесь используется итальянский), западно-сибирский (ханты), центрально-сибирский (нганасаны), восточно-азиатский (китайский этнос хан), дальневосточный компонент (коряки и чукчи) и юпики – инуиты (таблица).

Европейский компонент является неотъемлемой частью формирования генома этносов Сибири, за исключением проживающих в Северо-Восточной и Восточной Сибири. Ядром центрально-сибирского компонента является Север (нганасаны), у других этносов доля этого компонента постепенно падает в направлении на юг. У нганасан, якутов, долган, эвенков и эвенов этот

#### Распределение генетического компонента и вклад их древних корней в геном современного этноса на географической карте Сибири, %

Генетический компонент	Алтайцы	Тувинцы	Буряты	Якуты	Нганасаны	Останки древнего мальчика со стоянки Малты (Байкал) (24 тыс. лет)
Центрально-сибирский	30,9	39,6	41	58,5	100	
Европейский	21	11,6	8,3	12,5	0	34
Восточно-азиатский	39	41,8	50	29	0	37
Западно-сибирский	9,1	7	0,7	0	0	

компонент является доминирующим. Эвены и эвенки четко отделяются своей локализацией (см. рисунок) от нганасан, якутов, долган, что указывает на исходно иные корни происхождения. Миграционный путь и экспансия их прослеживается с Амурского региона. У эвенков в структуре генома отсутствует европейский компонент. Предки якутов, долган и, возможно, отдаленно нганасан проявляют генетическую близость с южно-сибирскими этносами и, более всего, с алтайцами, несмотря на территориальную отдаленность. Это объясняется транспортной доступностью миграции по р. Енисей на север и ее притоку Тунгуске на территорию Центральной Сибири (Якутия).

Сложившийся компонентный состав генома якутского этноса является также результатом наложения в прошлом генетического дрейфа (1000 лет назад), определившего выбор и последующую экспансию генома этноса [4, 9].

1000 лет назад произошел резкий демографический скачок размера якутской популяции. Этот факт подтверждается многочисленными ранними исследованиями на мДНК и генах У-хромосомы. Демографическая картина других аборигенных этносов, в отличие от якутов, показывает неуклонное снижение размера популяции. Экспансия якутского населения за столь короткий исторический период от небольшого числа родственных предков отразилась на структуре генома якутов, на уровне гомозиготности. Когда значительную часть генома человека занимает доля идентичных пар генов, это является условием, при котором высок риск проявления рецессивных генов, среди которых немало редких патогенных форм. Действительно, проведенные исследования по расшифровке последовательности полного экзома ДНК представителей якутского этноса показывают высокий уровень гомозиготности генома [6].

Таким образом, геном якутского этноса характеризуется тремя основными генетическими компонентами (58,5% – центрально-сибирский, 12,5 – европейский, 29% – восточно-азиатский), а также высокой долей гомозиготности генома. Эта особенность генома якутского этноса сформировала основу генетического здоровья этноса, адаптированного к экстремальным перепадам сезонных изменений высокогорной зоны. Вклад каждого компонента в структуру генома, унаследованного от предков этноса, определяет качество генетического здоровья пред-

ставителей современного этноса, его потенциал, предрасположенность к тем или иным болезням и терапевтический ответ.

Общее состояние биологического здоровья человека определяется его метаболическим здоровьем, которое формируется в результате взаимодействия генома с факторами внешней среды. Унаследованный от предков геном с определенным защитным потенциалом обеспечивает метаболическое здоровье и устойчивость от стрессовых воздействий внешней среды. Снижение защитного потенциала организма с возрастом является причиной развития возрастной патологии, являющейся проявлением негативного генетического компонента генома.

В якутской популяции общей численностью более 400 тыс. чел. регистрируется значительное число возраст-зависимых, генетически предрасположенных нейродегенеративных заболеваний (рассеянный склероз, виллюйский энцефалит, болезнь Паркинсона и болезней с нарушениями двигательных функций, в том числе бокового амиотрофического склероза и спастической параплегии Штюремпеля). Отмечается широкий спектр редких моногенных болезней (среди них с молекулярным механизмом экспансии тринуkleотидных повторов, имеющих высокую распространенность у якутов в сравнении с мировыми показателями, – спинноцеребеллярная атаксия 1-го типа, миотоническая дистрофия, окулофарингеальная мышечная дистрофия, а также несколько семей с атаксией Фридрайха). Зарегистрированы семейные случаи редких autosомно-доминантных и -рецессивных заболеваний: миотония Томпсена (5 семей), мышечная дистрофия Дюшенна (11 семей) и ряд других заболеваний [2]. Полиморфные варианты генов, ассоциирующихся с заболеванием, проявляются неоднозначно у разных этносов.

Общая характеристика метаболического здоровья аборигенов Сибири отражена в работах Stephanie B. Levy и др. [5]. Исторически у представителей популяций, живущих в высокогорной зоне, благодаря высокому метаболическому обмену организма, биомаркеры метаболического здоровья характеризовались низким уровнем (липидов, сахаров в крови). Это связывалось с традиционным питанием омега-3- жирами и активной физической нагрузкой, что отражалось характерным для них относительно

высоким давлением крови. Процессы глобализации экономики и урбанизация социума кардинально изменили традиционный образ жизни и питания человека на Севере, на основе которого сформировался фенотип этноса. В последние годы эти популяции испытывают увеличение груза болезней с метаболическими нарушениями. Генетические факторы, предрасполагающие к нарушению метаболического здоровья и его осложнениям до сахарного диабета 2-го типа в якутской популяции, отражены в наших работах [1].

Основная причина роста негативного груза нарушений здоровья современной якутской популяции – последствие генетического дрейфа и консерватизма генома. Особенностью описанного выше генетического дрейфа является также ее половое различие в степени выраженности. Анализ данных Y-хромосом выявляет сильный эффект основателя по мужской линии по гаплогруппе N-TatC. Эта гаплогруппа может быть маркером центрально-сибирского компонента. В то время как по материнской линии анализ данных мДНК эффект основателя по гаплогруппе D5 слабо выражен. Это указывает на различие происхождения мужских и женских линий, что подтверждается отрицательной корреляцией между матрицей дистанций, основанных на SNP – данных Y-хромосом и данных митохондриальной ДНК [3]. Эта особенность также может иметь фенотипические проявления в клинике заболеваний.

Социальные и экономические изменения условий жизни на Севере на фоне консерватизма эволюционно сформированного генома человека обуславливают уязвимость биологических функций организма для нарушений метаболизма и повышенного риска ранее не встречавшихся в популяции заболеваний.

## Литература

1. Метаболический синдром у аборигенного населения Якутии / В.Л. Осаковский, Т.М. Климова, Л.Г. Гольдфарб [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2010. – №2. – С. 98-102.

Metabolic syndrome among aboriginal people of Yakutia / V.L. Osakovskij, T.M. Klimova, L.G. Goldfarb [et.al.] // Jakutskij medicinskij zhurnal [Yakut medical journal]. – 2010. – №2. – P. 98-102.

2. Наследственные болезни нервной системы в Республике Саха (Якутия) / Николаева И.А., Коротов М.Н., Гуринова Е.Е. [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2009. -№2. – С.52-54.

Hereditary diseases of nervous system in republic Sakha (Yakutia) / I.A. Nikolaeva, M.N. Korotov, E.E. Gurinova [et.al.] // Jakutskij medicinskij zhurnal [Yakut medical journal]. – 2009. – №2. – P.52-54.

3. Investigating the effects of prehistoric migrations in Siberia: genetic variation and the origins of Yakuts / B. Pakendorf, I.N. Novgorodov, V.L. Osakovskij [et.al.] // Hum Genet. – 2006. – 120. – P. 334-353.

4. Investigating the Prehistory of Tungusic Peoples of Siberia and the Amur-Ussuri Region with Complete mtDNA Genome Sequences

and Y-chromosomal Markers /A.Duggan, M. Whitten, V. Wiebe [et.al.] // PLOS one. 2013. – 8(12): e83570. doi:10.1371/journal.pone.0083570.

5. Lifestyle mediates seasonal changes in metabolic health among the yakut (sakha) of northeastern Siberia /S.B. Levy, W.R. Leonard, L.A. Tarskia [et al.] // Am J Hum Biol. – 2016. – Nov;28(6):868-878. doi: 10.1002/ajhb.22879.

6. Population specific analysis of Yakuts exomes /A.S. Zlobin, S.Zn. Sarapov, V.P. Gur'ev [et al.] // Доклады академии наук – 2017. – Том 474, №4. – С. 505-509.

7. The complex Admixture History and Recent Southern Origins of Siberian Populations /Pugach I., Matveev R., Spitsyn V. [et.al.] // Molecular Biology and Evolution. – 2016. – 33(7): 1777-1795 doi:10.1093/molbev/msw055.

8. Upper Palaeolithic Siberian genome reveals dual ancestry of Native Americans / M.Raghavan, P. Skoglund, K.E. Graf [et.al.] // Nature. – 2014. – 505. – P. 87-91 doi:10.1038/nature12736.

9. Y-chromosomal evidence for a strong reduction in male population size of Yakuts /B. Pakendorf [et. al.] // Hum.Genet – 2002. -110:198-200.

**В.Г. Пшениникова, Н.А. Барашков, А.В. Соловьев, Г.П. Романов, Ф.М. Терютин, О.Л. Посух, Н.Н. Сазонов, Л.У. Джемилева, Э.К. Хуснутдинова, М.И. Томский, С.А. Федорова**

## АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ КОМПЬЮТЕРНЫХ *IN SILICO* ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПРИ ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МИССЕНС-ЗАМЕН ГЕНА *GJB2* (Cx26)

УДК 575.224.22; 616.28-008

В данной работе на основе установленной клинической значимости 7 миссенс-замен гена *GJB2* (Cx26), обнаруженных в результате молекулярно-генетического исследования врожденной глухоты в Якутии, были протестированы 9 компьютерных *in silico* предсказательных программ. Для выявления программы с наиболее точными предсказательными оценками клинической значимости миссенс-замен гена *GJB2* (Cx26) проведен сравнительный анализ параметров информативности (точность, чувствительность и специфичность) с расчетом коэффициента корреляции между известным клиническим значением миссенс-замен в *in silico* оценкой, выдаваемой программами. В целом из 9 проанализированных программ наиболее точные *in silico* предсказательные оценки клинической значимости миссенс-замен гена *GJB2* (Cx26) дали две программы – SIFT и PROVEAN ( $R = 0,73$ ). Полученные результаты могут помочь при проведении биоинформационного анализа, в случае обнаружения ранее не описанных в литературе миссенс-замен гена *GJB2* (Cx26).

**Ключевые слова:** анализ *in silico*, ген *GJB2*, коннексин 26 (Cx26), миссенс-замены, врожденная тугоухость и глухота, Якутия.

In this study, based on the established clinical significance, 7 missense variants of the *GJB2* (Cx26) gene, detected as a result of the molecular genetics study of congenital deafness in Yakutia, 9 computers *in silico* predictive programs were tested. In order to identify the program with the most accurate prediction of the clinical significance of missense variants substitutions of the *GJB2* (Cx26) gene, a comparative analysis of the informative parameters (accuracy, sensitivity and specificity) was carried out with the calculation of the correlation coefficient between the known clinical values of missense variants with *in silico* evaluation by the programs. In total, of the 9 analyzed programs, the most accurate *in silico* predictive estimates of the clinical significance of missense variants of the *GJB2* (Cx26) gene were given by two programs – SIFT and PROVEAN ( $R = 0,73$ ). The obtained results can help in carrying out bioinformatic analysis, in case of detection of missense variants substitutions of the *GJB2* (Cx26) gene, which were not described before in the literature.

**Keywords:** *in silico* analysis, *GJB2* gene, connexin 26 (Cx26), missense variants, deafness, Yakutia.

**Введение.** В настоящее время в диагностике наследственной несиндромальной потери слуха высокую информативность обеспечивают методы

молекулярно-генетического анализа гена *GJB2*, кодирующего белок коннексин 26 (Cx26) (13q12.11, MIM 121011). У подавляющего большинства пациентов с врожденной потерей слуха идентифицируются рецессивные мутации в гене *GJB2* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, что соответствует диагнозу аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (АРГ 1А – OMIM#220290), что делает его наиболее часто исследуемым геном у больных с врожденным нарушением слуха [29]. В настоящее время в базе данных The Human Gene Mutation Database (HGMD) в гене *GJB2* анонсировано около 390 различных нуклеотидных изменений, из которых 73% занимают однонуклеотидные (миссенс/нонсенс) замены (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>).

Патогенетическая роль большинства нонсенс-замен довольно очевидна, так как они приводят к преждевременной терминации трансляции и прерыванию синтеза белка. Миссенс-замены, в зависимости от их локализации в аминокислотной последовательности полипептидной цепи, могут быть нейтральными, или полностью или частично повреждающими структуру белка, незначительно влияя на его функцию. Вследствие этого патогенетическую роль многих миссенс-замен в развитии нарушений слуха сложно оценить.

Для оценки возможного влияния аминокислотных замен на функцию и/или структуру белка в отсутствие структурно-функциональных исследований используют прогностический

ЯНЦ КМП: ПШЕНИНИКОВА Вера Геннадиевна – н.с., psennikovavera@mail.ru, БАРАШКОВ Николай Алексеевич – к.б.н., руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, ТЕРЮТИН Федор Михайлович – к.м.н., с.н.с., ТОМСКИЙ Михаил Иннокентьевич – д.м.н., директор; СВФУ им. М.К. Аммосова: СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич – аспирант, РОМАНОВ Георгий Прокопьевич – аспирант, САЗОНОВ Николай Никитич – д.б.н., проф., ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., зав. лаб.; ФИЦ ИЦИГ СО РАН: ПОСУХ Ольга Леонидовна – к.б.н., с.н.с.; ИБГ УНЦ РАН: ДЖЕМИЛЕВА Лия Усениновна – д.м.н., с.н.с., ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна – д.б.н., проф., директор.

метод *in silico*, который полностью осуществляется симуляционными компьютерными программами. Однако эти компьютерные программы имеют ряд недостатков, поскольку применяемый предсказательный алгоритм может кардинально отличаться. Это связано с тем, что каждая отдельно взятая программа работает с применением разных вычислительных методов (BLAST, PSI-BLAST, PSIC) и инструментов (матрица Дирихле, скрытая марковская модель, наивный байесовский классификатор). В связи с этим точность предсказательной оценки *in silico* компьютерных программ может широко варьировать [10, 19, 22, 23, 30].

В ранее проведенных молекулярно-генетических исследованиях аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в Якутии было выявлено 12 аллельных вариантов гена *GJB2* (8 патогенных и 4 доброкачественных варианта), среди которых 7 вариантов приводили к миссенс-заменам [1, 21]. Патогенность или непатогенность выявленных миссенс-замен помимо литературных источников и сведений из баз данных была подтверждена с помощью клинико-генеалогических методов исследования. Таким образом, полученные нами данные по клинической значимости выявленных миссенс-замен гена *GJB2* дают нам возможность ретроспективно оценить точность предсказаний *in silico* компьютерных программ.

**Целью** настоящей работы является сравнительный анализ параметров информативности наиболее популярных компьютерных *in silico* предсказательных программ для выбора наиболее точной программы для предсказания клинической значимости миссенс-замен гена *GJB2* (Cx26).

#### Материалы и методы исследования

**Миссенс варианты гена *GJB2*.** Для тестирования *in silico* программ были использованы 7 миссенс-замены гена *GJB2* (Cx26): c.79G>A (p.Val27Ile), c.101T>C (p.Met34Thr), c.109G>A (p.Val37Ile), c.269T>C (p.Leu90Pro), c.341A>G (p.Glu114Gly), c.368C>A (p.Thr123Asn) и c.457G>A (p.Val153Ile), обнаруженных при молекулярно-генетическом исследовании врожденной глухоты в Якутии (рис. 1) [1, 21]. Все данные миссенс *GJB2*-варианты присутствовали в базах данных аннотированных вариантов (фенотипические: OMIM – <http://www.omim.org/>, Human Gene Mutation Database – <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>, ClinVar – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>; популярные: the Exome Aggregation

Consortium – <http://exac.broadinstitute.org>, 1000 Genomes Project – <http://browser.1000genomes.org/index>, dbSNP – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snphtml>). Далее все представленные варианты были распределены по пяти классификациям, разработанным ACMG (Американская коллегия медицинской генетики и геномики), по рекомендациям которой используется специальный стандарт терминов для обозначения клинической значимости вариантов, выявленных в генах: «pathogenic» – патогенный, «likely pathogenic» – вероятно патогенный, «uncertain significance» – неопределенного значения, «likely benign» – вероятно доброкачественный, «benign» – доброкачественный [22]. Так, в группу патогенных вариантов, ассоциированных с нарушениями слуха (глухота/АРГ 1А), вошли три варианта: c.269T>C (p.Leu90Pro) – как патогенный, «pathogenic», c.101T>C (p.Met34Thr) и c.109G>A (p.Val37Ile) – как вероятно патогенные, «likely pathogenic». Остальные 4 варианта были интерпретированы нами как доброкачественные варианты, не имеющие клинического значения: c.79G>A (p.Val27Ile) и c.457G>A (p.Val153Ile) – как доброкачественные, «benign», c.341A>G (p.Glu114Gly) – как доброкачественный/вероятно доброкачественный, «benign/likely benign», c.368C>A (p.Thr123Asn) – вероятно доброкачественный, «likely benign». Для оценки клинической значимости представленных 7 миссенс-замен гена *GJB2* мы опирались не только на курируемые базы данных, но и на результаты, полученные среди исследованных 580 чел. из Якутии (393 – с врожденным нарушением слуха и 187 – без нарушения слуха).

**Компьютерные *in silico* программы.** Для данного исследования выбраны компьютерные *in silico* предсказательные программы: SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant), FATHMM (Functional Analysis through Hidden Markov Models), MutationAssessor, PolyPhen2 (Polymorphism Phenotyping v-2), Condel (Consensus Deleteriousness), MutationTaster, MutPred (Mutation Prediction), Align GVGD (Align Grantham Variation/Grantham Deviation) и PROVEAN (Protein Variation Effect Analyzer). Каждый *in silico* инструмент прогностических программ для классификации вариантов использует различные параметры, полная информация о которых доступна в онлайн интернет ресурсе (веб-сайты программ указаны в табл.1).

Для прогностического запроса в поисковых окнах *in silico* программ использованы идентификаторы генетических последовательностей (нуклеотидных, аминокислотных и белковых) в формате FASTA (GenBank: AHB08964.1 – gap junction beta-2 protein [*Homo sapiens*] из базы данных NCBI – Reference Sequence (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein>), и в формате Ensembl ID (ENSG00000165474 – для гена, ENSP00000372299 – для белка, ENST00000382848 – для транскрипта) из базы The Human Protein Atlas (<http://www.proteinatlas.org>).

В исследовании использовались материалы из банка данных ЯНЦ КМП.

#### Анализ информативности компьютерных *in silico* программ

При получении прогностических результатов компьютерных *in silico* программ были вычислены их аналитические параметры по следующим операционным характеристикам [4, 7, 23]:

чувствительность (англ. Sensitivity, Se) – часть истинно положительных результатов (правильная идентификация патогенных вариантов), по формуле  $Se = TP / (TP + FN)$ , где TP – истинно положительные случаи и FN – ложноотрицательные случаи;

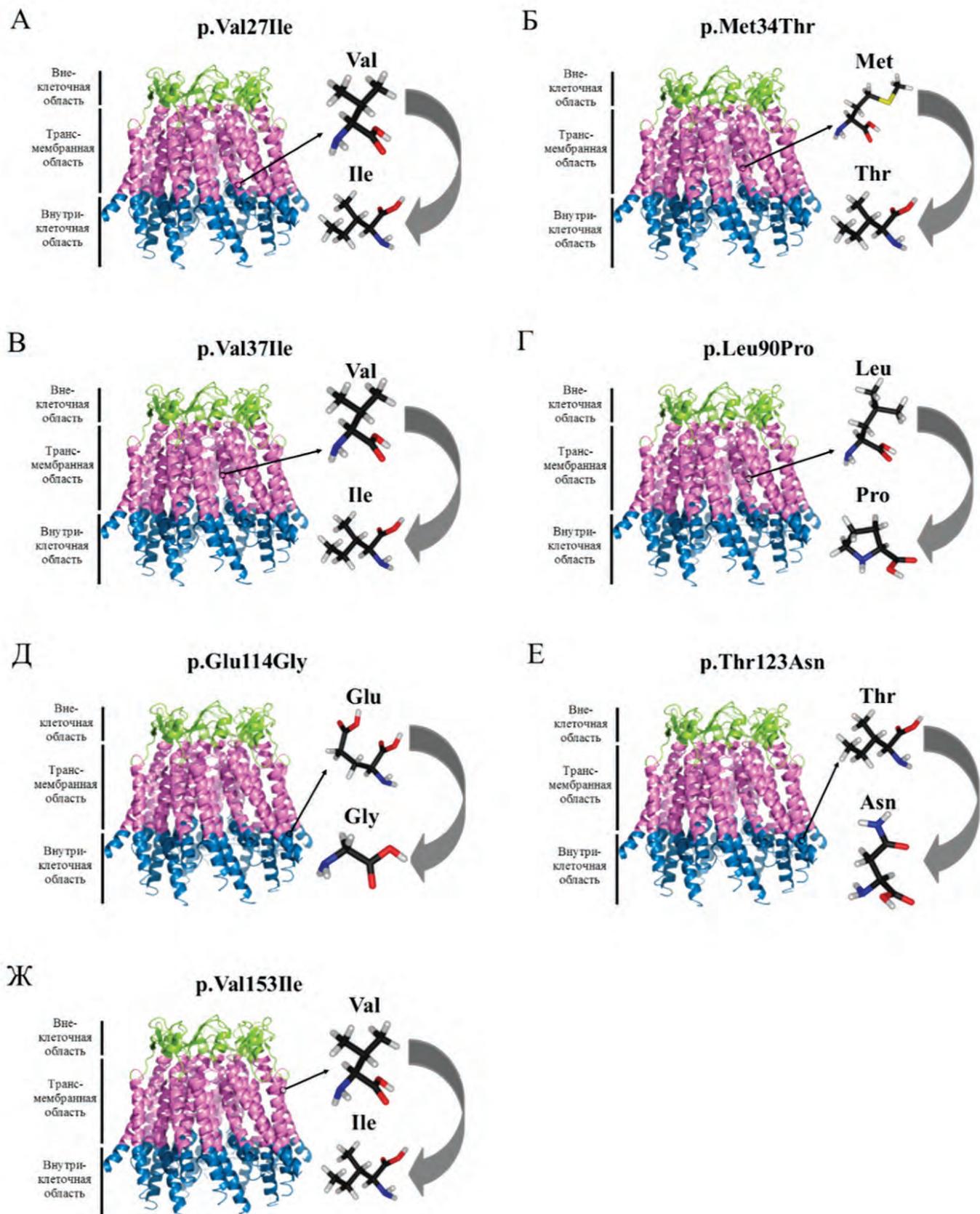
специфичность (англ. Specificity, Sp) – часть истинно отрицательных результатов (правильная идентификация доброкачественных вариантов, не имеющих клинического значения), по формуле  $Sp = TN / (TN + FP)$ , где TN – истинно отрицательные случаи и FP – ложноположительные случаи;

точность (англ. Accuracy, A) – отношение полных правильных предсказаний к общему числу предсказаний, по формуле  $A = TP + TN / (TP + TN + FP + FN)$ ;

прогностичность положительного результата (ППР) (англ. positive predictive values, PPV) – пропорция истинно положительных результатов среди всех положительных предсказаний, по формуле  $PPV = TP / (TP + FP)$ ;

прогностичность отрицательного результата (ПОР) (англ. negative predictive values, NPV) – пропорция истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных предсказаний, по формуле  $NPV = TN / (TN + FN)$ .

Для определения наличия взаимосвязи между анализируемыми параметрами (клиническое значение миссенс-замены с предсказательной оценкой программ) нами был проведен расчет коэффициента корреляции с помощью функции «КОРРЕЛ» в среде Microsoft Excel, согласно рекомендациям [4, 7, 13, 23].



**Рис.1.** Локализация выявленных несинонимичных (миссенс) аминокислотных замен (А-Е) в последовательности белка-коннексина 26. Примечание. 3D-визуализация структурной модели белка Cx26 получена с помощью программы PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2>)

Таблица 1

Компьютерные *in silico* предсказательные программы

Название и вебсайт	Алгоритм	Основа	Классификация варианта				Ссылки	
			Вычислительный инструмент	Метод	Эффект	Диапазон оценки (score)		
SIFT <a href="http://sift.jcvi.org">http://sift.jcvi.org</a>		Компиляция набора данных функционально связанных белковых последовательностей с помощью BLAST/PSI-BLAST	Матрица Дирхле		0.00 – 1	<0.05 = «Damaging» (повреждающий); >0.05 = «Tolerated» (толерантный)	[12, 16-19]	
FATHMM <a href="http://fathmm.biocompute.org.uk/">http://fathmm.biocompute.org.uk/</a>		Эволюционная консервativность	Скрытая марковская модель (СММ)		> -1.5 <	<-1.5 = «Damaging» (повреждающий); >-1.5 = «Tolerated» (толерантный)	[25, 26]	
MutationAssessor <a href="http://mutationassessor.org/">http://mutationassessor.org/</a>		Предоставляет данные из других баз данных, таких как COSMIC, UniProt и Pfam, а также свой собственный «функциональный белок»	Метод перекрестной энтропии (Cross-Entropy Method)		-5.76 – 5.76	$\leq 0.8 = «neutral»$ (нейтральный); $0.8 \leq 1.9 = «low»$ (возможно нейтральный); $1.9 \leq 3.5 = «medium»$ (возможно патогенный); $>3.5 = «high»$ (патогенный)	[27, 28]	
PolyPhen2 <a href="http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/">http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/</a>		Статистический метод взвешивания и профилирования последовательностей из подмножеств одинаковых последовательностей в нескольких выравниваниях с помощью PSIC	Наивный байесовский классификатор		Две модели: HumDiv: 0.00 – 1 HumVar: 0.00 – 1	$0.0 – 0.15 = «benign»$ (добропачественный); $0.15 – 1.0 = «possibly damaging»$ (возможно повреждающий); $1.0 – 1.0 = «damaging»$ (повреждающий)	[2]	
Condel <a href="http://bg.upf.edu/famnsdb/">http://bg.upf.edu/famnsdb/</a>		Объединяет SIFT, PolyPhen2, MutationAssessor и FATHMM			0.00 – 1	0.0 = «Neutral» (нейтральный); 1.0 = «Deleterious» (повреждающий)	[11]	
MutationTaster <a href="http://www.mutationtaster.org/">http://www.mutationtaster.org/</a>		Эволюционная консервativность и структура/функция белка	Интеграция информации из различных биомедицинских баз данных (Ensembl, UniProt, ClinVar, ExAC, 1000 Genomes Project, phyloP, phastCons)	Наивный байесовский классификатор	0.0 – 215 (не влияет на прогноз)	«disease causing» (является); «disease causing automatic» (является, автоматически); «polymorphism» (полиморфный); «polymorphism automatic» (полиморфный, автоматически)	[14, 15]	
MutPred <a href="http://mutpred.mutdb.org/">http://mutpred.mutdb.org/</a>		Эволюционная консервativность и структура/функция белка	Основывается на установленном методе SIFT	Метод опорных векторов (Support Vector Machines – SVM)	Метод опорных векторов (Support Vector Machines – SVM)	$g = 0.00 – 1$ ( $g$ – общая балл) ( $p$ – оценка 5 свойств)	$g > 0.5, p < 0.05 = «actionable hypotheses»$ (вероятная гипотеза) $g > 0.75, p < 0.05 = «confirmed hypotheses»$ (истинная гипотеза); $g > 0.75, p < 0.01 = «very confident hypotheses»$ (точная гипотеза)	[3]
Align GVGD <a href="http://agvgd.hci.utah.edu/agvgd_input.php">http://agvgd.hci.utah.edu/agvgd_input.php</a>		Эволюционная консервativность и структура/функция белка	Измерение биохимических расстояний между аминокислотами (норма/замена), в соответствии с MSA	Матрица Грантхама (Grantham Variation) GD (Grantham Deviation)	Матрица Грантхама (Grantham Variation) GD (Grantham Deviation)	GVGD = Класс: C0, C15, C25, C35, C45, C55, C65	C65 – наиболее вероятное; C0 – наименее вероятное	[8, 9]
PROVEAN <a href="http://provean.jcvi.org/index.php">http://provean.jcvi.org/index.php</a>		Выравнивание и измерение сходства между последовательностью варианта и последовательностью гомологичного белка	Компиляция набора данных функционально связанных белковых последовательностей с помощью BLASTP, с дальнейшей обработкой больших баз данных CD-HIT (ver.4.5.5)	Эмпирическая матрица замен (BLOSUM62)	Функциональное воздействие на белок	-40 – 12.5 (порог: -2.5)	$\geq -2.5 = «deleterious»$ (повреждающий); $\leq -2.5 = «neutral»$ (нейтральный)	[6, 24]

Таблица 2

Оценка миссенс-замен гена *GJB2* (Cx26) с помощью компьютерных *in silico* предсказательных программ

Миссенс-замена <i>GJB2</i> (Cx26)	Клиническая значимость	SIFT	MutationAssessor	FATHMM	Polyphen-2	MutationTaster	PROVEAN	Align GVGD	MutPred*	CONDEL
c.79G>A p.Val27Ile rs2274084	Добропач-ственний	Medium FI score: 2.28 VC score: 2.16 VS score: 2.40	Tolerated score: 0.21	Medium FI score: 2.28 VC score: 2.16 VS score: 2.40	Probably damaging HumDiv score: 1.000 HumVar score: 0.998	Neutral score: -0.660	Unclassified Class C25 GV 0.00 GD 29.61	Probability of deleterious mutation: general score: 0.321	Deleterious Calculated Condel score: 0.612278613903	
c.101T>C p.Met34Thr rs35887622	Патогенный	Medium FI score: 2.315 VC score: 2.43 VS score: 2.20	Damaging score: 0.01	Medium FI score: 2.315 VC score: 2.43 VS score: 0.083	Benign HumDiv score: 0.038 HumVar score: 0.033	Disease causing score: 81	Deleterious Class C65 GV 0.00 GD 81.04	Probability of deleterious mutation: general score: 0.969	Deleterious Calculated Condel score: 0.5876807751	
c.109G>A p.Val13Ile rs72474224	Патогенный	Medium FI score: 2.095 VC score: 2.58 VS score: 1.61	Tolerated score: 0.34	Medium FI score: 2.095 VC score: 2.58 VS score: 1.61	Probably damaging HumDiv score: 1.000 HumVar score: 0.996	Neutral score: -0.857	Unclassified Class C25 GV 0.00 GD 29.61	Probability of deleterious mutation: general score: 0.902	Deleterious Calculated Condel score: 0.61487213316	
c.269T>C p.Leu90Pro rs80338945	Патогенный	Medium FI score: 3.33 VC score: 4.26 VS score: 2.40	Damaging score: 0	Medium FI score: 3.33 VC score: 4.26 VS score: 2.40	Probably damaging HumDiv score: 1.000 HumVar score: 0.996	Disease causing score: 98	Deleterious Class C65 GV 0.00 GD 97.78	Confident Hypotheses Gain of sheet (P = 0.039)	Deleterious Calculated Condel score: 0.676708483818	
341A>G p.Glu114Gly rs2274083	Добропач-ственний	Medium FI score: 2.005 VC score: 2.40 VS score: 1.61	Tolerated score: 0.16	Medium FI score: 2.005 VC score: 2.40 VS score: 1.61	Benign HumDiv score: 0.001 HumVar score: 0.001	Neutral score: -0.123	Deleterious Class C65 GV 0.00 GD 97.85	Probability of deleterious mutation: general score: 0.232	Deleterious Calculated Condel score: 0.556433693212	
c.368C>A p.Thr123Asn rs111033188	Добропач-ственний	Neutral FI score: -0.305 VC score: -0.61 VS score: -0	Tolerated score: 0.59	Neutral FI score: -0.305 VC score: -0.42 VS score: -0	Benign HumDiv score: 0.000 HumVar score: 0.000	Disease causing score: 53	Deleterious Class C55 GV 0.00 GD 64.77	Probability of deleterious mutation: general score: 0.201	Neutral Calculated Condel score: 0.513276654484	
457G>A p.Val153Ile rs111033186	Добропач-ственний	Tolerated score: 1	Neutral FI score: -0.305 VC score: -0.43 VS score: -0.18	Neutral FI score: -0.305 VC score: -0.43 VS score: -0.18	Benign HumDiv score: 0.003 HumVar score: 0.007	Disease causing score: 29	Unclassified Class C25 GV 0.00	Probability of deleterious mutation: general score: 0.488	Neutral Calculated Condel score: 0.491937780564	

Примечание. Серым цветом выделены «истинно» положительные и «истинно» отрицательные результаты.

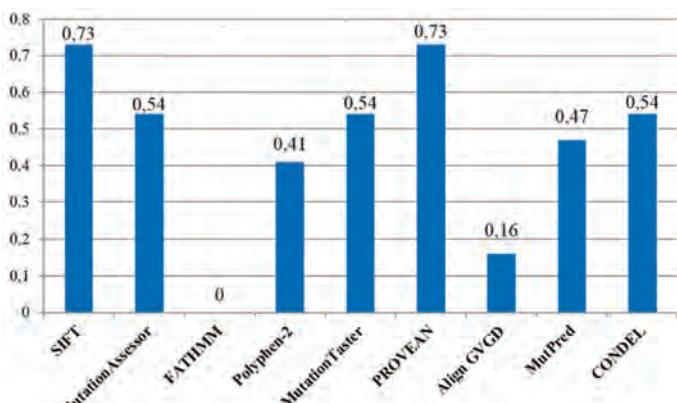


Рис.2. Гистограмма коэффициента корреляции (R).

Примечание. R – взаимосвязь между известным клиническим значением миссенс-замен гена *GJB2* с *in silico* оценкой, выдаваемой 9 компьютерными предсказательными программами.

формационного анализа. После полученных *in silico* предсказательных оценок был проведен сравнительный анализ параметров информативности (точность, чувствительность и специфичность) программ, а также расчет коэффициент корреляции полученных предсказаний программ с клинической значимостью миссенс-замен гена *GJB2*.

В результате анализа всех полученных параметров анализируемых *in silico* программ и расчета коэффициента корреляции между значениями (клиническое значение с *in silico* предсказаниями) с наилучшими показателями выявлены программы SIFT и PROVEAN. У данных программ 85,8% точных предсказаний, что в данном исследовании можно считать лучшим показателем, так как в литературных данных, где приводятся аналогичные сравнения параметров, наиболее высокая точность предсказаний достигала 80 – 90% [4, 7, 14, 23, 25, 30]. Программы SIFT и PROVEAN показали также высокие параметры чувствительности (66,7%) и специфичности (100%), что в контексте данного исследования имеет высокую ценность, поскольку чем выше параметры чувствительности, тем эффективнее предсказываются патогенетические варианты, и чем выше специфичность, тем эффективнее предсказываются доброкачественные варианты. Средние показатели точности были у программы PolyPhen2 (71,5%), все остальные ее показатели были не выше 66,7%. Неудовлетворительные результаты показали две программы FATHMM и MutPred, выдавшие большое количество неправильных предсказаний (рис. 2, табл. 3).

В 2015 г. было опубликовано ис-

Таблица 3  
Аналитические параметры информативности компьютерных *in silico* предсказательных программ, %

Предсказательные <i>in silico</i> программы	Точность	Чувствительность	Специфичность	ППР	ПОР
SIFT	85,8	66,7	100	100	80
MutationAssessor	71,5	100	50	60	100
FATHMM	42,9	100	0	42,9	0
Polyphen-2	71,5	66,7	66,7	66,7	66,7
MutationTaster	71,5	100	50	60	50
PROVEAN	85,8	66,7	100	100	80
Align GVGD	57,2	66,7	50	50	66,7
MutPred	71,5	33,4	100	100	57,2
CONDEL	71,5	100	50	60	100

Примечание. ППР – прогностичность положительных результатов (прогноз патогенетических вариантов); ПОР – прогностичность отрицательных результатов (прогноз доброкачественных вариантов, не имеющих клинического значения).

следование A. Yilmaz [31], в котором отражены результаты биоинформационного анализа 211 миссенс-мутаций гена *GJB2*, анонсированных в базах данных Ensembl и HGMD, полученных с помощью четырех предсказательных компьютерных *in silico* программ: SIFT, PANTHER, PolyPhen-2 и FATHMM [31]. Авторы пришли к выводу, что полученные результаты предсказаний *in silico* программ продемонстрировали возможность их применения для биоинформационного анализа при прогнозировании эффектов миссенс-мутаций, ассоциированных с нарушениями слуха. Однако в данном исследовании сравнительный анализ их параметров информативности (точность, чувствительность, специфичность) программ не был проведен. Литературные данные, в которых представлены результаты сравнительного анализа параметров компьютерных *in silico* программ, свидетельствуют, что из существующего на сегодняшний день множества программ не все одинаково подходят для предсказания патогенности миссенс-мутаций в конкретных генах, ответственных за конкретное наследственное заболевание. Так, например, при тестировании 1118 вариантов четырех генов *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, и *MLH2*, ассоциированных с онкологическими заболеваниями, наиболее точной оказалась программа Align GVGD [4]. В результате биоинформационного анализа вариантов генов *RYR1* и *CACNA1S*, ассоциированных со злокачественной гипертремией, из 8 *in silico* программ четыре: MutPred, SNPs & GO, PhD-SNP и CADD смогли точно классифицировать варианты гена *RYR1*, но неоднозначно оценили варианты другого гена – *CACNA1S* [20]. В результате анализа эффективности

11 *in silico* программ, на основе 14191 патогенных мутаций и 22001 нейтральных вариантов из базы данных UniProt с наиболее точными предсказаниями были выявлены две программы – FATHMM и KGGSeq [7]. Программы MAPP и PolyPhen2 наиболее точно предсказали эффекты 74 миссенс-замен генов *MMR* (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*), которые связаны с синдромом Линча (наследственная форма рака толстой кишки) [5]. Используя набор данных, состоящий из 122 достоверно патогенных и доброкачественных вариантов генов, связанных с группой заболеваний Ras-патий (RAS-pathies) и конечнотно-поясных мышечных дистрофий (Limb Girdle Muscular Dystrophies – LGMD), были проанализированы 17 *in silico* предсказательных программ, и наиболее точной оказалась программа MutPred [30].

Таким образом, из 9 проанализированных программ наиболее точные *in silico* предсказательные оценки клинической значимости миссенс-замен гена *GJB2* дали две программы – SIFT и PROVEAN ( $R = 0,73$ ). Полученные результаты могут помочь при проведении биоинформационного анализа в случае обнаружения ранее не описанных в литературе миссенс-замен гена *GJB2*, ассоциированных с нарушениями слуха.

### Литература

- Анализ спектра и частоты *GJB2*-мутаций у пациентов с врожденными нарушениями слуха в Республике Саха (Якутия) / В.Г. Пшениникова, Н.А. Барашков, Ф.М. Терютин [и др.] // Мед. генетика. – 2015. – Т. 14. – №6 (156). – С.10-23.

- GJB2* mutation spectrum in patients with congenital hearing loss in Yakutia / V.G. Pshennikova, N.A. Barashkov, F.M. Teryutin [et al.] // Russ. J. Med. Genetics. – 2015. – Vol. 6 (156). – P. 10-23.

2. A method and server for predicting damaging missense mutations / I.A. Adzhubei, S. Schmidt, L. Peshkin [et al.] // *Nat. Methods.* – 2010. – Vol. 7(4). – P. 248-249.
3. Automated inference of molecular mechanisms of disease from amino acid substitutions / B. Li, V.G. Krishnan, M.E. Mort // *Bioinformatics.* – 2009. – Vol. 25(21). – P. 2744-50. doi: 10.1093/bioinformatics/btp528
4. Assessment of *in silico* protein sequence analysis in the clinical classification of variants in cancer risk genes / I.D. Kerr, H.C. Cox, K. Moyes [et al.] // *J. Community Genet.* – 2017. – Vol. 8(2). – P. 87-95. doi: 10.1007/s12687-016-0289-x
5. Calibration of multiple *in silico* tools for predicting pathogenicity of mismatch repair gene missense substitutions / B.A. Thompson, M.S. Greenblatt, M.P. Valle [et al.] // *Hum Mutat.* – 2013. – Vol. 34(1). – P. 255-65. doi: 10.1002/humu.22214
6. Choi Y. PROVEAN web server: a tool to predict the functional effect of amino acid substitutions and indels / Y. Choi, A.P. Chan // *Bioinformatics.* – 2015. – Vol. 31(16). – P. 2745-2747.
7. Comparison and integration of deleteriousness prediction methods for nonsynonymous SNVs in whole exome sequencing studies / C. Dong, P. Wei, X. Jian [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2015. – Vol. 24(8). – P. 2125-2127. doi: 10.1093/hmg/ddu733
8. Comprehensive statistical study of 452 BRCA1 missense substitutions with classification of eightrecurrent substitutions as neutral / S.V. Tavtigian, A.M. Deffenbaugh, L. Yin [et al.] // *J. Med Genet.* – 2006. – Vol. 43(4). – P. 295-305.
9. Computational approaches for predicting the biological effect of p53 missense mutations: a comparison of three sequence analysis based methods / E. Mathe, M. Olivier, S. Kato [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2006. – Vol. 34(5). – P. 1317-1325.
10. dbNSFP v3.0: A One-Stop Database of Functional Predictions and Annotations for Human Nonsynonymous and Splice-Site SNVs / X. Liu, C. Wu, C. Li [et al.] // *Hum Mutat.* – 2016. – Vol. 37(3). – P. 235-241. doi: 10.1002/humu.22932
11. González-Pérez A. Improving the assessment of the outcome of nonsynonymous SNVs with a consensus deleteriousness score, Condel / A. González-Pérez, N. López-Bigas // *Am J Hum Genet.* – 2011. – Vol. 88(4). – P. 440-449. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.03.004
12. Kumar P. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm / P. Kumar, S. Henikoff, P.C. Ng // *Nat Protoc.* – 2009. – Vol. 4(7). – P. 1073-1081.
13. Matthews B.W. Comparison of the predicted and observed secondary structure of T4 phage lysozyme / B.W. Matthews // *J. Biochim Biophys Acta* – 1975. – Vol. 405. – P. 442-451.
14. MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations / J.M. Schwarz, C. Rödelsperger, M. Schuelke [et al.] // *Nat Methods.* – 2010. – Vol. 7(8). – P. 575-576.
15. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age / J.M. Schwarz, D.N. Cooper, M. Schuelke, D. Seelow // *Nat Methods.* – 2014. – Vol. 11(4). – P. 361-362. doi: 10.1038/nmeth.2890
16. Ng P.C. Predicting Deleterious Amino Acid Substitutions / P.C. Ng, S. Henikoff // *Genome Res.* – 2001. – Vol. 11(5). – P. 863-874.
17. Ng P.C. Accounting for Human Polymorphisms Predicted to Affect Protein Function / P.C. Ng, S. Henikoff // *Genome Res.* – 2002. – Vol. 12(3). – P. 436-446.
18. Ng P.C. SIFT: predicting amino acid changes that affect protein function / P.C. Ng, S. Henikoff // *Nucleic Acids Res.* – 2003. – Vol. 31(13). – P. 3812-3814.
19. Ng P.C. Predicting the Effects of Amino Acid Substitutions on Protein Function / P.C. Ng, S. Henikoff // *Annu Rev Genomics Hum Genet.* – 2006. – Vol. 7. – P. 61-80.
20. Schiemann A.H. Comparison of pathogenicity prediction tools on missense variants in RYR1 and CACNA1S associated with malignant hyperthermia / A.H. Schiemann, K.M. Stowell // *Br J Anaesth.* – 2016. – Vol. 117(1). – P. 124-128. doi: 10.1093/bja/aew065.
21. Spectrum and Frequency of the *GJB2* Gene Pathogenic Variants in a Large Cohort of Patients with Hearing Impairment Living in a Subarctic Region of Russia (the Sakha Republic) / N.A. Barashkov, V.G. Pshennikova, O.L. Posukh [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(5):e0156300. doi: 10.1371/journal.pone.0156300.
22. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.]; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee // *Genet Med.* – 2015. – Vol. 17(5). – P. 405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
23. Thusberg J. Performance of mutation pathogenicity prediction methods on missense variants / J. Thusberg, A. Olatubosun, M. Viñinen // *Hum Mutat.* – 2011. – Vol. 32(4). – P. 358-368. doi: 10.1002/humu.21445.
24. Predicting the functional effect of amino acid substitutions and indels / Y. Choi, G.E. Sims, S. Murphy [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(10):e46688. doi: 10.1371/journal.pone.0046688.
25. Predicting the functional, molecular, and phenotypic consequences of amino acid substitutions using hidden Markov models / H.A. Shihab, J. Gough, D.N. Cooper [et al.] // *Hum Mutat.* – 2013. – Vol. 34(1). – P. 57-65. doi: 10.1002/humu.22225.
26. Ranking Non-Synonymous Single Nucleotide Polymorphisms based on Disease Concepts / H.A. Shihab, J. Gough, M. Mort [et al.] // *Human Genomics.* – 2014. – Vol. 8. – P. 11. doi: 10.1186/1479-7364-8-11.
27. Reva B. Determinants of protein function revealed by combinatorial entropy optimization / B. Reva, Y. Antipin, C. Sander // *Genome Biol.* – 2007. – Vol. – 8(11). – P. 232.
28. Reva B. Predicting the functional impact of protein mutations: application to cancer genomics / B. Reva, Y. Antipin, C. Sander // *Nucleic Acids Res.* – 2011. – Vol. 39(17). – P. 118. doi: 10.1093/nar/gkr407.
29. Van Camp G. Hereditary Hearing Loss Homepage: URL: <http://hereditaryhearingloss.org>, 2016 / G. Van Camp, R.J.H. Smith.
30. Variability in pathogenicity prediction programs: impact on clinical diagnostics / L.C. Walters-Sen, S. Hashimoto, D.L. Thrush [et al.] // *Mol Genet Genomic Med.* – 2015. – Vol. 3(2). – P. 99-110. doi: 10.1002/mgg3.116.
31. Yilmaz A. Bioinformatic Analysis of *GJB2* Gene Missense Mutations / A. Yilmaz // *Cell Biochem Biophys.* – 2015. – Vol. 71(3). – P. 1623-1642. doi: 10.1007/s12013-014-0385-7.

А.Н. Романова, М.И. Воевода, В.Н. Максимов

## ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ЧЕТЫРЕХ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ): ЭТНИЧЕСКИЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Проведено исследование ассоциации 4 однонуклеотидных полиморфизмов с артериальной гипертензией и инфарктом миокарда у жителей Республики Саха (Якутия) в зависимости от этнической и гендерной принадлежности.

**Ключевые слова:** однонуклеотидные полиморфизмы, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, гендерные и этнические особенности, Республика Саха (Якутия).

The research of 4 single nucleotide polymorphisms association with arterial hypertension and myocardial infarction in population of the Republic of Sakha (Yakutia) depending on ethnicity and gender is carried out.

**Keywords:** single nucleotide polymorphisms, arterial hypertension, myocardial infarction, gender and ethnic features, Republic of Sakha (Yakutia).

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в Якутии в структуре причин как заболеваемости (19,1%), так и смертности (47,4%) населения занимают лидирующее положение [1]. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития ССЗ и их осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт. В настоящее время в России около 40% населения (более 42 млн. чел.) страдают АГ [2].

В последние годы сформировалось такое направление, как генетическая кардиология, которая интегрирует концепции и технологии молекулярной генетики для познания этиологии и патогенеза клинического полиморфизма ССЗ. Генетический подход позволяет создать базу для проведения ранней диагностики, выбора адекватного лечения и профилактики ССЗ, что в итоге способствует улучшению качества жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Одной из современных стратегий поиска генетических факторов риска развития ССЗ является полногеномный анализ полиморфизма генов, ответственных за наследственную предрасположенность к ним [5].

**Цель исследования** – изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs619203 гена *ROS1* (6q22), rs4804611 гена *ZNF627* (19p13.2), rs2549513 (16q23.1) и rs1376251 гена *TAS2R50* (12p13.2) с артериальной гипертензией и инфарктом миокарда у жителей Республики Саха (Якутия) с учетом этнической и гендерной принадлежности.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 456 больных ИБС с верифицированным коронарным атеросклерозом по данным селективной коронароангиографии (из них 396 мужчин и 60 женщин) и 483 чел. без клинических проявлений ИБС (из них 212 мужчин и 271 женщина) в возрасте 45-64 лет. Пациенты находились на стационарном обследовании в кардиологическом отделении Республиканской больницы №1-Национального центра медицины г. Якутска (основные группы). Группа сравнения была сформирована по результатам комплексного медицинского осмотра в ходе экспедиционных выездов в районы Республики Саха (Якутия). Период исследования: 2007-2010 гг. Для сравнительного анализа все обследованные лица были подразделены по клиническим и этническим признакам на 4 группы: 1-я – больные с верифицированным коронарным

атеросклерозом, представители коренного населения Якутии (n=217), из них мужчин – 189, средний возраст 54,34±0,44 лет, женщин – 28, средний возраст 53,39±1,28 лет; 2-я – больные с верифицированным коронарным атеросклерозом, представители некоренного населения Якутии (n=239), из них мужчин – 207, средний возраст 54,76±0,43 лет, женщин – 32, средний возраст 55,81±1,01 лет; 3-я – лица без клинических признаков ИБС, представители коренного населения (n=253), из них мужчин – 108, средний возраст 51,28±0,57 лет, женщин – 145, средний возраст 51,19±0,43 лет; 4-я – лица без клинических признаков ИБС, представители некоренного населения (n=230), из них мужчин – 104, средний возраст 51,09±0,52 лет, женщин – 126, средний возраст 51,37±0,47 лет. К представителям коренной национальности отнесены якуты, некоренной – русские, украинцы и белорусы, проживающие в Якутии постоянно.

**Критерии исключения:** аномалии развития коронарных артерий, интактные коронарные артерии, наличие нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда в анамнезе до 6 мес. для групп больных; диагностическая ИБС для групп сравнения; приобретенные и врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, обострение любых хронических заболеваний, возраст младше 45 и от 65 лет и старше для всех групп.

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [4]. Генотипирование проводилось методом ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT (Applied Biosystems). В исследование были

включены следующие ОНП: rs619203 гена *ROS1* (6q22), rs4804611 гена *ZNF627* (19p13.2), rs2549513 (16q23.1) и rs1376251 гена *TAS2R50* (12p13.2). ОНП были отобраны по результатам полногеномных ассоциативных исследований, подтвердивших ассоциацию данных ОНП с инфарктом миокарда. Генетические исследования были проведены сотрудниками НИИ терапии и профилактической медицины. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации (2000).

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ SPSS (версия 13). Определяли частоты генотипов изучаемых ОНП в группе больных и группе сравнения, затем оценивали соответствие частот генотипов по равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе (по критерию  $\chi^2$ ). Ассоциация ОНП с факторами риска проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$ -Пирсона. В случае четырехпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов.

**Результаты и обсуждение.** Частота встречаемости генотипов изученных нами 4 ОНП у коренных и некоренных жителей Якутии представлена в табл. 1-2.

Rs619203 гена *ROS1* (MIM 165020) (6q22). Получена ассоциация rs619203 с АГ ( $p=0,033$ ) и ИМ ( $p=0,009$ ) у некоренных жителей. АГ чаще диагностировалась у женщин с генотипом GG, чем у носительниц генотипа CC ( $p=0,002$ ). ИМ чаще болели мужчины с генотипом CG в отличие от носителей

Таблица 1

Частота встречаемости генотипов ОНП у больных артериальной гипертензией и в контрольной группе в зависимости от этнической принадлежности

ОНП	Гено-тип	Коренные				p	Некоренные				p		
		АГ(+)		АГ(-)			АГ(+)		АГ(-)				
		n	%	n	%		n	%	n	%			
rs619203 <i>ROS1</i>	CC	7	3,1	5	3,1		45	16	52	25,6	0,033		
	CG	56	24,5	44	27		120	42,7	75	36,9			
	GG	166	72,5	114	69,9		116	41,3	76	37,4			
rs4804611 <i>ZNF627</i>	AA	170	72,6	116	70,3		158	56	119	58,3			
	AG	57	24,4	41	24,8		99	35,1	62	30,4			
	GG	7	3	8	4,8		25	8,9	23	11,3			
rs2549513 xp. 16	AA	205	88	154	93,9		210	75,3	161	78,2			
	AC	28	12	10	6,1		65	23,3	42	20,4			
	CC	0	0	0	0		4	1,4	3	1,5			
rs1376251 <i>TAS2R50</i>	CC	42	18,1	18	10,9	0,023	119	46,9	65	45,1			
	CT	94	40,5	88	53,3		101	39,8	56	38,9			
	TT	96	41,4	59	35,8		34	13,4	23	16			

Таблица 2

**Частота встречаемости генотипов ОНП у больных с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе и в контрольной группе в зависимости от этнической принадлежности**

ОНП	Гено-тип	Коренные				p	Некоренные				p		
		ИМ(+)		ИМ(-)			ИМ(+)		ИМ(-)				
		n	%	n	%		n	%	n	%			
rs619203 <i>ROS1</i>	CC	5	4,3	7	2,5		9	7,4	87	24	0,000		
	CG	31	26,7	69	25		63	52,1	132	36,5			
	GG	80	69	200	72,5		49	40,5	143	39,5			
rs4804611 <i>ZNF627</i>	AA	86	72,3	200	71,4		74	61,7	203	55,6			
	AG	31	26,1	67	24		38	31,7	122	33,4			
	GG	2	1,7	13	4,6		8	6,7	40	11			
rs2549513 xp. 16	AA	102	86,4	257	92,1		85	73,3	285	77,4	0,001		
	AC	16	13,6	22	7,9		25	21,6	82	22,3			
	CC	0	0	0	0		6	5,2	1	0,3			
rs1376251 <i>TAS2R50</i>	CC	18	15,4	42	15	0,002	55	45,5	129	46,6			
	CT	39	33,3	143	51,1		46	38	111	40			
	TT	60	51,3	95	33,9		20	16,5	37	13,4			

генотипа CC ( $p=0,009$ ). По результатам 3 этапного исследования, выполненного в США (2005), была показана ассоциация данного ОНП с ИМ [8]. Однако в более поздних работах ассоциации rs619203 с ИБС и ИМ не было найдено [6, 9, 11]. В российском исследовании, выполненном в г. Новосибирске, была показана ассоциация у носителей генотипа CC с ростом, окружностью бедер, индексом массы тела, уровнями ОХС, ХС ЛПВП и ТГ [3].

Rs4804611 гена *ZNF627* (19p13.2). Получена ассоциация rs4804611 с АГ у коренных женщин Республики Саха (Якутия). У носительниц генотипа AA значительно чаще выявлялась АГ по сравнению с контролем (77,6 vs 54,9% соответственно,  $p=0,033$ ). Ассоциации rs4804611 с ИМ нами не зафиксировано. Не найдена ассоциация данного ОНП с ИМ также в исследованиях, выполненных в США [6] и Германии [9]. В то же время в более раннем 3-этапном исследовании, выполненном в США (2005), была показана ассоциация rs4804611 с ИМ [8]. Эта ассоциация также была подтверждена в Японии [9]. В российском исследовании ассоциации rs4804611 с ИМ и уровнями эндогенных показателей также не было обнаружено [3].

Rs2549513 (16q23.1). Получена ассоциация rs2549513 с АГ ( $p=0,028$ ) у коренных жителей и ИМ ( $p=0,001$ ) у некоренного населения Республики Саха (Якутия). Коренные женщины, носительницы генотипа AA, чаще страдали АГ, чем женщины с генотипом AC (89,5 vs 10,5% соответственно,  $p=0,028$ ). Ассоциация с ИМ найдена среди некоренных жителей, как в общей группе, так и при разделении по полу у мужчин: носители генотипа AA чаще страдали ИМ в отличие от но-

сителей генотипов AC и CC (все: 73,3 vs 21,6 vs 5,2%,  $p=0,001$ ; мужчины: 75,7 vs 20,4 vs 3,9%,  $p=0,041$  соответственно). В российском исследовании (Новосибирск) ассоциации rs2549513 с ИМ не выявлено [3]. По данным Фримингемского исследования, rs2549513 ассоциирован с ИБС (ИМ, фатальная ИБС) [7].

Rs1376251 гена *TAS2R50* (MIM 609627) (12p13.2). Получена ассоциация rs1376251 с АГ ( $p=0,023$ ) и ИМ ( $p=0,002$ ) у коренных жителей Якутии. В общей группе без разделения по полу и среди мужчин у носителей генотипа CC чаще диагностировалась АГ по сравнению с контролем (все – 18,1 vs 10,9%,  $p=0,023$ ; мужчины – 18,8 vs 9,6%,  $p=0,004$  соответственно). В то же время ИМ чаще диагностировался у носителей генотипа TT по сравнению с контролем (ИМ – все 51,3 vs 33,9%,  $p=0,002$ ; мужчины – 51,4 vs 32,4%,  $p=0,005$  соответственно). В исследованиях, выполненных в США [6] и Германии [9], ассоциации rs1376251 с ИМ не было получено, хотя в более раннем 3-этапном исследовании, выполненном в США, была показана ассоциация этого ОНП с ИМ [10]. В российском исследовании у мужчин с ИМ этот ОНП ассоциирован с уровнем ХС ЛПВП, у женщин с ИМ – с отношением ОТ/ОБ и уровнем ТГ [3].

**Заключение.** Впервые у жителей Республики Саха (Якутия) проведено исследование ассоциации полиморфизмов rs619203 гена *ROS1* (6q22), rs4804611 гена *ZNF627* (19p13.2), rs2549513 (16q23.1) и rs1376251 гена *TAS2R50* (12p13.2) с артериальной гипертензией и инфарктом миокарда. По данным нашего исследования показаны ассоциации изучаемых патологий с различными генетическими марке-

рами у жителей Якутии в зависимости от этнической и гендерной принадлежности. Получены следующие ассоциации: с артериальной гипертензией – ОНП rs619203 гена *ROS1*, rs4804611 гена *ZNF627*, rs2549513 (16q23.1) и rs1376251 гена *TAS2R50*; с инфарктом миокарда – ОНП rs619203 гена *ROS1*, rs2549513 (16q23.1) и rs1376251 гена *TAS2R50*. Данные генетические маркеры могут быть использованы для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской (якутской) популяции.

## Литература

1. Демографический ежегодник Республики Саха (Якутия): Официальное издание. Госкомстatis РС (Я). – Якутск, 2013. – 58 с.
- Demographic Yearbook of the Republic of Sakha (Yakutia): Official publication. Goskomstat of the RS (Ya). – Yakutsk, 2013. – 58 p.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / Рекомендации Российской медицинской общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–27.
- Diagnostics and treatment of arterial hypertension / Recommendations of the Russian Medical Society on arterial hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology // Systemic hypertension. – 2010. – № 3. – Р. 5–27.
3. Проверка взаимосвязи между девятью однокулеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции / В.Н. Максимов, И.В. Куликов, П.С. Орлов [и др.] // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2012. – № 5. – С. 24–29.
- Evaluation of association between 9 genetic polymorphism and myocardial infarction in the Siberian population / V.N. Maksimov, I.V. Kulikov, P.S. Orlov [et al.] // Annals of the Russian academy of medical sciences. – 2012. – № 5. – Р. 24–29.
4. Смит К.Л. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК / К.Л. Смит, С.Р. Калко, Ч.Р. Кантор // Анализ генома. Под ред. К. Е. Дейвиса, пер. с англ. – М.: Мир, 1990. – С. 58–94.
- Smith C.L. Pulsed-field electrophoresis and the technology of large DNA molecules / C.L. Smith, S.R. Kalco, C.R. Cantor // Genomic analysis: a practical approach. In: K. E. Davies (ed.), trans. from English. – M.: Mir, 1990. – Р. 58–94.
5. Фомченко Н.Е. Молекулярно-генетические аспекты в изучении сердечно-сосудистой патологии / Н.Е. Фомченко, Е.В. Воропаев, С.П. Саливончик // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 2 (20). – С. 42–48.
- Fomchenko N.E. Molecular and genetic aspects in studying of cardiovascular pathology / N.E. Fomchenko, E.V. Voropaev, S.P. Salivonchik // Problems of health and ecology. – 2009. – № 2 (20). – Р. 42–48.
6. Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study / B.D. Horne, J.F. Carlquist, J.B. Muhlestein [et al.] // Am Heart J 2007; 154 (5):969–975.

7. Framingham Heart Study 100K project: genome-wide associations for cardiovascular disease outcomes / M.G. Larson, L.D. Atwood, E.J. Benjamin [et al.] // BMC Med Genet. – 2007. – Vol. 19 (8). – P. S5.

8. Identification of four gene variants associated with myocardial infarction / D. Shiffman, S.G. Ellis, C.M. Rowland [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 77. – P. 596–605.

9. Koch W. Variations of specific non-candidate genes and risk of myocardial infarction: A replication study / W. Koch, P. Hoppmann, A. Schömg, A. Kastrati // Int J Cardiol. 2009; 147 (1):38–41.

10. Ozaki K. Genome-wide association study to identify single-nucleotide polymorphisms conferring risk of myocardial infarction / K. Ozaki, T. Tanaka // Methods Mol. Med. – 2006. – Vol. 128. – P. 173–180.

11. ROS1 Asp2213Asn polymorphism is not associated with coronary artery disease in a Greek case-control study / E.V. Theodoraki, T. Nikopentis, J. Suhorutseko [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2009. – Vol. 47 (12). – P. 1471–1473.

Г.П. Романов, Н.А. Барашков, Ф.М. Терюгин, В.Г. Пшениникова, А.В. Соловьев, А.М. Рафаилов, Н.Н. Сазонов, Л.У. Джемилева, О.Л. Посух, Э.К. Хуснутдинова, С.А. Федорова

## ЧАСТОТА МУТАЦИИ m.1555A>G ГЕНА MT-RNR1 МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК У ИНДИВИДУУМОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА В ЯКУТИИ

УДК 575.224.22:616.28-008.14

Проведено молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутации m.1555A>G в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК в состоянии пациентов с нарушениями слуха, проживающих в Якутии, в результате которого мутация m.1555A>G не была выявлена. В целом при объединении данных этой работы с предыдущим исследованием (n=65 и n=108), частота мутации m.1555A>G в Якутии составила 0,57% (1/173), а среди пациентов якутов частота данной мутации оказалась равной 0,92% (1/108). В сравнении с общемировыми данными уточненная нами частота мутации m.1555A>G в Якутии (0,57%) оказалась относительно низкой.

Ключевые слова: глухота, митохондриальный геном, m.1555A>G, *MT-RNR1*, Якутия.

It has been established that the mutation m.1555A>G in the *MT-RNR1* gene in the homoplasmic state is associated with non-syndromic sensorineural hearing loss caused by the use of aminoglycoside antibiotics in many families of different ethnic origin. Earlier, the m.1555A>G mutation was detected on a small sample of patients (n = 65) in Yakutia with a frequency of 1.54%. In this study, we performed a search of the m.1555A>G mutation among additional sample of 108 hearing impaired individuals from Yakutia (Eastern Siberia, Russia). As a result, we found no mutation in this sample. When combining both samples (n=65 and n=108), the m.1555A>G mutation frequency in Yakutia is – 0.57% (1/173), and among the Yakut patients frequency of this mutation is 0.92% (1/108). The frequency of the m.1555A>G mutation among deaf patients in Yakutia is 0.57%, and is relatively low when compared with the global data.

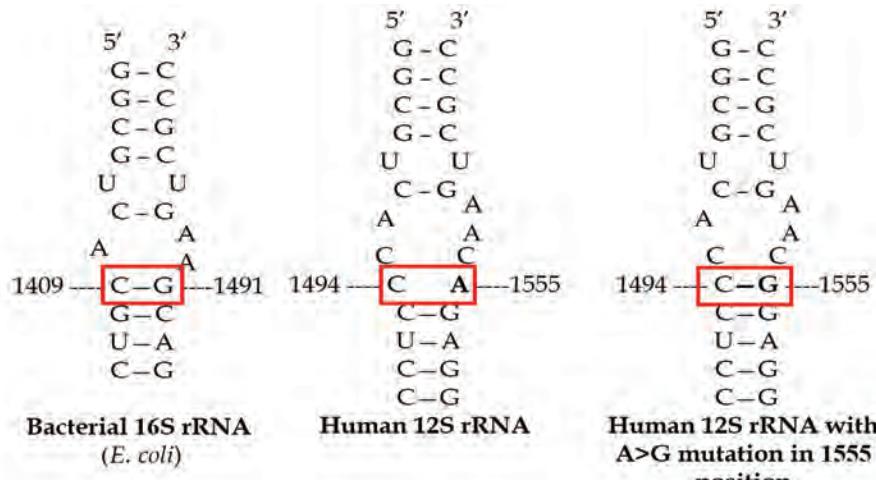
Keywords: hearing loss, mitochondrial genome, m.1555A>G, *MT-RNR1*, Yakutia.

**Введение.** Мутация m.1555A>G в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК в состоянии гомоплазмии у пациентов из семей различного этнического происхождения ассоциирована с несиндромальной сенсоневральной тугоухостью, вызванной применением антибиотиков аминогликозидного ряда [3-5, 7, 8, 16]. Действие аминогликозидов основано на связывании с бактериальной 16S rРНК малой субъединицы рибосомы, что приводит к блокированию синтеза белка. При замене аденина на гуанин в позиции 1555 в А-сайте 12S rРНК чело-

века происходит С-Г спаривание, что приводит к сходству с А-сайтом бактериальной 16S rРНК, который является мишенью для аминогликозидных препаратов [6] (рис.1). В настоящее время большинство аминогликозидных препаратов применяются только для лечения тяжелых инфекций, в том числе эндокардита, сепсиса и туберкулеза [3]. Тем не менее во многих развивающихся странах они часто

применяются как препараты широкого спектра действия [9].

Ранее в Якутии в небольшой выборке пациентов с нарушениями слуха (n=65) мутация m.1555A>G была обнаружена с частотой 1,54%, среди пациентов якутов (n=48) – 2,08%, и в контрольной выборке якутов с нормальным слухом (n=120) частота данной мутации составила 0,83% [1]. Полученные данные свидетельствуют об



СВФУ им М.К. Аммосова: РОМАНОВ Георгий Прокопьевич – аспирант, grromanov@gmail.com, СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич – аспирант, РАФАИЛОВ Адюм Михайлович – к.б.н., доцент, САЗОНОВ Николай Никитич – д.б.н., проф., ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., зав. лаб. ЯНЦ КМП: БАРАШКОВ Николай Алексеевич – к.б.н., руковод. лаб., ТЕРЮТИН Федор Михайлович – к.м.н., с.н.с., ПШЕНИКОВА Вера Геннадиевна – н.с. ИБГ УНЦ РАН (Уфа): ДЖЕМИЛЕВА Лия Усениновна – д.м.н., с.н.с., ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна – д.б.н., проф., директор. ПОСУХ Ольга Леонидовна – к.б.н., с.н.с. ФИЦ ИЦИГ СО РАН (Новосибирск).

Рис.1. Молекулярно-генетический принцип воздействия аминогликозидных препаратов при мутации m.1555A>G

актуальности проведения профилактической диагностики на наличие мутации *m.1555A>G* перед назначением аминогликозидных антибиотиков индивидуумам, относящимся к коренному населению Якутии. В связи с этим, для уточнения частоты *m.1555A>G* в Якутии необходимо провести скрининг этой мутации на расширенной выборке пациентов с нарушениями слуха.

**Цель исследования** – уточнение частоты встречаемости мутации *m.1555A>G* гена *MT-RNR1* у глухих пациентов в Якутии.

**Материалы и методы исследования.** Была сформирована выборка из 108 индивидов с клинически значимыми, преимущественно врожденными, нарушениями слуха (имели инвалидность по слуху) (66 лиц женского пола и 42 – мужского пола) в возрасте от 25 до 63 лет (средний возраст  $44,7 \pm 7,1$  года). По этнической принадлежности 60 пациентов были якуты, 20 – русские и 28 чел. других национальностей, либо потомки от смешанных браков.

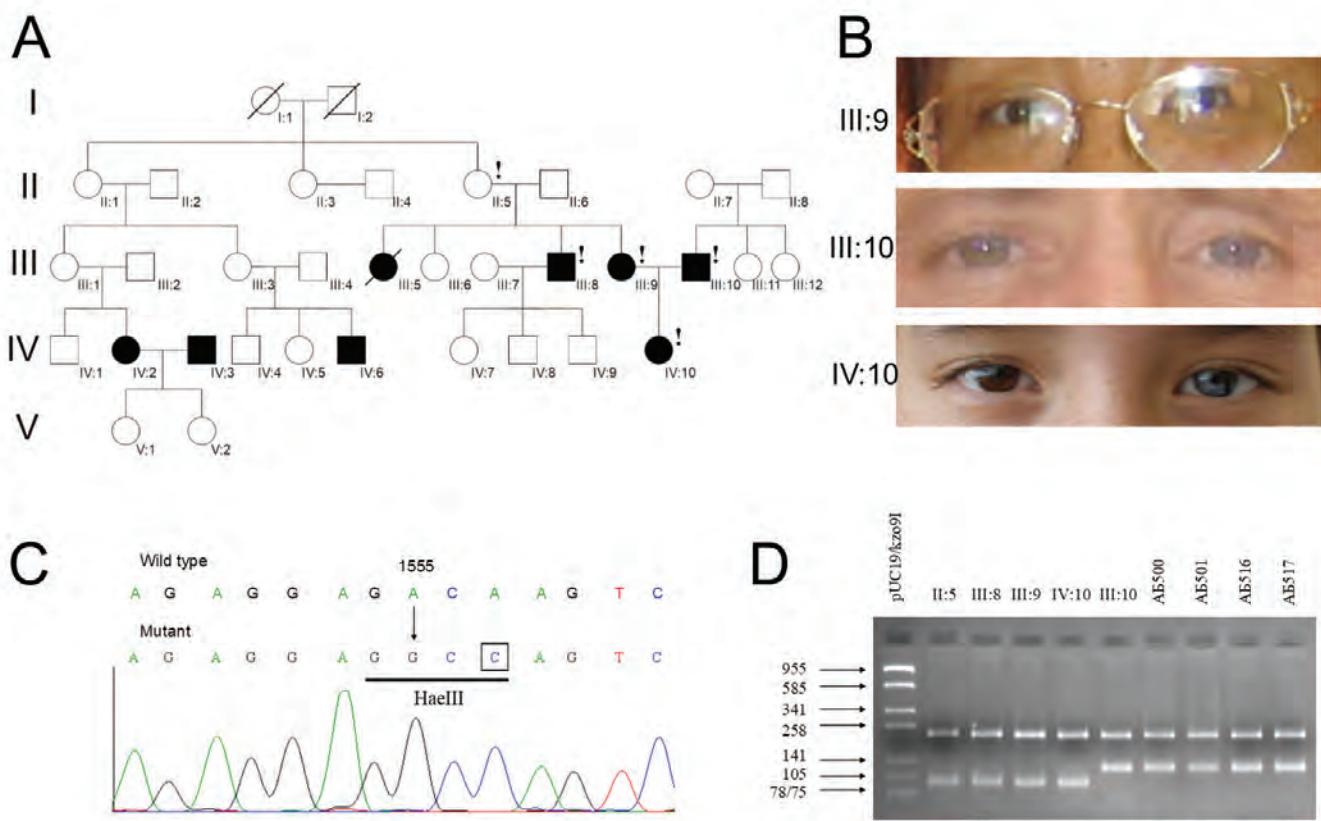
Нарушение слуха у участников исследования подтверждалось с помощью пороговой тональной аудиометрии с использованием аудиометра «MAICO ST 20» (Германия) по воздушному проведению на частотах 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 кГц и по костному проведению на частотах 0,25; 0,5; 1,0; 4,0 кГц шагом 5,0 дБ. Степень потери слуха оценивали по порогам слышимости лучше слышащего уха в речевом диапазоне частот 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 кГц по международной классификации.

Выделение ДНК из венозной крови производилось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции с ферментативным расщеплением протеиназой K. В данном исследовании использовались материалы банка ДНК Якутского научного центра комплексных проблем. Участок гена *MT-RNR1* митохондриального генома, включающий позицию 1555 п.н., был амплифицирован методом ПЦР при помощи прямого (GCTCAGCCTATATA CCGCCATCTTCAGCAA; позиция 1247-

1276 п.н.), и обратного (TTTCCAGTAC ACTTACCATGTTACGACTGG; позиция 1556-1585 п.н.) олигонуклеотидных праймеров. Обратный праймер является миссматч-праймером, заменяющим А на С в положении 1557, таким образом, при мутации *m.1555A>G* образуется искусственный сайт рестрикции 5'...GG<sub>1</sub>CC...3' для эндонуклеазы рестрикции *Hae*III (рис. 2,В). Визуализация результатов ПЦР-ПДРФ анализа производилась при помощи электрофоретического разделения продуктов рестрикции в 3%-ном агарозном геле с бромистым этидием в УФ-свете.

Все исследования, предусмотренные рамками настоящей работы, проводились с письменного информированного согласия участников. Данная научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «ЯНЦ КМП» (г. Якутск, протокол № 41 от 12 ноября 2015 г.).

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенного молекулярно-



**Рис.2.** А. Фрагмент родословной семьи probанда (IV:10), черным выделены пациенты с нарушением слуха, знаком «!» указаны члены родословной, протестированные на мутацию *m.1555A>G*. Б. Гетерохромия радужной оболочки глаз у probанда (IV:10) и у отца probанда (III:10), у матери (III:9) гетерохромия радужной оболочки не наблюдается. В. Результаты секвенирования гена *MT-RNR1* у probанда (IV:10): Wild type – нормальная последовательность, mutant – последовательность, содержащая мутацию *m.1555A>G*. Стрелкой показана нуклеотидная позиция мутации, квадратом выделен нуклеотид, замененный в структуре обратного миссматч-праймера, линией отмечен сайт рестрикции *Hae*III Г. Электрофорограмма ПЦР-ПДРФ анализа мутации *m.1555A>G* в 3% агарозном геле. В норме визуализируются бэнды размером 218 и 121 п.н., при мутации *m.1555A>G* образуются бэнды в 218, 91 и 30 п.н. (фрагмент 30 п.н. не визуализируется); дорожка 1 – маркер молекулярного веса pUC19/kzo9I; дорожки 2-5 – образцы, содержащие *m.1555A>G* в состоянии гомоплазмии; дорожки 6-10 – образцы с нормальной последовательностью

генетического исследования среди 108 индивидов с нарушениями слуха мутация m.1555A>G гена *MT-RNR1* у них не была обнаружена (0/108). В целом, при объединении результатов предыдущего [1] и настоящего исследования, частота мутации m.1555A>G среди глухих индивидуумов в Якутии составила 0,57% (1/173), а среди пациентов якутов частота данной мутации оказалась равной 0,92% (1/108).

Для сопоставления полученных нами данных с литературными был проведен анализ мировой распространенности мутации m.1555A>G. Для этого были использованы литературные данные, опубликованные в период с 1999 по 2016 г. [список источников (42) доступен по запросу]. Проанализированные нами работы включали различные по масштабу выборки (от 33 до 2417 чел.). Проведенный анализ показал, что частота мутации m.1555A>G среди пациентов с нарушениями слуха в различных частях мира варьирует в широких пределах (Австралия – 0,27%, Америка – 0,72, Африка – 0,97, Европа – 1,62, Азия – 4,42%) [данные доступны по запросу]. Мировой максимум встречаемости m.1555A>G среди пациентов был зарегистрирован в Испании – 20% [10], а также высокая частота встречаемости m.1555A>G отмечена в Марокко – 3,6 [14], в Китае – 5,1 [2], Индонезии – 5,3 [15] и Японии – 5,4% [12]. Среди российских пациентов, помимо Якутии, мутация m.1555A>G ранее была зарегистрирована только в выборке из Санкт-Петербурга с частотой 0,8% и не обнаружена в Республике Алтай и популяциях Волго-Уральского региона [1].

Также нами был проведен дополнительный клинико-генеалогический и молекулярно-генетический анализ семьи [1], у членов которой была идентифицирована мутация m.1555A>G. Была выявлена различная пенетрантность потери слуха в данной семье. Бабушка probанда (II:5) имеет мутацию m.1555A>G, но слух у нее нормальный (рис. 2,А), возможно, потому, что она не принимала аминогликозидные препараты. Две двоюродные сестры матери probанда (III:1 и III:3) также имеют нормальный слух, но у обеих есть глухие дети (не тестированы) (рис. 2,А). Возможно, варьирующая пенетрантность патологии слуха в этой семье обусловлена приемом антибиотиков аминогликозидного ряда.

Кроме того, наряду с потерей слуха, у probанда (IV:10) наблюдается гетерохромия радужной оболочки глаз,

которая также имеется и у отца probанда (III:10), а мать probанда (III:9) имеет нормальную окраску радужной оболочки глаз (рис. 2,Б). Ранее сообщалось о возможной ассоциации m.1555A>G с синдромом Ваарденбурга [11, 13], признаками которого являются глухота, телекант, сросшиеся брови и частичный альбинизм [17]. В исследовании [13] сообщалось о пациенте с более светлой пигментацией кожи и волос, чем у других родственников. В настоящей работе нами были дополнительно протестированы три других члена этой семьи: отец (III:10), дядя (III:8) и бабушка (II:5) probанда (рис. 2,Г). Среди них m.1555A>G не была выявлена только у отца probанда (III:10), у которого причина потери слуха остается неизвестной и, возможно, связана с синдромом Ваарденбурга. Таким образом, в исследованной нами семье гетерохромия радужных оболочек глаз у probанда (IV:10) не связана с мутацией m.1555A>G, поскольку probанд унаследовал гетерохромию глаз от отца (III:10), не имеющего данной мутации.

**Выводы.** Частота мутации m.1555A>G гена *MT-RNR1* среди глухих пациентов в Якутии составляет 0,57%, и при сопоставлении с общемировыми данными является относительно низкой.

**Благодарности.** Авторы выражают искреннюю признательность всем участникам исследования, а также сотрудникам Якутского отделения Всероссийского общества глухих за помощь в сборе материала и услуги сурдоперевода: Л.А. Николаевой, О.Н. Гарюхиной и Е.Д. Скрябиной.

**Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ (15-04-04860\_a, 16-34-00564\_мол\_a, 16-34-00234\_мол\_a), НОФМУ №201604010214, госзадания Минобрнауки РФ №6.1766.2017 ПЧ и проекта ПНИ ФАНО России №556.**

## Литература

- Анализ генов 12SrRNA и tRNAser(ucn) mtДНК у больных несиндромальной сенсоневральной тугоухостью/глухотой из различных регионов России / Л.У. Джемилева, О.Л. Посух, А.М. Тазетдинов [и др.] // Генетика. – 2009. – № 7. – С. 982-991.
- Analysis of mitochondrial 12S rRNA and tRNAser(UCN) genes in patients with nonsyndromic sensorineural hearing loss from various regions of Russia / L. U. Dzhemilova, O. L. Posukh, A. M. Tazetdinov [et al] // Russian Journal of Genetics. – 2009. – № 7. – P. 861-869.
- Analysis of a large-scale screening of mitochondrial DNA m.1555A>G mutation in 2417 deaf-mute students in northwest of China / Y.F. Guo, X.W. Liu, B.C. Xu [et al] // Genet Test Mol Biomarkers. – 2010. – № 4. – P. 527-531.
- Avent M.L. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity / M.L. Avent, B.A. Rogers, A.C. Cheng, D.L. Paterson. // Intern Med J. – 2011. – № 6. – P. 441-449.
- Cosegregation of C-insertion at position 961 with the A1555G mutation of the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family with maternally inherited hearing loss / R. Li, G. Xing, M. Yan [et al] // Am J Med Genet A. – 2004. – № 2. – P. 113-117.
- Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides / X. Estivill, N. Govea, E. Barcely [et al] // Am J Hum Genet. – 1998. – № 1. – P. 27-35.
- Hamasaki K. Specific binding of aminoglycosides to a human rRNA construct based on a DNA polymorphism which causes aminoglycoside-induced deafness / K. Hamasaki, R.R. Rando // Biochemistry. – 1997. – №36. – P.12323-12328.
- Heteroplasmy for the 1555A>G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in six Spanish families with non-syndromic hearing loss / F.J. del Castillo, M. Rodrguez-Ballesteros, Y. Martn [et al] // J Med Genet. – 2003. – № 8. – P. 632-636.
- Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness / T.R. Prezant, J.V. Agapian, M.C. Bohilman [et al] // Nat Genet. – 1993. – № 3. – P. 289-294.
- Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss / Z. Li, R. Li, J. Chen [et al] // Hum. Genet. – 2005. – № 1. – P. 9-15.
- Mutations in the mitochondrial tRNA Ser(UCN) and in the *GJB2* (connexin 26) gene are not modifiers of the age at onset or severity of hearing loss in Spanish patients with the 12S rRNA A1555G mutation / N. Lpez-Bigas, R. Rabionet, E. Martnez [et al] // Am J Hum Genet. – 2000. – № 4. – P. 1465-1467.
- Myelocystocele-cloacal exstrophy in a pedigree with a mitochondrial 12S rRNA mutation, aminoglycoside-induced deafness, pigmentary disturbances, and spinal anomalies / J.S. Nye, E.A. Hayes, M. Amendola [et al] // Teratology. – 2000. – № 61. – P. 165-171.
- Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients / S. Usami, S. Abe, J. Akita [et al] // J Med Genet. – 2000. – № 1. – P. 38-40.
- Prevalence of the A1555G (12S rRNA) and tRNA Ser(UCN) mitochondrial mutations in hearing-impaired Brazilian patients / R.S. Abreu-Silva, K. Lezirovitz, M.C.C. Braga [et al] // Braz J Med Biol Res. – 2006. – № 2. – P. 219-226.
- Prevalence of the mitochondrial A1555G mutation in Moroccan patients with non-syndromic hearing loss / H. Nahili, M. Charif, R. Boulouiz [et al] // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2010. – № 9. – P. 1071-1074.
- Prevalence of the mitochondrial DNA A1555G mutation in sensorineural deafness patients in island Southeast Asia / S.G. Malik, N. Pieter, H. Sudoyo [et al] // J Hum Genet. – 2003. – № 9. – P. 480-483.
- Selimoglu, E. Aminoglycoside-induced ototoxicity / E. Selimoglu // Curr Pharm Des. – 2007. – № 1. – P. 119-126.
- Waardenburg, P.J. A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness / P.J. Waardenburg // Am J Hum Genet. – 1951. – № 3. – P. 195-253. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>

А.Н. Савостьянов, А.Е. Сапрыйгин, А.В. Бочаров, Т.А. Аюшева, В.А. Мешкова, Д.В. Базовкина, А.Г. Карпова, Н.В. Борисова, Л.И. Афтанас

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭЭГ-РЕАКЦИЙ В УСЛОВИЯХ РАСПОЗНАВАНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ ЛЕКСИКИ У ЯКУТОВ С АЛЛЕЛЬНЫМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА

УДК 575.1; 612.8; 159.923

Проведено исследование влияния полиморфизма транспортера серотонина (*5-HTT*) на изменения в спектральной мощности тета-ритма на ЭЭГ в условиях распознавания письменной эмоциональной лексики у якутов в сравнении с русскими. В исследовании приняли участие здоровые якутские и русские студенты. В эксперименте испытуемые распознавали синтаксическую ошибку в предложениях на русском языке, которые описывали неодушевленные предметы, собственную тревогу, тревогу других людей, собственную агрессию или агрессию других людей. Пробы крови или buccal epithelium были взяты для генетического анализа. Выявлено, что в якутской популяции вероятность встречаемости S-аллеля гена *5-HTT* существенно выше, чем в русской популяции. На ЭЭГ эмоциональные предложения вызывали большую амплитуду синхронизации тета-ритма в сравнении с нейтральными. Испытуемые с генотипами LS и SS показали существенно меньшие различия в амплитуде ЭЭГ-реакций на предложения из разных категорий в сравнении с носителями генотипа LL. Наше исследование подтверждает, что аллель S полиморфизма *5-HTTLPR* ассоциирован со сниженной чувствительностью к эмоциональным стимулам, что может быть связано с риском аффективных патологий у носителей этого аллеля.

**Ключевые слова:** транспортер серотонина, распознавание эмоций, понимание языка, ЭЭГ, межэтнические сравнения.

We studied an exploration of the *5-HTTLPR* effects on the change of theta-band spectral power in EEG in condition of recognition of the written emotional sentences in the Yakuts in comparison with the Russians. Healthy Yakutian and Russian students participated in the study. In EEG experiment, the participants recognized a grammatical error in the Russian written sentences. The sentences contained a hidden condition, which described unanimated objects, own anxiety of participant, anxiety of other persons, own aggression of participant or aggression of the others. The probes of blood or buccal epithelium were taken for genetic analysis. It was revealed that the frequency of occurrence of the S-allele of the *5-HTT* gene in the Yakuts was significantly higher, than that in the Russians. In EEG, the emotional sentences induced the higher amplitude of theta-band synchronization in comparison with the neutral sentences in all participants. The participants with the genotypes LS and SS showed essentially smaller differences in amplitude of EEG reaction after onset of sentences from different categories in comparison with the people with LL genotype. Our study supports the hypothesis that S-allele of *5-HTTLPR* is associated with lower sensitivity to emotion-related stimuli, that could be connected with the risk of affective pathologies in people with such allele.

**Keywords:** serotonin transporter (*5-HTT*), recognition of emotions, language comprehension, EEG, inter-ethnical comparison.

**Введение.** Под аффективной патологией понимается группа психических

НИИ физиологии и фундаментальной медицины: САВОСТЬЯНОВ Александр Николаевич – к.б.н., д.филос.н., доцент, в.н.с., с.н.с. Института цитологии и генетики СО РАН, проф. Новосибирского государственного университета, Alexander.Savostyanov@gmail.com, САПРЫГИН Александр Евгеньевич – аспирант, saprigyn@mail.ru, БОЧАРОВ Андрей Викторович – к.б.н., с.н.с., bocharov@physiol.ru, АФТАНАС Любомир Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф., директор, liaftanas@physiol.ru; АЮШЕЕВА Туяна Александровна – студентка магистратуры Гуманитарного института Новосибирского гос. ун-та, ayusheeva.ta@gmail.com; МЕШКОВА Валерия Александровна – студентка ГИ Новосибирского гос. ун-та, valeria1207@mail.ru; БАЗОВКИНА Дарья Владимировна – к.б.н., с.н.с. ИЦИГ СО РАН, daryabazovkina@gmail.com; КАРПОВА Александра Георгиевна – аспирант МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, karpova74@list.ru; БОРИСОВА Наталья Владимировна – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова borinat@yandex.ru.

заболеваний, таких как депрессивное расстройство, тревожное расстройство, аутизм, алкогольная или наркотическая зависимость, которые сопровождаются нарушением эмоциональной регуляции человеческого поведения. Высокий риск появления аффективных патологий в современном обществе делает актуальной разработку методик, направленных на их раннюю диагностику для предотвращения развития болезней на начальном этапе формирования. Одним из показателей, отражающих повышенный риск появления аффективных патологий у человека, является неспособность распознавать эмоциональное состояние собеседников и неумение адекватно выражать собственное эмоциональное состояние [1].

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) в условиях распознавания внешних стимулов отражает индивидуальную способность человека к распознаванию эмоций [2, 3] и может служить в качестве методики оценки степени риска развития аффективных патологий [7].

Основным показателем, связанным с процессами регуляции эмоционального поведения, является индуцированная стимулами синхронизация тета-ритма в частотном диапазоне 4-8 Гц, которая отражает вовлечение структур лимбической системы в оценку стимулов и принятие решений [2, 3]. Индивидуальные различия в амплитудах и корковой топологии тета-ритма служат одним из основных маркеров аффективной патологии.

Наиболее часто в качестве внешних стимулов, индуцирующих различные эмоциональные состояния человека, используют фотографии (включая лицевые фотографии), изображающие те или иные эмоциональные сюжеты [2, 3, 18]. Другим подходом является представление испытуемому образцов эмоционально окрашенной речи [17]. Речь, как устная, так и письменная, позволяет экспериментатору манипулировать сразу со многими модальностями стимула, меняя когнитивную и аффективную нагрузку на испытуемого. В частности, речь позволяет отно-

сить эмоциональную нагрузку стимула либо к самому испытуемому, либо к другим людям, что дает возможность учитывать такую модальность, как личностная направленность стимула. Поэтому метод речевого стимулирования может существенно дополнять традиционный подход лицевого стимулирования для поиска нейрофизиологических коррелятов восприятия эмоций.

Одним из направлений современной науки является поиск генетических маркеров, связанных с индивидуальными особенностями здоровых испытуемых или рисками появления различных неврологических или психических патологий. Наиболее часто такими маркерами являются полиморфные варианты аллелей одной из нейромедиаторных систем головного мозга [9]. Серотониновая система имеет крайне высокое значение в регуляции всех аспектов эмоционального поведения, что служит причиной большой концентрации исследователей на изучении роли аллельных полиморфизмов этой системы в формировании индивидуальных особенностей восприятия эмоций [13].

Транспортер серотонина (5-HTT) – это белок, осуществляющий обратный захват медиатора в синаптической щели [11]. В настоящее время у человека и животных выделено несколько генетически определяемых модификаций этого белка. Одним из аллельных полиморфизмов транспортера серотонина является 5-HTTLPR на генетическом участке *SLC6A4*, локализованном на 17-й хромосоме. У человека этот ген существует в двух вариантах: длинный (long, L-аллель) и короткий (short, S-аллель). Соответственно, каждый человек может иметь один из трех генотипов – LL, LS или SS. Дополнительно аллель L может быть либо активным (La) либо пассивным (Lg). Во многих работах показана связь полиморфизма 5-HTTLPR с тревожностью, депрессией и биполярным расстройством, чувствительностью к антидепрессантам, риском депрессии и суицида [4, 10, 16]. Однако взаимосвязь серотонинового транспортера с личностными особенностями эмоционального поведения у здоровых людей до сих пор остается невыясненной. В литературе приводятся диаметрально противоположные точки зрения на роль полиморфизмов 5-HTT в регуляции поведения здоровых испытуемых [14, 15]. Одной из версий, объясняющей такие расхождения, является предположение о том, что поведенческие эффекты генотипа могут в сущес-

твенной степени модифицироваться социокультурными факторами, в частности этносоциальной принадлежностью испытуемых [12]. Ранее мы провели сравнение эффекта 5-HTTLPR в группах тувинских и русских испытуемых, где было показано, что ген S ассоциирован с высокой тревожностью у русских, но не у тувинцев [5]. В этом исследовании мы проверяем эффект генетического полиморфизма транспортера серотонина на ЭЭГ реакции в диапазоне тета-ритма у здоровых молодых якутов и русских в условиях распознавания ими эмоционально-личностной лексики в письменных предложениях на русском языке.

**Цель** работы состоит в сравнении влияния аллельного полиморфизма 5-HTTLPR на индивидуальные способности к распознаванию эмоционально-личностной лексики в группах здоровых якутов и русских.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовало 78 молодых, здоровых якутских студентов Медицинского факультета СВФУ им. М.К. Аммосова (средний возраст  $20,1 \pm 2,3$  года, 30 мужчин и 48 женщин) и 82 студента Новосибирского государственного университета (средний возраст  $22,1 \pm 3,4$  года, 31 мужчина и 51 женщина). Перед началом обследования все испытуемые давали письменное согласие на участие в экспериментах и заполняли анкеты на наличие у них психических или неврологических нарушений и употребление психоактивных веществ или психотропных медицинских препаратов. Люди с наличием таких заболеваний или употреблявшие психотропные препараты из исследования исключались. Кроме того, все испытуемые проходили тестирование на уровень общего и эмоционального интеллекта. Выборки испытуемых были выровнены по этим показателям. Протокол эксперимента был одобрен этическим комитетом НИИФМ в соответствии с Хельсинской декларацией биомедицинских исследований.

У всех испытуемых были взяты пробы крови или буквального эпителия для определения генетических полиморфизмов 5-HTTLPR. Генетический анализ был выполнен на базе ИЦиГ СО РАН согласно методике, описанной в статье Lesch с соавторами [6].

В ходе ЭЭГ-эксперимента каждому из участников предлагалось 200 предложений, половина предложений содержали синтаксические ошибки, другая половина – нет. Все предложения были разделены на 5 категорий: нейтральные предложения об

окружающих объектах, «собственная тревожность» (предложения взяты из опросника Спилбергера), «чужая тревожность» (в предложениях из категории «собственная тревожность» местоимения первого лица заменены на местоимения третьего лица), «собственная агрессия» (предложения взяты из опросника Басса-Перри), «чужая агрессия» (в предложениях из категории «собственная агрессия» местоимения первого лица заменены на местоимения третьего лица). Предложения появлялись на мониторе компьютера в случайном порядке с временным интервалом от 3 до 5 с. Перед испытуемыми ставилась задача определить наличие синтаксической ошибки в предложенных предложениях. О наличии в предложениях эмоциональной лексики перед началом обследования испытуемому не сообщалось.

ЭЭГ с расстановкой меток событий регистрировалась у всех испытуемых при выполнении лингвистических заданий. Для регистрации ЭЭГ использовался усилитель биопотенциалов фирмы Brain Products, Германия, с полосой пропускания от 0,1 до 100 Гц, частотой дискретизации 1000 Гц. У русских испытуемых запись осуществлялась при помощи 128 каналов, расположенных по схеме 10-5% с референтом Cz и заземляющим электродом AFz. У якутских испытуемых регистрация была сделана при помощи 64 каналов, расположенных по схеме 10-10%.

Обработка ЭЭГ-сигналов производилась при помощи программы EEGLab\_toolbox [<https://sccn.ucsd.edu/eeglab/index.php>]. В ходе предварительной обработки данных ЭЭГ фильтровалась в диапазоне от 1 до 40 Гц. Глазные и моторные артефакты удалялись при помощи анализа независимых компонент (ICA, [8]). Для анализа мозговой активности, связанной с выполнением заданий и для определения генетических эффектов, применялась оценка связанных с событием спектральных пертурбаций (ERSP, [8]).

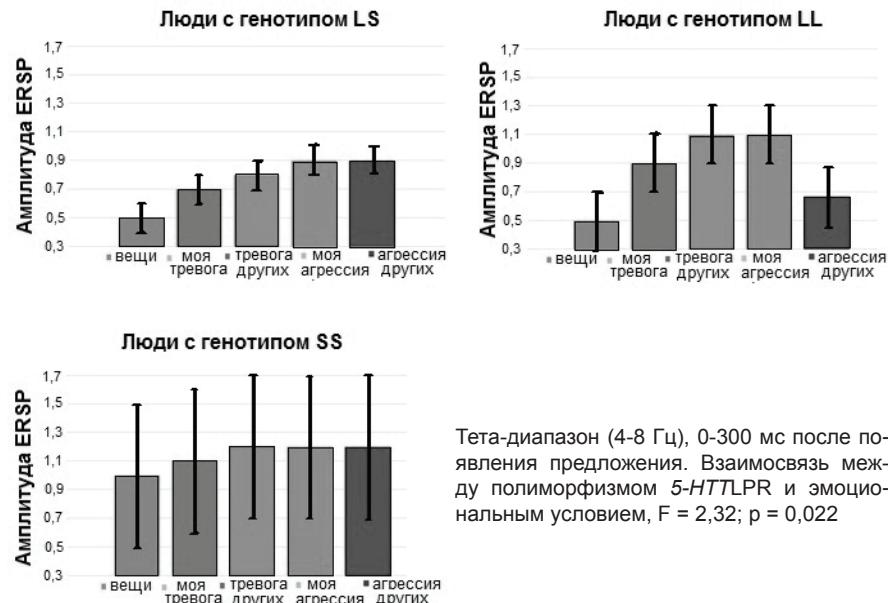
ERSP были вычислены для каждого испытуемого по каждому каналу ЭЭГ-записи. На основании наших предыдущих результатов [3, 17, 18] для выявления генетических эффектов нами был выбран частотный диапазон тета-ритма (4-8 Гц) на временном участке от 0 до 300 мс после появления предложения, поскольку именно этот показатель наиболее четко отражает степень эмоционального напряжения испытуемого в момент оценки стимула. Для оценки статистической значимости результатов использовался многомерный ANOVA с факторами «категория пред-

локации» (пять эмоционально различных категорий), «группа испытуемых» (якуты или русские), «саггитальность» (группы ЭЭГ-отведений, выстроенные по средней линии головы), «латеральность» (группы ЭЭГ-отведений, выстроенные слева направо) и «генотип» (три генотипа LL, LS или SS). При статистическом анализе делались поправки на множественное сравнение.

**Результаты и обсуждение.** Нами обнаружены достоверные различия в частотах встречаемости полиморфных аллелей гена серотонинового транспортера в группах русских и якутских испытуемых. Частота La-аллеля составила 51% в русской группе и 21% – в якутской, тогда как частота S-аллеля – 39% и 73% соответственно. Аллель Lg встречался с частотой 6% в обеих группах. Достоверность межгрупповых различий определена по методу  $\chi^2$ .

У всех испытуемых, вне зависимости от национальности и генотипа, амплитуда тета-ответа после появления неэмоциональных предложений про вещи была существенно снижена в сравнении с реакциями на другие категории предложений. Этот эффект был высоко достоверным ( $F=8,48$ ;  $p<0,0001$ ), что говорит о взаимосвязи тета-ответов с эмоциональным содержанием речи. Для показателя тета-синхронизации основной эффект фактора группы оказался достоверным ( $F=5,01$ ;  $p = 0,027$ ). Якуты показали большие значения синхронизации тета-ритма ( $1,7\pm0,2$ ) в сравнении с русскими ( $1,2\pm0,1$ ), что можно интерпретировать как большую склонность якутов к эмоциональному реагированию на тревожную и агрессивную лексику. Также было выявлено достоверное взаимодействие факторов «группа» на «категория предложения» ( $F=2,19$ ;  $p=0,013$ ). У якутов амплитуда реакции на предложения про свою и чужую агрессию не различалась (соответственно  $1,1\pm0,1$  и  $1,0\pm0,1$ ), тогда как у русских реакция на предложения про чужую агрессию ( $0,3\pm0,1$ ) была достоверно слабее, чем на предложения про собственную агрессию ( $0,5\pm0,1$ ).

Основной эффект генотипа оказался недостоверен для обеих групп испытуемых ( $p = 0,6$ ). Однако в обеих группах было выявлено достоверное взаимодействие факторов «категория предложения» на «генотип» ( $F = 2,32$ ;  $p = 0,022$ ) (рисунок). Люди с генотипом LL показали дифференцированный паттерн ЭЭГ-реакции на различные категории предложений. У таких людей ЭЭГ-реакции на все пять групп предложений различались между собой по амплитуде тета-отве-



Тета-диапазон (4-8 Гц), 0-300 мс после появления предложения. Взаимосвязь между полиморфизмом 5-HTTLPR и эмоциональным условием,  $F = 2,32$ ;  $p = 0,022$

«Структурные особенности гена SIRT1 как основа для выбора персонализированной лекарственной терапии депрессии».

## Литература

1. Aftanas L.I. Effects of alexithymia on the activity of the anterior and posterior areas of the cortex of the right hemisphere in positive and negative emotional activation / L.I. Aftanas, A.A. Varlamov // Neurosci Behav Physiol. – 2007. – №37(1). – P.67-73.
2. Aftanas L.I. Affective picture processing: event-related synchronization within individually defined human theta band is modulated by valence dimension / L.I. Aftanas, A.A. Varlamov, S.V. Pavlov [et al.] // Neurosci Lett. – 2001. – №303(2). – P. 115-118.
3. Anxiety and oscillatory responses to emotional facial expressions / G.G. Knyazev, A.V. Bocharov, E.A. Levin [et al.] // Brain Res. – 2008. – Vol. 1227. – P. 174-88.
4. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample / B.D. Greenberg, Q. Li, F.R. Lucas [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2000. – Vol. 96. – P. 202-216.
5. Association of anxiety level with polymorphic variants of serotonin transporter gene in Russians and Tuvinians / A.N. Savostyanov, V.S. Naumenko, N.A. Sinyakova [et al.] // Russian Journal of Genetics: Applied Research. – 2015. – № 5 (6). – P. 656–665.
6. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region / K.P. Lesch, D. Bengel, A. Heils [et al.] // Science. – 1996. – №274 (5292). – P.1527–1531.
7. Bocharov A.V. Depression and implicit emotion processing: An EEG study / A.V. Bocharov, G.G. Knyazev, A.N. Savostyanov // Neurophysiol Clin. – 2017. – № 47(3). – P. 225-230.
8. Delorme A. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis / A. Delorme, S. Makeig // J Neurosci Methods. – 2004. – № 134 (1). – P. 9-21.
9. Ebstein R.P. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires / R.P. Ebstein // Mol. Psychiatry. – 2006. – № 11 (5). – P. 427-445.

**Благодарность: Регистрация и обработка ЭЭГ выполнены при поддержке Российского научного фонда, грант № 17-18-01019, «Я и другие – предикторы и механизмы кооперативного и конкурентного поведения». Коллекция проб для генетического анализа проведена при поддержке Российского научного фонда, грант № 16-15-00128,**

«Регистрация и обработка ЭЭГ выполнены при поддержке Российского научного фонда, грант № 17-18-01019, «Я и другие – предикторы и механизмы кооперативного и конкурентного поведения». Коллекция проб для генетического анализа проведена при поддержке Российского научного фонда, грант № 16-15-00128,

10. Karg K. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation / K. Karg, M. Burmeister, K. Shedden, S. Sen // Arch. Gen. Psychiatry. – 2011. – Vol. 68. – P. 444–454.
11. Lesch K.P. Molecular biology, pharmacology, and genetics of the serotonin transporter: psychobiological and clinical implications / K.P. Lesch // Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS / Eds H.G. Baumgarten, M. Gothert. N.Y.: Springer. – 1997. – P. 671-705.
12. Narita S. Association between norepinephrine transporter gene polymorphism and alcohol dependence in Japanese / S. Narita, K. Nagahori, D. Nishizawa [et al.]// Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi. – 2014. – № 49 (6). – P. 330-339.
13. Popova N.K. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system / N.K. Popova // Bioessays. – 2006. – Vol.28. – P.495–503.
14. Schinka J.A. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety / J.A. Schinka, R.M. Busch, N. Robichaux-Keene // Mol. Psychiatry. – 2004. – №9 (2). – P. 197–202.
15. Sen S. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits / S. Sen, M. Burmeister, D. Ghosh // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. – 2004. – Vol. 127B. – № 1. – P. 85–89.
16. The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder / L.K. Durham, S.M. Webb, P.M. Milos [et al.]// Psychopharmacology. – 2004. – Vol. 174. – P. 525–529.
17. Tsai A.C. Recognizing syntactic errors in Chinese and English sentences: Brain electrical activity in Asperger's syndrome / A.C. Tsai, A.N. Savostyanov, A. Wu [et al.]// Research in Autism Spectrum Disorders. – 2013. – Vol.7. – P. 889-905.
18. Yang H.H. Face recognition in Asperger syndrome: a study on EEG spectral power changes / H.H. Yang, A.N. Savostyanov, A.C. Tsai, M. Liou // Neuroscience Letter. – 2011. – №492 (2). – P. 84-88.

Т.М. Сивцева, В.Л. Осаковский

## ГЕНЕТИКА ВИЛЮЙСКОГО ЭНЦЕФАЛО- МИЕЛИТА

УДК 616.831

Вилюйский энцефаломиелит (ВЭ) – это заболевание с неизвестной природой, в развитии которого генетические факторы играют значимую роль. Исследования HLA маркеров, других генов иммунитета и анализ результатов экзомного секвенирования выявили у больных ВЭ специфичные особенности генома, предрасполагающие к дисфункции иммунитета и функциональной недостаточности метаболического обмена по протеолитической и фосфотазной активности. В условиях воздействия экстремальных факторов окружающей среды эти особенности могут приводить к развитию дистрофических процессов в головном мозге с формированием особого типа энцефалопатии, лежащей в основе патогенеза ВЭ.

**Ключевые слова:** вилюйский энцефаломиелит, гены иммунитета, экзом, секвенирование ДНК.

Viliuisk encephalomyelitis (VE) is a neurodegenerative disease with unknown etiology in development of which genetic factors have significant role. Study of HLA markers and other genes of immunity and analysis of exom sequencing in VE patients revealed features of the Yakut genome, predisposing to immunity dysfunction and functional insufficiency of proteolitic and phosphatase activity. In extreme environmental conditions these features may lead to dystrophic process development in the brain and distinguish type of encephalopathy as basis of VE pathogenesis.

**Keywords:** Viliuisk encephalomyelitis, genes of immunity, human exom, DNA sequencing.

**Введение.** Заболевание вилюйский энцефаломиелит (ВЭ) является краевой патологией и неразрешенной проблемой здравоохранения Республики Саха (Якутия). Изучение этиологии и патогенеза заболевания ввиду сложной природы патологии остается предметом фундаментальной медицинской науки.

В настоящее время вилюйский энцефаломиелит рассматривается как заболевание первично-хронической формы, при котором пациент испытывает физическую слабость нервной системы вследствие постепенной деградации нейронных цепей и отмирания нейронов. Болезнь протекает в форме энцефалопатии со стабильным стационарным течением без выраженных признаков воспаления и слабо выраженными симптомами поражения двигательных и когнитивных функций. Однако у части больных чрезмерный физический стресс под воздействием внешних факторов

(переохлаждение, травмы, роды) может провоцировать острое воспаление головного мозга (энцефалит) с развитием локального иммунного ответа и развертыванием классической клинической картины острой или подострой формы ВЭ с возможным летальным исходом [4]. У больных, перенесших острое воспаление, развивается хронический процесс, типичный для ВЭ.

Природа первичного нейродегенеративного процесса ВЭ остается еще нераскрытым. В настоящее время рабочей гипотезой является нарушение функции контроля внутриклеточной аутофагии нейрона, индуцирующее атрофию ткани и спонгиоз головного мозга. Причиной могут быть нарушения молекулярных механизмов, контролирующих эту функцию. Изучение вклада генетического компонента в этиологию и патогенез заболевания является важным аспектом раскрытия молекулярной природы ВЭ. В последние годы к решению этого вопроса привлекаются современные методы молекулярной генетики.

1. Популяционно-генетические исследования ВЭ

Заболевание ВЭ известно эндемичностью (очаг заболевания огра-

ничивается бассейном р. Вилюй), спорадическим характером. Болеют представители народа саха, групповых случаев заболевания не наблюдается, зато прослеживаются родовые связи. Участие наследственности в развитии заболевания подтверждено популяционно-генетическими исследованиями на материале массового неврологического осмотра населения районов Вилюйского бассейна за 1969-1977 гг. в работах Л.Г. Гольдфарба, Н.И. Федоровой, М.П. Чумакова и др. [6]. Сегрегационный анализ (долевое соотношение больных среди сибсов) показал отсутствие моногенного типа аутосомно-рецессивного наследования, но не исключает наследования более одного гена, взаимное действие которых предрасполагает к заболеванию. Для анализа вклада генетического компонента и факторов внешней среды в патологию ВЭ была использована математическая модель Фальконера-Эдварса для расчета коэффициента наследуемости (Н). Коэффициент наследуемости фенотипа болезни для родственников 1-й степени родства составил 22,14% в Вилюйском улусе и 28,94% в других улусах Вилюйского бассейна [6]. Это

означает, что заболевание ВЭ среди якутского населения на 22-29% складывается за счет генетического компонента и на 71-78% – за счет действия внешних факторов среды. Факторы внешней среды вносят существенный вклад в развитие энцефалита у больных.

## 2. Исследование генов иммунитета

Генетические исследования ВЭ были начаты с генов иммунитета. В работе В.В. Фефеловой анализ ассоциации болезни ВЭ с маркерами HLA 1 класса с помощью серологических реакций показал небольшое статистически значимое повышение HLA-b15 варианта у больных ВЭ [7].

В дальнейшем было проведено генотипирование аллелей HLA 2 класса (-dp, -dq, -dr) по вариантам гена *DQA1* у больных ВЭ, которое выявило этническое различие по частоте аллеля 0301 ( $p<0,05$ ) между пациентами якутского и европейского происхождения. При этом частота *DQA1'0301* у больных ВЭ превышала значение контроля якутских пациентов [9]. Это дает основание говорить об участии генов иммунитета в развитии патогенеза заболевания ВЭ.

В последующем с целью поиска новых генов-кандидатов иммунитета, предрасполагающих к развитию ВЭ, были анализированы 7 воспалительных генов. Это гены рецепторов хемокинов *CCR2/CCR5*, интерферон гамма, интерлейкины 4, 6, 10 и стромальный фактор (CDF) и цитокин Rantes [8]. Были проанализированы 17 одноклоне-клоидных замен (SNP). Как показали результаты типирования SNPs, ни один из 17 SNPs 7 воспалительных генов не был с требуемой достоверностью ассоциирован с заболеванием ВЭ [8].

Отличия были выявлены при анализе дополнительных SNPs гена интерферона гамма. При этом показано, что из 8 SNPs гена интерферона гамма 4 оказались полиморфны для представителей якутского населения, т.е. они специфичны для якутского этноса. Из них в анализе теста больной – контроль была показана значительная ассоциация двух аллелей SNPs: rs2069718,  $p=0,003$ ; относительный риск равен 5,44 ( $OR>1$ ); rs2069727,  $p=0,003$ ; относительный риск 7,78 ( $OR>1$ ). При этом сильная положительная ассоциация выявлена в группе больных в возрасте 60-69 лет [1]. Это старшая возрастная группа больных хронической формой ВЭ. Эти результаты также отмечают особенность генетики иммунитета этноса, на фоне которого выявляются специфичные SNPs, ассоциирующие-

ся с заболеванием. В отличие от вариантов генов HLA-b15, *DQA1'0301*, локализованных в кодирующих участках гена – экзонах, мутации IFNg (SNP: rs2069718, rs2069727, rs2430561) локализованы в некодирующих областях генов – инtronах, в основном на 5'UTR участке гена, выполняющем важнейшую функцию контроля экспрессии гена.

С различием в уровне продукции IFNg, по-видимому, связан клинический полиморфизм болезни ВЭ. Как показано на вариантах гена IFNg SNP(+874) T/A (rs2430561), с вариантом аллеля A гена связывается низкая продукция цитокина IFNg, поэтому генотипы TA и AA гена можно рассматривать как факторы, смягчающие тяжесть течения болезни, способствующие развитию хронической формы и увеличению продолжительности жизни больного. Генотип TT пациента с энцефалопатией можно рассматривать как фактор предрасположенности к воспалительным процессам и потому больные носители этого генотипа более склонны к острому течению болезни [2].

Эти данные свидетельствуют, что патология ВЭ ассоциирована с особым генотипом иммунитета якутского генома и дает основание говорить об иммуногенетической природе заболевания ВЭ.

## 3. Экзомное секвенирование ДНК больных ВЭ

Для более детального исследования генома больного был проведен полный анализ экзомов генома больного ВЭ двумя группами исследователей [3, 5].

В первой работе был проведен анализ данных экзомного секвенирования 12 представителей якутского этноса, живущих в сельской местности Вилюйского района Якутии, не являвшихся близкими родственниками, 7 из которых (3 мужчин и 4 женщин) были больны ВЭ и 5 чел. (1 женщина и 4 мужчины) были здоровы. Средний возраст индивидов, включенных в анализ, составляет 47 лет (варьировался от 27 до 66 лет). Экзомное секвенирование было проведено в Пекинском институте геномики (BGI, Beijing Genomics Institute) с помощью системы Illumina HiSeq2000 [5].

В ходе обработки генетического материала анализа экзома генома больного ВЭ было идентифицировано 2507 аллельных вариантов, приводящих к несинонимичным заменам аминокислот, сдвигу рамки считываения или же появлению стоп-кодонов. Из них 437

вариантов были новыми, и, вероятно, могут быть специфичными для генома якутского этноса. В результате предпринятых селекций информационного материала для доминантной модели были отобраны 11 вариантов. В teste на предсказание патогенности этих вариантов с помощью ряда компьютерных программ было показано, что 4 из них предсказываются как патогенные по более двум алгоритмам. Это варианты в генах: *TMPPRSS11E*, *SCUBE2*, *PPP1R36* и *PSMB6*.

*SCUBE* – ген сигнального пептида *CUB*, *TMPPRSS11E* – трансмембранный сериновой протеазы, *PPP1R36* – регуляторной белковой субъединицы (36) серин/треониновой фосфопротеинфосфатазы PP1. Белок субъединицы взаимодействует с фосфатазой PP1. Биологическая функция – негативная регуляция фосфатазной активности (ингибитор фермента). *PSMB6* – представитель семейства протеосомы В типа, тип субъединицы В6. Имеет эндопептидазную активность треонинового типа. Многосубъединичный протеолитический комплекс является ферментом нелизосомной деградации белков в цитоплазме и ядре клетки. Участвует во многих клеточных процессах (метаболизм, апоптоз, иммунитет, болезни).

Варианты последних двух генов новые и не присутствуют в dbSNP (в базе данных SNP NCBI), он характерен для представителей якутской популяции. Продукт гена *PSMB6* известен участием в презентации антигенов через МНС1. Исходя из этого для первичного анализа ассоциации с ВЭ нами были выбраны гены *PPP1R36* (NM\_172365:c.G1096A:p.G366R) и *PSMB6* (NM\_002798:c.A541C:p.M181L).

Расчеты показывают, что эти варианты специфичны для якутской популяции, но результаты по генотипированию SNP генов *PPP1R36* и *PSMB6* в ранее созданной нами коллекции ДНК не показали достоверной ассоциации с заболеванием ВЭ, что, возможно, связано с недостаточной выборкой коллекции.

Второе исследование было проведено на базе National Institutes of Health Intramural Sequencing Center, Bethesda, Maryland, USA (4 больных) и Cornell University Sequencing Center, New York, USA с использованием Illumina platform. В рамках данного проекта экзомное секвенирование проведено на ДНК 2 больных с подострым ВЭ и 7 больных с достоверным диагнозом хронического ВЭ [3].

Анализ полученных данных на основании рецессивной модели не выявил

редких гомозиготных вариантов, что исключает возможность рецессивного наследования ВЭ у исследованных больных. Следующая попытка анализа результатов экзомного секвенирования была сделана с применением доминантной модели. Но и на этот раз не удалось выявить редкие (менее 5% в популяции) гетерозиготные варианты, которые бы присутствовали у каждого из 9 исследованных больных. С применением смягченных параметров выявляются два перспективных варианта в генах AURKC и HLA-DRB1, которые присутствовали у всех 9 больных ВЭ. Однако популяционная частота вариантов в генах AURKC и HLA-DRB1 оказалась чрезвычайно высокой – около 25% (ncbi.nlm.nih.gov), что характеризует их как часто встречающиеся полиморфизмы, вероятно, не имеющие отношения к ВЭ. Еще один вариант в регуляторной части гена NMI был найден у 8 больных ВЭ из 9 исследованных, однако популяционная частота и в этом случае составляет от 5 до 24% в разных популяциях. У 7 из 9 исследованных больных найдены варианты в кодирующих частях двух других интересных генов ADAMTS14 с популяционной частотой 0 до 0,5% и SOX30 с популяционной частотой 2,1%, который в азиатских популяциях до 9-12%. Наиболее перспективен в отношении патогенеза ВЭ гетерозиготный вариант гена ADAMTS14. Особенno участие его продукта (фермент металлопротеиназа) в микрососудистой патологии.

**Заключение.** Таким образом, результаты генетических исследований, проведенных как на уровне отдельных генов, так и уровне полного экзомного анализа, отмечают специфичные особенности генома якутского этноса, которые могут приводить к дисфункции иммунитета и функциональной недостаточности метаболического обмена по протеолитической и фосфотазной активности. Выявленные варианты не проявляют статистически значимую ассоциацию с заболеванием ВЭ, возможно, в связи с недостаточной выборкой больных, а также клинической

гетерогенностью заболевания. Тем не менее, эти факторы могут участвовать в индукции внутриклеточной аутофагии нейронов и атрофии тканей мозга. В условиях воздействия экстремальных факторов окружающей среды эти особенности могут приводить к развитию дистрофических процессов в головном мозге с формированием особого типа энцефалопатии, лежащей в основе патологии ВЭ.

## Литература

1. Генетическая ассоциация между интерфероном гамма и вилюйским энцефаломиелитом / М. Робертс, С. Шреста, Э. Трулав [и др.] // Проблема вилюйского энцефаломиелита и дегенеративных заболеваний мозга в Якутии: тез. докл. IV Междунар. научно-практ. конф. – Якутск: Издательско-полиграфический комплекс СВФУ, 2011. – С. 40-41.
2. Genetic association between interferon gamma and Viliuisk encephalomyelitis / M.L. Roberts, S. Shrestha, A.L. Truelove[et al.] // On problem of the Viliuisk encephalomyelitis and degenerative brain diseases in Yakutia: abstracts book IV International Scientific Conference. – Yakutsk: Publishing house of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, 2011. – P. 41-42.
3. Генотипирование гена IFNg SNP (+874) у населения в очагах вилюйского энцефаломиелита: роль гена в воспалительном процессе / В.Л. Осаковский, М.Л. Филипенко, Т.М. Сивцева, А.И. Акимова // Актуальные вопросы клинической неврологии: Сб. мат-лов межрегион. научно-практ. конф. с международным участием, посвящ. 70-летию неврологической службы в Республике Саха (Якутия) и 90-летию иностранного члена АН РС (Я), лауреата Нобелевской премии К.Д. Гайдушека / под ред Т.Я. Николаевой, Э.Э. Конниковой – Киров: МЦНИП, 2013. – С. 90– 94.
4. Genotyping of IFNg SNP (+874) gene in population of region with high incidence of Viliuisk encephalomyelitis: the role of gene in inflammatory process] / V.L. Osakovskiy, M.L. Filipenko, T.M. Sivtseva, A.I. Akimova // Actual questions of clinical neurology: abstracts of regional scientific conference] / Editors T.Ya. Nikolaeva, E.E. Konnikova. – Kirov: MCNIP, 2013. – P.90– 94.
5. Пойск генетических факторов предрасположенности к вилюйскому энцефаломиелиту / А.С. Злобин, С.Ж. Шарапов, В. Гурьев [и др.] // Проблемы вилюйского энцефаломиелита и других нейродегенеративных заболеваний: современные вопросы этиологии и патогенеза: тез. докл. V Междунар. научно-практ. конф. Якутск, 23-24 июня 2016 г. – Якутск: Алаас, 2016. – С.12-13.
6. The search for genetic factors of predisposition to the Viliuisk encephalomyelitis / A. S. Zlobin, S. Zh. Sharapov, V. Gur'ev [et al.] // Viliuisk encephalomyelitis and other neurodegenerative diseases: modern issues etiology and pathogenesis: abstracts book V International Scientific Conference. – Yakutsk: Alaas, 2016. – P. 13-14.
7. Соотношение наследственности и средовых факторов в этиологии вилюйского энцефаломиелита. Сообщ. 2. Популяционно-генетические исследования в районах распространения вилюйского энцефаломиелита / Л.Г. Гольдфарб, В.А. Спицын, Н.И. Федорова [и др.] // Генетика. – 1979. – №8. – С. 1513-1521.
8. Correlation of hereditary and environmental factors in etiology of Viliuisk encephalomyelitis. Report 2. Population genetic study in regions spreading Viliuisk encephalomyelitis / L.G. Goldfarb, V.A. Spitsyn, N.I. Fedorova [et al.] // Genetics [Genetics]. – 1979. – №8. – P. 1513-1521.
9. Фефелова В.В. Изучение распределения генетических маркеров системы HLA в связи с проблемой вилюйского энцефалита / В.В. Фефелова, Т.Я. Николаева, В.А. Владимирцев // Вилюйский энцефаломиелит = Viliuisk encephalomyelitis: Матер. I междунар. науч.-практ. конф. / Под. ред. Д.К. Гайдушека, В.П. Алексеева; Ин-т здоровья Акад. наук РС(Я) и др. – Якутск, 1996. – С. 122-123.
10. Fefelova V.V. Study of distribution of HLA genetic markers in connection with problem of Viliuisk encephalitis / V.V. Fefelova, T.Ya. Nikolaeva, V.A. Vladimirtsev // Viliuisk encephalomyelitis: Abstracts of I International Scientific Conference / Editors: D.C. Gajdusek, V.P. Alexeev; Institute of health, Academy of science of Republic Sakha (Yakutia) – Yakutsk, 1996. – P. 122-123.
11. Evaluating the association and transmission of eight inflammatory genes with Viliuisk encephalomyelitis susceptibility / T.K. Oleksyk, L.G. Goldfarb, T.M. Sivtseva [et.al.] // Eur J Immunogenet. – 2004. – №31. – P. 121–128.
12. High frequency of HLA DQA1\*01301 in Yakut: no correlation with IDDM incidence / I.V. Mersiynova, V.L. Osakovskiy, Y.A. Knyasev [et al.] // Diabetologia. – 1995. – Vol. 38, 6. – P. 749-750.



О.Г. Сидорова, С.К. Кононова, Ф.А. Платонов, Н.А. Барашков,  
С.А. Федорова, Э.К. Хуснутдинова, В.Л. Ижевская

## АНАЛИЗ ПОВТОРНЫХ СЛУЧАЕВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ДНК-ТЕСТИРОВАНИЯ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИИ I ТИПА В ЯКУТИИ

УДК 616-056.7

В статье представлен анализ повторных случаев обращения семей, отягощенных спиноцеребеллярной атаксией I типа, распространенного быстропрогрессирующего нейродегенеративного наследственного заболевания, представляющего собой определенную медицинскую и социальную проблему в Республике Саха (Якутия), за 10 лет. Анализ эпизодов повторного обращения на пренатальное ДНК-тестирование позволит определить грамотную тактику медицинской помощи отягощенным семьям, находящимся в группе риска.

**Ключевые слова:** наследственные заболевания, спиноцеребеллярная атаксия I, пренатальная диагностика, ДНК-пренатальное тестирование.

The article presents an analysis of repeated cases of treatment in the family burdened with spinocerebellar ataxia type I, a widespread rapidly progressive neurodegenerative hereditary disease, representing a specific medical and social problem in the Republic of Sakha (Yakutia), over 10 years. The analysis of the episodes of repeated treatment for prenatal DNA testing will allow to determine the competent tactics of medical care for burdened families who are at risk.

**Keywords:** hereditary diseases, spinocerebellar ataxia type I, prenatal diagnosis, DNA-prenatal testing.

**Введение.** Спиноцеребеллярная атаксия I типа (СЦА I) – распространенное в Якутии, наследственное, нейродегенеративное заболевание, с динамической мутацией, характеризующееся преобладанием мозжечковых симптомов, повышением сухожильных рефлексов, наличием более выраженных пирамидных симптомов, нередко с поражением зрительного и глазодвигательного нервов, изменением речи [1, 2].

Уровень распространенности СЦА I в Якутии за последние 21 год удвоился, достигнув 46 случаев на 100000 сельских жителей. Возраст начала заболевания тесно коррелирует с количеством триплетных повторов CAG в мутантном гене [9, 11]. Кроме того, было показано, что большинство пациентов с низким уровнем (39–55) повторных чисел выживали до конца репродуктивного возраста [10].

Наследование динамических мутаций в популяции характеризуется различной степенью пенетрантности, феноменом антиципации и клиническим полиморфизмом [1, 2,5]. Первичная

медицинско-генетическая консультация, пресимптоматическое и пренатальное тестирование семей с СЦА I сопряжены с рядом биоэтических проблем [4].

При отсутствии радикальных методов лечения СЦА I остается одной из трудно решаемых проблем генетической службы региона. Данная ситуация на протяжении многих лет ставит вопрос о возможностях и перспективе первичной профилактики СЦА I в республике [3, 4]. Повторные случаи обращения за пренатальным консультированием являются показателем действенности методов первичной профилактики. Анализ повторных случаев обращения более полно раскроет проблемы и скрытые возможности эффективного пренатального консультирования семей с СЦА I и поможет наметить дальнейшее направление в исследовании.

**Материалы и методы исследования.** По данным регистра наследственных и врожденных заболеваний Медико-генетического центра РБ№1-Национального центра медицины МЗ РС(Я), на диспансерном учете в группе наследственных заболеваний с АД типом наследования состояло 1197 больных, из которых 252 чел. со спиноцеребеллярной атаксией 1-го типа [6].

Нами был проведен анализ случаев повторного обращения семей, отягощенных СЦА I, за пренатальным медико-генетическим консультированием. В данное исследование включались женщины старше 18 лет из отягощенных СЦА I семей. При проведении исследования применялись: клинико-генеалогический анализ, пренатальное медико-генетическое консуль-

тирование, интервью-беседа, метод добровольного информированного согласия, ультразвуковое исследование плода, инвазивная пренатальная диагностика трансабдоминальным доступом под контролем УЗИ и методы ДНК-диагностики (выделение ДНК, ПЦР, электрофорез, детекция мутантных аллелей).

**Результаты и обсуждение.** Инвазивная дородовая диагностика заболеваний с динамическими мутациями впервые была проведена в отделе Пренатальной диагностики в МГК РБ№1-НЦМ в 2002 г.

В следующие 10 лет исследований отягощенных семей с СЦА I было зафиксировано 80 обращений на пренатальное медико-генетическое консультирование. За данный период за повторным пренатальным консультированием обратились 11 беременных женщин в возрасте от 23 до 32 лет: из Усть-Алданского улуса – представители 4 семей, из Мегино-Кангаласского – 2 семьи, из Амгинского, Абыйского, Намского, Чурапчинского и Хангаласского улусов – по одной семье (рис. 1).

Семь беременных женщин из обратившихся являлись пресимптоматическими носителями гена СЦА I, 5 из них унаследовали заболевание от отца, 2 – от матери, 4 беременные женщины обратились за повторной консультацией, будучи замужем за носителями мутантного гена.

Из семи женщин-носителей мутантного гена шестеро были представительницами семей, обследованных ранее, в период работы международных экспедиций 1992–1995 гг. [7,8].

В анализе повторных обраще-

ния ЦНЦ комплексных медицинских проблем: **СИДОРОВА Оксана Гаврильевна** – н.с., okssi66@mail.ru, **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., с.н.с. **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., с.н.с., зав. НИЛ Ин-та естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова; **ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич** – д.б.н., директор НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., врио директора Ин-та БиГ УНЦ РАН; **ИЖЕВСКАЯ Вера Леонидовна** – д.м.н., проф., зам. директора Медико-генетического науч. центра (г. Москва).



Рис. 1. Повторное обращение на пренатальное консультирование по улусам

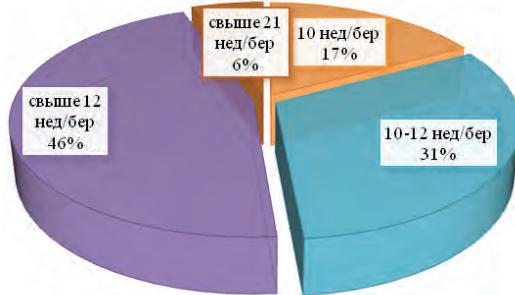


Рис. 2. Сроки беременности при первичном обращении на пренатальное консультирование

ний немаловажное значение, на наш взгляд, имеет временной период, прошедший с момента пресимптоматического ДНК-тестирования и первого обращения на пренатальное консультирование. По нашим наблюдениям, в среднем с момента пресимптоматического ДНК-тестирования до первого пренатального медико-генетического консультирования проходит от 1 до 3 лет. Например, ретроспективный анализ обращений показал, что две женщины из отягощенных семей обратились в периконцепционный период (до наступления беременности).

Анализ обращения семей, где носителями являлись мужья, показал, что двое из четырех мужчин прошли пресимптоматическое ДНК-тестирование непосредственно перед пренатальной консультацией. Но эти семьи также были ранее обследованы и информированы о характере и особенностях СЦА I. В семье П., где болезнь передалась от отца и двое сыновей являются носителями патологического гена, на первой же консультации было озвучено желание семьи о рождении только здорового потомства. И в результате пренатальной диагностики в этой семье родились двое детей, не ставших носителями патологического гена.

Таким образом, общее количество обращений составило на 11 женщин 33 случая беременности. Распределение первичных обращений по срокам

беременности выглядит следующим образом: в сроке до 10 нед. беременности – 6 случаев, с 10 до 12 нед. – 11, с 12 нед. и выше – 16, из них срок свыше 21 нед. составил всего 2 случая (рис. 2). Столь сравнительно небольшое количество обращений в поздний срок беременности говорит о предварительной подготовленности и осознанном выборе срока обращения за пренатальной помощью при данном заболевании.

Из 33 случаев в 8 наблюдалась не развивающаяся беременность (до 9 нед. в момент обращения).

Всего из 33 обращений пренатальное ДНК-тестирование проведено в 25 случаях: до 12 нед. беременности включительно – 19, свыше 12 нед. – 6, в числе которых 1 случай проведения инвазивной диагностики в сроке 25 нед. беременности (рис. 3).

По итогам пренатального тестирования с ДНК-отрицательным результатом на пролонгирование беременности направлено 11 беременных, в двух случаях с ДНК-положительным тестом решение о продолжении беременности приняла семья. В 12 эпизодах с ДНК-положительным тестом семьями принято решение о прекращении беременности, причем только в трех случаях в сроке от 20 до 25 нед. гестации.

У 4 семей наблюдалось по 4 обращения на пренатальное ДНК-тестирование, три семьи из них были

описаны и зарегистрированы в материалах первых международных экспедиций по изучению вилюйского энцефалита и СЦА I в 1992-1995 гг. когда пробанды нашего исследования были в возрасте 10-14 лет [7,8].

Можно предположить, что международные экспедиционные исследования СЦА1 каким-то образом изменили представления о заболевании у родителей пробандов, что

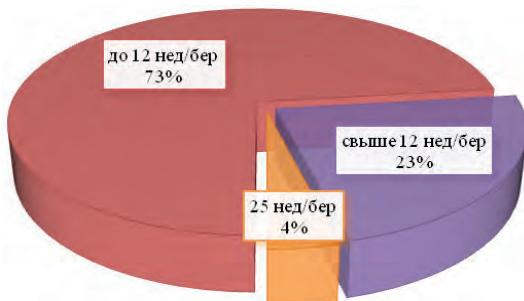


Рис. 3. Сроки беременности при пренатальном ДНК-тестировании

впоследствии сказалось на активном и целенаправленном репродуктивном поведении их потомков, так как с раннего детства сложилось мнение о возможности открытого обсуждения и активного вмешательства в процесс наследования СЦА I. В одной из таких семей, имеющих двух разнополых детей, невест-

ка обратилась за медико-генетической помощью и прошла пренатальное тестирование 4 раза, и впоследствии сестра ее мужа (золовка), также носитель мутантного гена, решилась на пренатальное ДНК-тестирование.

#### Выводы.

1. Заблаговременная информированность семьи в общем и молодых представителей отягощенных семей в частности способствует раннему обращению за периконцепционным и пренатальным консультированием.

2. Проведение пресимптоматического ДНК-тестирования за 1-3 года до наступления беременности у женщин из отягощенных семей способствует активному обращению за пренатальным консультированием.

3. Повторные случаи обращения отягощенных семей за пренатальным медико-генетическим консультированием – это показатель доверия к пренатальной диагностике как способу достижения цели рождения здорового потомства, а также эффективности пренатального генетического консультирования в целом.

#### Литература

1. Алексеев В.П. История становления и развития эпидемиологии и патологии вилюйского энцефаломиелита / В.П. Алексеев, В.Л. Осаковский // Материалы первой международной науч. прак. конф. – Якутск. – 1996. – С. 30-38.

Alekseev V.P. History of the formation and development of epidemiology and pathology of Viluisk encephalomyelitis / V.P. Alekseev, V.L. Osakovskii // Proceedings of the 1st international scientific conference. – Yakutsk. – 1996. – P. 30-38.

2. Зубри Г.Л. Наследственная мозжечковая атаксия в Якутии / Г.Л. Зубри, Л.Г. Гольдфарб, А.П. Савинов, М.Н. Коротов // Первая всесоюз. Конф. по медицинской генетике: тезисы. – М.: АМН СССР. – 1975. – С. 60-62.

Zubri G.L. Hereditary cerebellar ataxia in Yakutia / G.L. Zubri, L.G. Gol'dfarb, A.P. Savinov, M.N. Korotov // The 1st All-Union Conference on Medical Genetics: theses. – M.: AMS of the USSR. – 1975. – P. 60-62.

3. Кононова С. К. К вопросам профилак-

тики спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа в Якутии / С. К. Кононова, С. А. Федорова // Якутский медицинский журнал. – 2003. – №1. – С. 13-15.

Кононова С.К. To the question of prophylaxis of Spinocerebellar Ataxia type 1 in Yakutia / S.K. Kononova, S.A. Fedorova // Yakut Medical Journal. – 2003. – №1. – Р. 13-15.

4. Кононова С. К. Биоэтические проблемы пресимптоматической ДНК диагностики спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа в практике Медико-генетической консультации Якутии / С. К. Кононова, О. Г. Сидорова, Э. К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4, №12. – С. 583-587.

Kononova S.K. Bioethical problems of presymptomatic DNA of diagnostics of spinocerebellar ataxia type 1 in the practice of the Medical Genetic Consultation of Yakutia / S.K. Kononova, O.G. Sidorova, E.K. Khusnutdinova // Medical Genetics. – V.4. – 2005. – № 12. – Р. 583-587.

5. Платонов Ф. А. Эпидемиологическое со-

стояние НМА в Якутии / Ф. А. Платонов // Материалы первой науч. практической конф. – Якутск, 1996. – С. 149-151.

Platonov F.A. Epidemiological state of Hereditary Spinocerebellar Ataxia in Yakutia / F.A. Platonov // Materials of the 1st international scientific conference. – Yakutsk, 1996. – Р. 149-151.

6. Сухомясова А.Л. Разнообразие наследственной патологии в Республике Саха (Якутия) по данным Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии / А.Л. Сухомясова // Генетическое исследование населения Якутии / под ред. Пузырева. В.П., Томского М.И.– Якутск, 2014. С.78-84.

Sukhomyssova A.L. Diversity of hereditary pathology in the Republic of Sakha (Yakutia) according to the national genetic register of hereditary and congenital pathology / A.L. Sukhomyssova // Genetic study of the population of Yakutia Ed. Puzyrev V.P., Tomsky M.I. – Yakutsk, 2014. – P.78-84.

7. Unstable Triplet Repeat and Phenotypic Variability of Spinocerebellar Ataxia Type1 / L.G. Goldfarb, O. Vasconcelos, F.A. Platonov [et al.] // Ann Neurol. – 1996; №39. – P.500-506.

8. Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxia (SCA) in a Siberian Founder population: Assignment to the SCA 1 Locus // Experimental Neurology. – 126, 1994. – Р. 130-312.

9. Effect of trinucleotide repeat length and parental sex on phenotypic variation in spinocerebellar ataxia 1/ Jodice C., Malaspina P. [et al.] // Am J Hum Genet. 1994; 54: – Р. 959-965.

10. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1/ F.A. Platonov, K. Tyryshkin [et al.] // Neurogenetics. 2016 July; 17(3) – P.179-185.

11. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia type 1: evidence for familiar effects on the age at onset/ Ranum L.P., Chung M.Y. [et al.] // Am J Hum Genet. 1994; 55 – P.244–252.

## С.А. Федорова

# ПРОИСХОЖДЕНИЕ ЯКУТОВ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕКОНСТРУКЦИИ В СРАВНЕНИИ С ГИПОТЕЗАМИ ИСТОРИКОВ

УДК 575

В обзоре представлены результаты исследований генетической истории якутов, проведенных учеными ЯНЦ комплексных медицинских проблем и Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (Якутск, Россия) в сотрудничестве с коллегами из Института биохимии и генетики УНЦ РАН (Уфа, Россия) и Эстонского Биоцентра (Тарту, Эстония) за период 2002-2016 гг. в сравнении с реконструкциями других групп генетиков и с гипотезами историков и археологов об этногенезе народа саха.

**Ключевые слова:** якуты, гены, этногенез, митохондриальная ДНК, Y-хромосома.

This review presents the results of studies of the genetic history of the Yakut (Sakha) people conducted by researchers of the Yakut Scientific Centre of Complex Medical Problems and M. K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia) in collaboration with the researchers of the Estonian Biocentre (Tartu, Estonia) and the Institute of Biochemistry and Genetics (Ufa Scientific Centre of RAS, Ufa, Russia), over the period 2002-2016. The obtained results are compared and contrasted with the reconstructions proposed by other groups of geneticists and with historical and archaeological hypotheses on the ethnogenesis of the Yakut (Sakha) people.

**Keywords:** Yakut (Sakha) people, genes, ethnogenesis, mitochondrial DNA, Y-chromosome.

**Введение.** Общепринято считать, что формирование якутского этноса на территории Якутии происходило путем постепенного смешения тюркоязычных скотоводческих племен, переселившихся с юга на среднюю Лену, с местными племенами в течение длительного периода времени. В советское время были проведены археологические изыскания на территории Прибайкалья и Якутии с целью изучения древних этапов истории якутов. Большинство современных исследователей связывают с якутами курумчинскую культуру циркумбайкальского региона (VI-X вв.) [2,3,8,14]. Непосредственными предками якутов традиционно считают племена прибайкальских курыкан, которые представляли собой, по-видимому, союз

трех тюркских племен, так как в древних источниках их называют «юч курыкан» – «три курыканы» [8]. Курыкан как отдельная народность возникли в результате ассимиляции аборигенного населения и некоторых монголоязычных групп с тюркоязычными телескими племенами, переселившимися в Прибайкалье в V–VI вв. [3].

По вопросу о времени миграции предков якутов на север во мнениях историков и археологов имеются значительные расхождения. Выдающийся этнограф Г.В. Ксенофонтов считал, что якуты представляют собой народ смешанного происхождения, включивший в себя три волны тюркоязычных переселенцев. По его мнению, первое заселение якутами бассейна р. Вилюй началось в конце I в. н.э., вторая волна якутов переселилась на среднюю Лену и Вилуй из Прибайкалья в VI–VII вв. н.э., наконец, последний этап переселения якутов произошел в XI–XII вв. в связи с усилением монгольских

племен и полным вытеснением предков якутов с первоначального места проживания [6]. А.П. Окладников предполагал два «решающих этапа» в расселении предков якутов на север. Первый, по его мнению, начавшийся в раннем железном веке, заканчивается к X–XI вв., второй этап относится к XV–XVI вв. [8]. По мнению археолога И.В. Константинова, переселение предков якутов с Прибайкалья произошло в XV в. в виде компактной группы, представлявшей вполне сложившуюся этническую общность [5]. Более поздние исследователи считают, что массовое переселение предков якутов на север произошло в начале II тыс. н.э. и характеризуется появлением в XIII в. культуры «малых домов» в Якутии, которая позднее сменилась кулунатхской скотоводческой культурой [2]. С другой стороны, археологические находки (специфические наконечники стрел, детали лука, панцирные пластины, культовые амулеты-подвески,

**ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб. Института естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, sardaanafedorova@mail.ru.

кости быка) и появление на писаницах Лены рунических надписей свидетельствуют о проникновении в Якутию вначале хунно-сянбийских (в III – первой половине IV вв. н.э.), а позднее с V–VI вв. тюрко-монгольских групп [1].

Соотношение различных по происхождению элементов в генофонде якутов, их состав и процесс формирования традиционной культуры до сих пор остаются не изученными в достаточной степени. Относительно этнической принадлежности местных племен, которые внесли свой вклад в формирование якутского этноса, у историков существует две точки зрения. Большинство исследователей считает, что это были тунгусские племена [2,6,8], хотя против этого мнения свидетельствует малочисленность тунгусских слов в якутском языке (всего около 4%). По данным антропонимики, из 1083 якутских языческих имен 47% – тюркские, 37 – монгольские, 6 – тюрко-монгольские, 10% – эвенкийские [9]. Таким образом, данные лингвистов указывают на слабое взаимодействие якутского и тунгусского языков.

По мнению проф. А.Н. Алексеева, активное расселение тунгусов по Северной Азии, и Якутии в том числе, началось только в конце I-начале II тыс. н.э., и в становление генофонда якутского народа значительный вклад был внесен древним нетунгусским населением Якутии, вероятнее всего праокагирами, прасамодийцами или же другими древними племенами, этнонимы которых не сохранились [1]. Пришедшие на территорию Якутии тунгусы и якуты, согласно преданиям, встретились с местными племенами – «сортолами», «дирикинэями», «хара сагылами». В преданиях говорится о различных народах, будто бы проживавших на территории Якутии, в том числе о туматах и даже кыргызах [12], что свидетельствует о достаточном разнообразии местного и мигрировавшего населения той эпохи. А.Н. Алексеев считает, что отуреченные в результате миграции небольших групп южных скотоводов местные племена, проживавшие на территории средней Лены с древних времен, составили значительный пласт протоякутов: «размножались не новоселы, росло число людей, владевших их речью... такая тюркизация прошла по всей Евразии, поэтому тюркоязычные народы ныне столь многочисленны...» [1].

Начиная с 90-х гг. XX в. помимо общепринятых этнографических, археологических и лингвистических подходов для решения вопросов проис-

хождения отдельных этносов стали широко применяться методы молекулярной генетики. В науке возникло новое направление – генетическая археология, которое позволяет моделировать события прошлого на основании изучения генома человека в современных популяциях. Интенсивные исследования генетической структуры якутской популяции и генетических взаимоотношений якутов с другими народами Сибири были предприняты в 2000-е гг. параллельно тремя группами исследователей – учеными НИИ медицинской генетики СО РАМН (Томск, Россия) [11,15], исследователями Института эволюционной антропологии Общества Макса Планка (Лейпциг, Германия) и Института здоровья АН РС(Я) (Якутск, Россия) [13,24,27] и учеными ЯНЦ КМП и СВФУ им. М.К. Аммосова (Якутск) в сотрудничестве с коллегами из Института биохимии и генетики УНЦ РАН (Уфа, Россия) и Эстонского Биоцентра (Тарту, Эстония) [4,16-23,29]. Эти исследования были проведены главным образом с использованием двух взаимодополняющих генетических систем – Y-хромосомы и mtДНК, позволяющих описывать особенности мужского и женского генофонда, и панелей аутосомных маркеров. В последние годы с развитием новых молекулярно-генетических технологий стало возможным также применение полигеномного анализа.

В данном обзоре приведены результаты наших исследований генетической истории якутов в сравнении с реконструкциями других групп генетиков и с представлениями об этногенезе народа саха, предложенными ранее историками и археологами.

#### Происхождение якутов в свете данных генетической археологии

На основе анализа линий центральных, вилюйских и северных якутов из 16 улусов РС(Я) (n=215) было показано, что подавляющее большинство мужчин-саха (более 80%) являются потомками одного мужчины-основателя с линией Y-хромосомы, относящейся к гаплогруппе N3 [16-18, 20,23]. Полученные нами данные находятся в соответствии с результатами исследований других групп генетиков по анализу линий якутов Усть-Алданского улуса (n=109) [11,15] и 8 центральных, вилюйских и северных районов РС(Я) (n=178) [27]. Также было установлено, что крайне низкая степень разнообразия мужских линий у якутов компенсируется высоким разнообразием линий женского генофонда [16,19,20,23], что подтвердилось позднее в исследова-

ниях других авторов [13,24,27].

На филогенетическом древе Y-хромосомы N3-линии якутов объединяются в одну специфическую ветвь [21]. Структура этой ветви в работах предшественников рассматривалась как «звездообразная», то есть имеющая один предковый гаплотип [11,15,27]. Время генерации специфических N3-линий в якутской популяции, согласно Харькову и соавт. [15], –  $4,45 \pm 1,96$  тыс. лет, по B. Pakendorf [27], –  $880 \pm 440$  лет. В отличие от других авторов, «якутская» ветвь рассматривается нами в структуре N3-сети соседних народов Южной и Западной Сибири, Чукотки и Камчатки как содержащая два близких по структуре доминантных гаплотипа (рис.1) и, соответственно, подвергшаяся двум последовательным по времени экспансиям [23]. По нашим оценкам, отделение специфичной для якутов N3-ветви Y-хромосомы и первая экспансия начались в IV-V вв. н.э. [23]. Вслед за отделением «якутской» ветви ~1600-1700 лет назад, последовала вторичная экспансия ~900 лет назад. Первая дата соответствует времени расхождения якутского языка с древними тюркскими языками, по Г.Г. Левину [7], вторая совпадает с предполагаемым временем миграции последней, наиболее обширной волны тюркоязычных предков якутов в бассейн средней Лены. Время вторичной экспансии N3-линий по нашей оценке соответствует значениям, предложенным B. Pakendorf. Мы предполагаем, что тюркоязычные предки якутов могли перекочевывать на север задолго до создания империи Чингис-хана. Косвенным подтверждением этому может служить тот факт, что у якутов не обнаружена так называемая C3-линия чингизидов, распространенная на территориях, находившихся под властью великого хана [23]. При этом, если в предковом племени в IV-V вв., очевидно, доминировали мужчины одного рода, то в популяции якутов, экспансия которой началась ~ 900 лет назад, должны были существовать носители обоих доминантных гаплотипов.

В каком регионе возникла N3-ветвь якутов? Максимальная частота «якутской» N3-ветви характерна только для Якутии: от 70 до 90% в различных этногеографических группах якутов, у долган (50%), эвенков (47%) и эвенов (29%) [16,23,26]. В филогенетических исследованиях было установлено, что «якутская» ветвь не является производной от N3-линий соседних народов – монголов, бурятов, чукчей, эскимосов,

коряков, нанайцев, японцев и китайцев хань [22,26], таким образом, происхождение этой ветви, по-видимому, не связано с территориями, прилегающими к Байкалу с востока и юга (Бурятия, Монголия, бассейн р. Амур, Китай), и с территорией древней Берингии (Чукотка и Камчатка). N3-линии якутов также отличны от N3-линий народов Волго-Уральского региона и Скандинавии. Более вероятным нам представляется возникновение более древнего доминантного «якутского» гаплотипа (гаплотип 1 на рис.1) в Южной Сибири в регионах к западу от Байкала, так как его близкие филогенетические производные присутствуют у тувинцев, тофаларов и сойотов. Второй доминантный гаплотип (гаплотип 2 на рис.1) и его производные обнаружены только в популяциях Якутии, соответственно, его размножение и вторичная экспансия произошли на территории Якутии.

Исследователями Института медицинской генетики (г.Томск) была ранее высказана гипотеза автохтонного происхождения N3-линий якутов. Проф. В.А. Степанов предположил, что мужской генофонд якутов сложился на базе локального эвенкийского компонента, а тюркский язык был приобретен в результате культурного доминирования тюркоязычной элиты, не оставившей значительного следа в пule Y-хромосом [11]. Позднее авторами было высказано мнение, что эти линии были приобретены якутами опосредованно через эвенков от еще более древних аборигенных племен, проживавших ранее на территории современной Якутии и ассимилированных тунгусами [15]. Необычайно высокую частоту N3-линий в мужском генофонде якутов (более 80% в целом для популяции), в отличие от эвенков (25-33%), авторы объясняли значительным увеличением численности якутов за последние века, который привел к случайному резкому увеличению частоты отдельных линий с преобладанием гаплотипа-основателя в популяции. В отличие от томичей мы считаем более вероятным возникновение «якутской» N3-ветви в Восточно-Саянском регионе, чем на территории современной Якутии, так как близкие STR-гаплотипы присутствуют у народов, проживающих к западу от Байкала. Однако окончательный ответ на вопрос «где и когда возникла N3-линия якутов?», на наш взгляд, может дать в дальнейшем только анализ ДНК древних популяций Якутии и Южной Сибири.

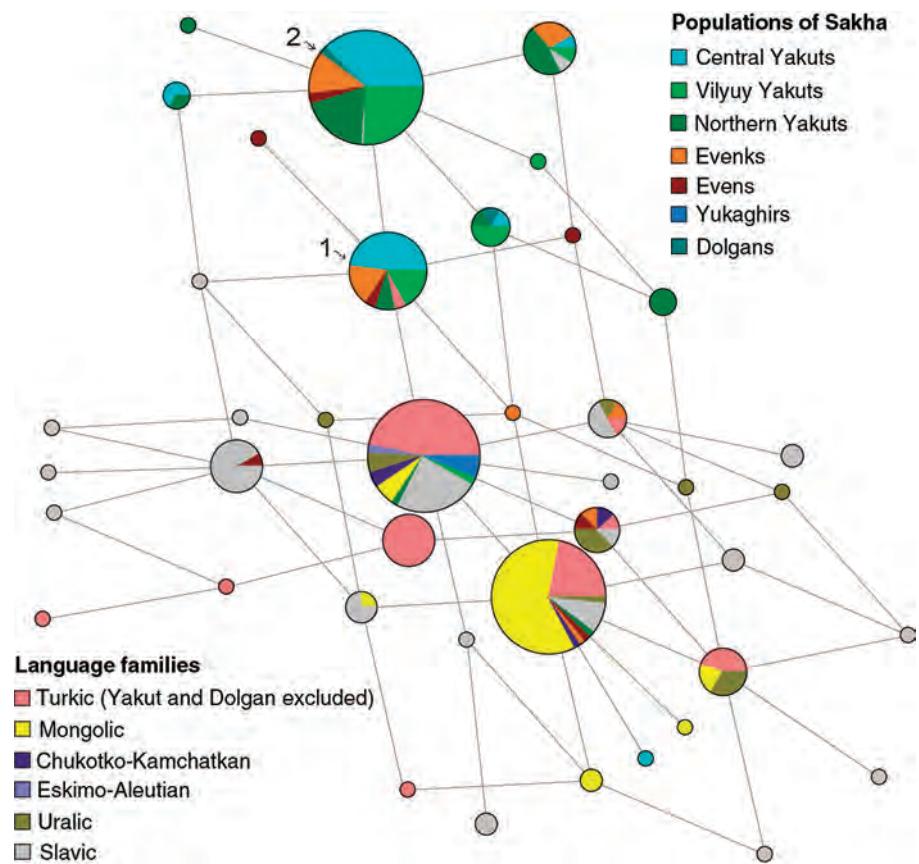


Рис.1. Филогенетическая сеть N3-гаплотипов Y-хромосомы народов Якутии и соседних регионов [23]. Кругами обозначены микросателлитные гаплотипы, площадь круга и секторов внутри круга пропорциональна частоте гаплотипа. Доминантные «якутские» гаплотипы 1 и 2 обозначены стрелками

Какие народы наиболее близки к якутам? Изучение генетических взаимоотношений якутов с соседними народами показало близкое генетическое сходство якутов прежде всего с эвенками Якутии [16-18, 23]. Мы считаем, что близкое генетическое родство якутов с эвенками Якутии объясняется прежде всего происхождением этих народов из общего южносибирского генетического субстрата (причем, если происхождение якутов связано с регионами западнее Байкала, то тунгусов – скорее всего, с территориями восточнее Байкала), а также процессами смешения территориально близких этносов в Якутии в течение периода длительностью не менее 900 лет. В этнографических исследований отмечалось, что мужчины-якуты часто и охотно женились на эвенкиях, тогда как женщины-якутки редко выходили замуж за эвенков [10]. Скорее всего, именно этими брачными традициями объясняется высокое содержание общих линий женского генофонда (50-65%) в разных этногеографических группах якутов и эвенков [16] и относительно низкое содержание N3-линий в мужском генофонде эвенков.

Любопытно, что у эвенков Якутии нами был обнаружен «гаплотип Чингис-хана», с высокой частотой встречающийся у народов, бывших под властью чингизидов, что указывает на относительно недавний мужской поток генов от монголов к эвенкам [23]. Полученные генетические аргументы свидетельствуют в пользу гипотезы об относительно недавнем (в начале II тыс.н.э.) появлении тунгусов на территории Якутии, поддерживаемой проф. А.Н. Алексеевым [1]. Масштабные экспансии тунгусов и тюрков по территории Сибири, произошедшие по-видимому, в пределах последних 2000 лет, ассимилировали и/или вытеснили древнее население Якутии на еще более северные территории. Поэтому неудивительно, что по сравнению с эвенками Якутии народы Арктики (юкагиры, эвены, долганы и нганасаны) в большей степени отличаются от якутов по составу компонентов генофонда и содержанию специфических линий mtДНК и Y-хромосомы [16,23].

Далее по степени генетической близости и по своим генетическим характеристикам к якутам более близки народы Южной Сибири – буряты, ту-

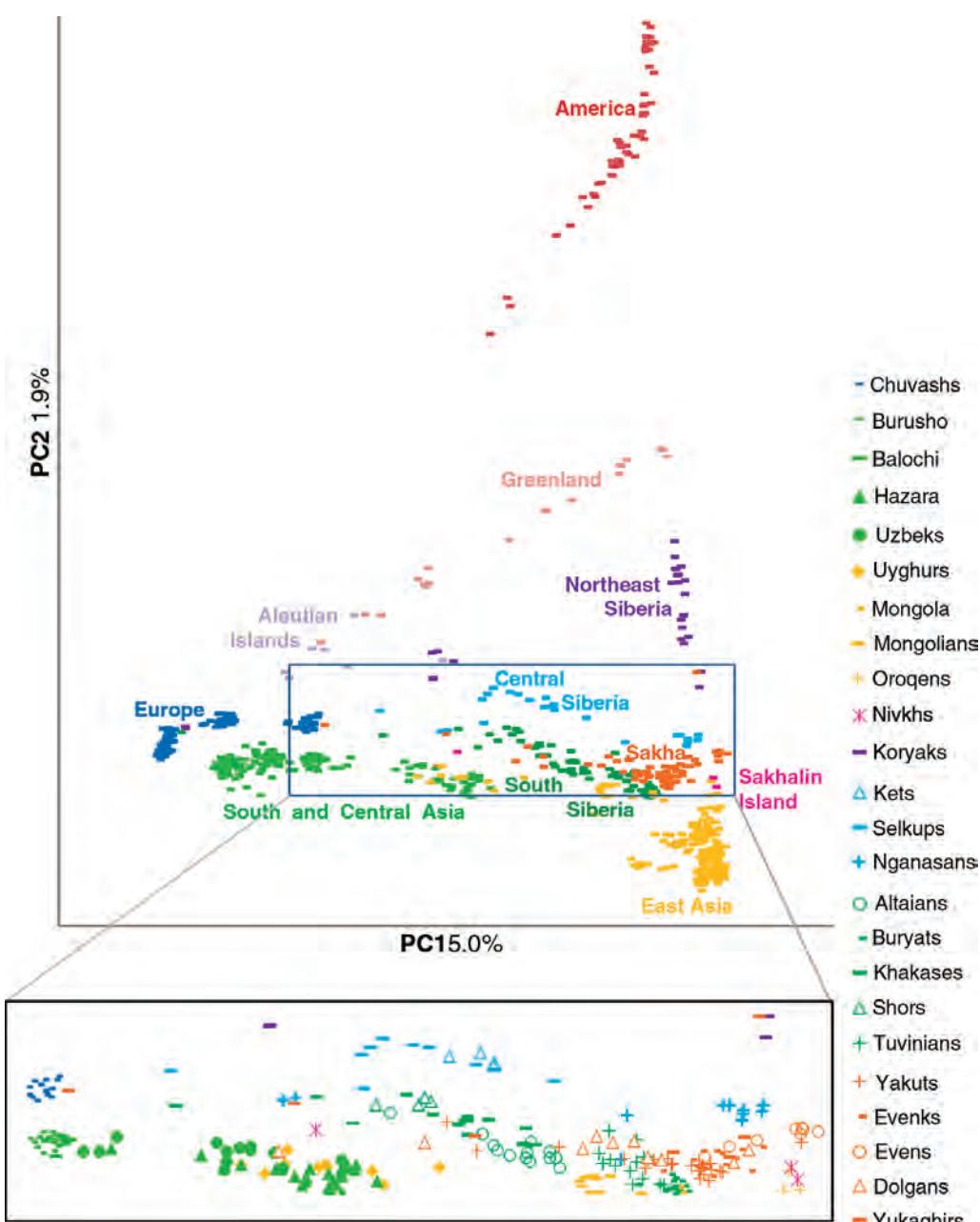


Рис.2. РС-карта расположения популяций Якутии среди других популяций Евразии и Америки, построенная по данным 600000 аутосомных SNP [23]

винцы, алтайцы, монголы, хакасы. В отличие от якутов у тюркоязычных народов Южной Сибири в составе генофонда в большей степени выражены европейский и южноазиатский компоненты [23,29]. Еще большие генетические расстояния отделяют якутов от народов Западной Сибири (кеты и селькупы), Юго-Восточной Азии (китайцы хань, корейцы, японцы), Средней Азии (узбеки, уйгуры), Чукотки и Камчатки (чукчи, эскимосы, коряки, ительмены) (рис.2).

Каково содержание европейского компонента в генофонде якутов? Как выглядит гипотеза «арийского происхождения» якутов в свете данных генетической археологии?

В 90-е гг. XX в. была популярной гипотеза об «арийском» происхождении якутов, высказанная генетиком В.В. Фефеловой на основе анализа двух участков системы HLA (HLA-A и HLA-B на 6-й хромосоме человека) [25]. По результатам иммуногенетических исследований у якутов была установлена высокая частота «индоевропейского» гена HLA-A1 и гаплотипа HLA-A1,B17, что рассматривалось автором гипотезы как наличие мощного древнего европеоидного компонента в генофонде якутов, содержание которого доходит до 30%.

В начале XXI в. в первых исследованиях женского генофонда вилюйских якутов генетиками, действительно,

были получены данные о высоком содержании линий mtДНК европейского происхождения (17%), но авторы объясняли этот факт интенсивными процессами метицессии с русскоязычным населением [28].

По нашим данным, полученным при анализе mtДНК 423 чел. из центральной, вилюйской и северной этногеографических групп, высокое содержание материнских линий европейского происхождения характерно прежде всего для вилюйских якутов (16%), для центральных и северных оно составляет 7%, в среднем для трех этногеографических групп якутов – 10%. По отцовским линиям европеоидный компонент генофонда якутов также невысок – от 4% у вилюйских якутов до 11% у центральных, в целом – 7% от общего пул [16,20]. Было установлено, что содержание этих линий в генофонде якутов объясняется не только смешением с русскоязычным населением, мигрировавшим в Восточную Сибирь, начиная

с XVII в., но и присутствием древнего европеоидного компонента в предковой популяции якутов, характерного для всех тюркоязычных народов Южной Сибири [16,23]. В формировании древнетюркских групп, как известно, в равной мере участвовали как европеоидные, так и монголоидные популяции. Происхождение древних западноевразийских линий в генофонде якутского этноса, по-видимому, связано с доэтническим этапом формирования якутов как отдельного народа – скифо-сибирским, последующим гунно-сарматским и древнетюркским временем. Некоторые из этих линий возникли на Ближнем Востоке, мигрировали по степному евразийскому коридору через Среднюю Азию и Южную

Сибирь и появились на территории Якутии с тюркоязычными предками якутов [23].

Таким образом, данные генетической археологии подтверждают присутствие древнего европеоидного компонента в генофонде якутов, выдвинутой проф. В.В. Фефеловой на основании результатов исследований системы HLA, но содержание этого компонента, по нашей оценке, намного ниже – не 30%, а менее 10%.

*Работа выполнена в рамках реализации Государственного задания Министерства образования и науки РФ №6.1766.2017.*

## Литература

1. Алексеев А.Н. Древняя Якутия. Железный век и эпоха Средневековья / Алексеев А.Н. – Новосибирск: Изд-во Института археологии и этнографии СО РАН, 1996. – 95 с.
2. Alexeev A.N. Ancient Yakutia. The Iron Age and the Middle Ages / Alekseev AN // Novosibirsk: Publishing House of the Institute of Archeology and Ethnography of the SB RAS, 1996. – 95 p.
3. Гоголев А.И. Якуты: проблемы этногенеза и формирования культуры / Гоголев А.И. – Якутск: Национальное Изд-во РС(Я), 1993. – 136 с.
4. Gogolev A.I. Yakuts: problems of ethnogenesis and the formation of culture / Gogolev AI // Yakutsk: The National Publishing House of the RS (Y). 1993. – 136 p.
5. Дашибалов Б.Б. Археологические памятники курыкан и хори. / Дашибалов Б.Б. – Улан-Удэ: Изд-во Бурятского научного центра СО РАН, 1995. – 191 с.
6. Dashibalov B.B. Archaeological monuments of Kurykan and Chori. / Dashibalov BB // Ulan-Ude: Publishing House of the Buryat Scientific Center of the SB RAS, 1995. – 191 p.
7. Аллельный полиморфизм шести микросателлитных локусов ДНК в популяциях Республики Саха (Якутия) / Жиркова В.В. [и др.] // Молекулярная биология. – 2011. – Т.45. – №2. – С.249-257.
8. Allelic polymorphism of six microsatellite DNA loci in populations of the Republic of Sakha (Yakutia) / Zhirkova VV [et al.] // Molecular biology. – 2011. – Т.45. – № 2. – P.249-257.
9. Константинов И.В. Происхождение якутского народа и его культуры / Константинов И.В // Якутия и ее соседи в древности. – Якутск. Изд-во ЯФ СО АН СССР, 1970. – С.106-173.
10. Konstantinov I.V. The origin of the Yakut people and their culture / Konstantinov IV // Yakutia and its neighbors in antiquity. – Yakutsk. The USSR Academy of Sciences Publishing House, 1970. – P.106-173.
11. Ксенофонтов Г.В. Ураангхай-сахалар: очерки по древней истории якутов / Ксенофонтов Г.В. – Якутск: Национальное Изд-во РС(Я) (1937), 1992. – 416 с.
12. Ksenofontov G.V. Uraanghai-sakhalar: Essays on the ancient history of the Yakuts. / Ksenofontov G.V. // Yakutsk: The National Publishing House of the RS (Y). (1937), 1992. – 416 p.
13. Левин Г.Г. Исторические связи якутского языка с древними тюркскими языками VII-IX вв. (сравнительно-сопоставительном аспекте с восточно-туркскими и монгольскими языками) / Г.Г.Левин. – Якутск: Изд-во СВФУ, 2013. – 439 с.
14. Levine G.G. Historical relations of the Yakut language with ancient Turkic languages VII-IX centuries. (In a comparative aspect with the Eastern Turkic and Mongolian languages) / GG Levin // Yakutsk: Publishing House of the NEFU, 2013. – 439 p.
15. Окладников А.П. История Якутской АССР / Окладников А.П. – М.Л.: Изд-во Академии наук СССР, 1955. – Т.1.– 432 с.
16. Okladnikov A.P. History of the Yakut ASSR. / Okladnikov A.P. // ML: Publishing House of the Academy of Sciences of the USSR, 1955. – Т.1. – 432 p.
17. Федорова С.А. Якуты: генетические реконструкции в сравнении с историческими. Этногенез и культурогенез в Байкальском регионе. под ред. П.Б. Коновалова / Федорова С.А. – Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2011. – С.151-176.
18. Fedorova S.A. Yakuts: genetic reconstruction in comparison with historical. Ethnogenesis and culturogenesis in the Baikal region. Ed. P.B. Konovalova / S.A. Fedorova // Ulan-Ude: Publishing House of the BSC SB RAS, 2011. – С.151-176.
19. Генетическая история народов Якутии и наследственно-обусловленные болезни / под ред. Федоровой С.А., Хуснутдиновой Э.К. – Новосибирск: Изд-во Наука, 2015. – 328 с.
20. Genetic history of the peoples of Yakutia and hereditary-determined diseases / ed. Fedorova SA, Khusnutdinova E.K. // Novosibirsk: Izd-vo Nauka, 2015. – 328 p.
21. Федорова С.А. Анализ митохондриальной ДНК в популяции якутов / Федорова С.А., Бермешева М.А., Виллемс Р. [и др.] // Молекулярная биология. – 2003. – Т.37. – С.544-553.
22. Fedorova S.A. Analysis of mitochondrial DNA in the Yakut population / Fedorova SA, Bermisheva MA, Willems R. [et al.] // Molecular biology. – 2003. – Т.37. – Р.544-553.
23. Этнотерриториальные группы якутов: особенности генетической структуры / Федорова С.А., Барашков Н.А., Ушницкий В.В. [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2014. – №2. – С.28-31.
24. Fedorova S.A. Ethnoterritorial groups of the Yakuts: features of the genetic structure / Fedorova SA, Barashkov NA, Ushnitsky VV [et al.] // Yakut medical journal. – 2014. – №2. – P.28-31.
25. A counter clockwise northern route of the Y-chromosome haplogroup N from Southeast Asia towards Europe / Rootsi S [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2006. – V.15. – P.204-211.
26. A recent bottleneck of Y chromosome diversity coincides with a global change in culture / Karmin M [et al.] // Genome Research. – 2015. – V.25. – P.459-466.
27. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / Fedorova S.A. [et al.] // BMC evolutionary biology. – 2013. – 13:127. doi:10.1186/1471-2148-13-127
28. Coalescent simulations of Yakut mtDNA variation suggest small founding population / Zlojutro M. [et al.] // Am. J. Phys. Anthropol. – 2009. – 139(4). – P.474-482.
29. Fefelova V.V. Participation of Indo-European tribes of the Mongoloid population of Siberia: Analysis of the HLA antigen distribution in Mongoloids of Siberia / Fefelova V.V. // Am. J. Hum. Genet. – 1990. – V.47. – P.294-301.
30. Human Y Chromosome Haplotype N: A Non-trivial Time-Resolved Phylogeography that Cuts across Language Families Ilumäe A.M. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. 2016 – V.99(1). – P.163-173.
31. Investigating the effects of prehistoric migrations in Siberia: genetic variation and the origins of Yakuts / Pakendorf B. [et al.] // Hum. Genet. – 2006. – V.120. – P.334-353.
32. MtDNA analysis reveals a major late Paleolithic population expansion from southwestern to northeastern Europe / Torroni A. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – V.62. – P.1137-1
33. The genetic legacy of the expansion of Turkic-speaking nomads across Eurasia / Yunusbayev B. [et al.] // PLoS Genet. – 2015. – V.11(4):e1005068.

С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева, А.В. Игнатьева, М.М. Попов

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТКИ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (Клиническое наблюдение)

УДК 616-005.5

Представлен случай ишемического инсульта у молодой пациентки на фоне тромбоза базилярной артерии, в результате которого развилась тяжелая общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика. Установлено носительство трех вариантов полиморфизмов генов, ассоциированных с риском тромбоза и ишемического инсульта: генотип GA полиморфизма – 455 G>A гена *FGB*, генотип CT полиморфизма 807 C>T гена *ITGA2*, генотип 4G/4G полиморфизма 5G>4G гена *PAI-I*. Тромбофилия на фоне носительства данных генетических вариантов в сочетании с антифосфолипидным синдромом, измененным иммунным статусом явились предрасполагающими факторами развития ишемического инсульта в вертебро-базилярной системе у пациентки в молодом возрасте.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, вертебро-базилярная система, тромбоз, гены *FV*, *FII*, *FVII*, *FXIII*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-I*.

We present the case report of ischemic stroke in the young patient with basilar artery thrombosis and severe neurological symptoms. It was found the carrying of the three polymorphisms associated with the thrombosis and ischemic stroke risk: genotype GA polymorphism – 455 G> A gene *FGB*, genotype CT polymorphism 807 C> T *ITGA2* gene, 4G / 4G genotype of polymorphisms 5G> 4G gene *PAI-I*. Thrombophilia due to the carrying of these genetic variants in combination with an antiphospholipid syndrome, altered immune status, were predisposition factors of vertebro-basilar's system ischemic stroke in the young patient.

**Keywords:** ischemic stroke, vertebra-basilar system, thrombosis, *FV* gene, *FII*, *FVII*, *FXIII*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-I* gene.

**Введение.** Большинство инсультов является мультифакториальными заболеваниями, в патогенезе которых имеют значение сочетание нескольких факторов риска, в том числе генетических. Несмотря на достигнутые в последнее время значительные успехи в диагностических технологиях, значительная доля инсультов в настоящее время расцениваются как криптофагенные, то есть как заболевание неизвестной этиологии. Определение возможной причины инсульта, особенно в молодом возрасте, предполагает проведение обширного комплекса диагностических мероприятий, в том числе молекулярно-генетических. Несмотря на ограниченное применение данных молекулярно-генетического исследования в клинической практике, обследование на носительство известных вариантов полиморфизмов генов риска может быть полезным для понимания патогенетических механизмов заболевания и выбора адекватного лечения и эффективной вторичной профилактики инсульта. В данной статье мы представляем клинический случай ишемического инсульта на фоне тром-

боза базилярной артерии у молодой пациентки с интерпретацией предполагаемых генетических факторов риска.

**Клиническое наблюдение.** Пациентка Р., 21 год, находилась на лечении в Региональном сосудистом центре (Якутск) с диагнозом: Ишемический инсульт в вертебро-базилярной системе на фоне тромбоза базилярной артерии.

Пациентка была госпитализирована по экстренным показаниям, в тяжелом состоянии. Заболевание развилось остро, на фоне физических нагрузок (занятий в тренажерном зале): появились жалобы на головную боль, головокружение, тошноту, общую слабость. Артериальное давление было зафиксировано на уровне 108/60 мм рт. ст., пульс 112 уд./мин. В анамнезе: состояла на учете у эндокринолога по поводу эндемического зоба, постоянно принимает препараты йода, других хронических заболеваний нет, артериальное давление со склонностью к гипотонии (до 90/60 мм рт. ст.). Прием оральных контрацептивов отрицает, беременностей не было. Родственники первой линии здоровы, двоюродный брат пациентки перенес субарахноидальное кровоизлияние на фоне разрыва артериальной аневризмы, по поводу чего был прооперирован.

Состояние пациента при поступлении в стационар тяжелое. В соматическом статусе патологических отклонений не выявлено. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной

окраски. В неврологическом статусе: общемозговая симптоматика с угнетением сознания до сопора; нарушения черепно-мозговой иннервации в виде бульбарных нарушений (анартрия, дисфагия, афония), глазодвигательных нарушений (расходящийся страбизм), двигательных нарушений (глубокий тетрапарез с плегией в нижних конечностях, двусторонние патологические пирамидные знаки), умеренный менингеальный синдром.

При обследовании на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга визуализированы зоны острой ишемии в области моста размерами 2,3 x 2,6 см, и в субтенториальных отделах левого полушария мозжечка размерами 2,1 x 2 см. На скрининговой МР-ангиографии виллизиева круга определяется тотальная окклюзия базилярной артерии. Ток крови в задних мозговых артериях (ЗМА) с обеих сторон сохраняется через задние соединительные артерии (ЗСоА). Заключение МРТ-исследования: Тотальная окклюзия базилярной артерии. Зоны острой ишемии в области моста и в субтенториальных отделах левого полушария мозжечка (рис. 1-2).

Данные клинико-лабораторного обследования в биохимическом анализе крови, кислотно-щелочном составе крови не выявили изменений, уровень калия – 3,2 ммоль/л, натрия – 146 ммоль/л (норма), преходящая гипергликемия до 7,6 ммоль/л, в общем анализе крови – лейкоцитоз  $15,9 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $289 \times 10^9/\text{л}$  (норма), уве-

**ЧУГУНОВА Саргылана Афанасьевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, sa.chugunova@mail.ru; **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н. проф., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ИГНАТЬЕВА Анна Васильевна** – врач-невролог Регионального сосудистого центра РБ№2-Центра экстренной мед. помощи; **ПОПОВ Михаил Михайлович** – зав. отд. МРТ РБ№2-ЦЭМП.

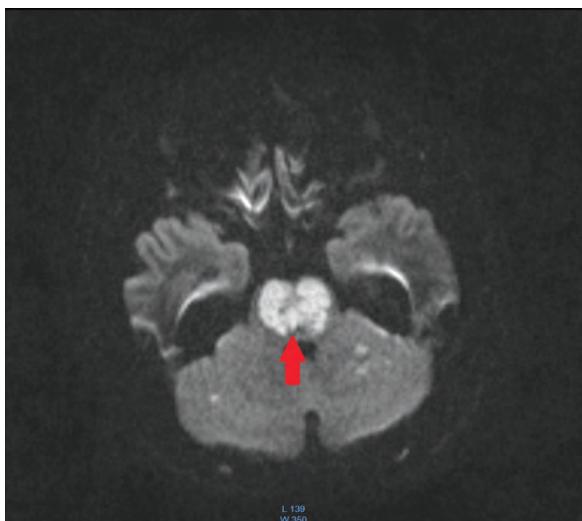


Рис.1. Пациентка Р, 21 год. Магнитно-резонансная томография головного мозга, диффузинно-взвешенное изображение, Б-фактор 1000. Зона острой ишемии (стрелка) в области варолиева моста

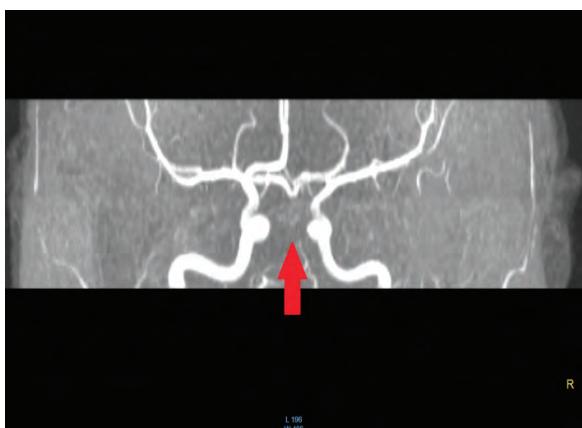


Рис.2. Пациентка Р, 21 год. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Время-пролетная ангиография. Отсутствует МР-сигнал от базилярной артерии (стрелка)

личение СОЭ в динамике с 15 до 57 мм/ч. Исследование посева крови на стерильность – роста нет.

Исследование коагулирующих свойств крови: уровень фибриногена в динамике – 2,9-4,2 г/л (норма 2-4 г/л), показатели международного нормализованного отношения (МНО) в динамике – 1,12-1,2, активированное частичное (парциальное) тромбо-пластиновое время (АЧТВ) нарастало на фоне антикоагулянтной терапии (с 23,3 до 63,2), протромбиновый индекс (ПТИ) – 48,4-73,5, тромбиновое время – 15,7 с, протеин С (активируемый фактор свертывания XIV) – 79% (норма 70-130%), протеин S (кофактор протеина С) – 58% (норма 60-140%), Д-димер – 0,27 нг/мл. Уровень волчаночного антикоагулянта – 0,87 усл. ед. (норма 0,8-1,2 усл. ед.).

При иммunoлогическом обследо-

вании волчаночные Le-клетки не обнаружены; исследование уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови диагностировало повышенный уровень АСЛО-антистрептолизина (750 МЕ/мл) и СРБ – с-реактивного белка – 48 мг/л; ИФА (иммуноферментный анализ) – выявлены иммуноглобулины G (IgG) цитомегаловируса, вируса простого герпеса; ИФА на ANA (антитела к ядерным антигенам) – не обнаружены; ИФА на ANCA (антитела к цитоплазме нейтрофилов) – не обнаружены; ИФА на антифосфолипидный синдром (АФС) – IgG повышенны.

При исследовании сердечно-сосудистой системы на электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм (с преходящей тахикардией до 118 уд./мин), электрическая ось сердца вертикальная, неспецифические изменения миокарда нижней стенки; на суточном мониторировании артериального давления гипертензия не зарегистрирована; ультразвуковое исследование сердца – глобальная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) нормальная, фракция выброса 66%, диастоли-

ческая функция ЛЖ по 1-му типу, митральная регургитация 1-й степени, полости сердца не расширены, зон нарушенной локальной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных и церебральных артерий выявило снижение кровотока по позвоночным артериям с обеих сторон. Позвоночная артерия малого диаметра обеих сторон. Эхографические признаки функционального вазоспазма по средней мозговой артерии справа, не исключается окклюзия задней мозговой артерии справа.

Молекулярно-генетическое исследование было проведено в РБ№1-Национальном центре медицины (Якутск). Проведено генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов генов системы гемостаза: полиморфизм 20210 G>A гена *FII* (rs1799963), полиморфизм 1691 G>A гена *FV* (rs6025), полиморфизм 10976 G>A гена *FVII*, полиморфизм G>A гена *FXIII* (rs5985), полиморфизм -455 G>A гена *FGB* (rs1800790), полиморфизм 807 C>T гена *ITGA2* (rs1126643), полиморфизм 1565 T>C гена *ITGB3* (rs5918), полиморфизм 675 5G>4G гена *PAI-I* (rs34857375). Результаты молекулярно-генетического исследования: *FII* 20210 G>A – генотип GG, *FV* 1691 G>A – генотип GG, *FVII* 10976 G>A – генотип GA, *FXIII* G>A – генотип GG, *FGB* -455 G>A – генотип GA, *ITGA2* 807 C>T – генотип CT, *ITGB3* 1565 T>C – генотип TT, *PAI-I* 675 5G>4G – генотип 4G 4G. Пациентка консультирована гематологом в динамике, установлен диагноз: Врожденная тромбофилия, мутации в генах *FVII*, *FGB*, *ITGA2*, *PAI-I*. Вторичный антифосфолипидный синдром, гормониндуцированный.

На МРТ-исследовании головного мозга на 34-е сутки заболевания в области моста определяются остаточные постишемические глиозные изменения на участке размером 2 x 2,5 см. В структуре глиозных изменений определяются мелкие кисты размером до 0,2 см. Определяются глиозные постишемические изменения в левом полушарии мозжечка размером 1 x 0,8 см. Отмечается восстановление кровотока по базилярной артерии. Заключение: Глиозные постишемические изменения в варолиевом мосту и в левом полушарии мозжечка. Восстановление кровотока в базилярной артерии.

Пациентке проводилась интенсивная базовая терапия инсульта, антикоагулянтная, нейропротективная терапия, ноотропы, симптоматическое лечение, ранняя нейрореабилитация. В дальнейшем пациентка получила длительный курс реабилитационного лечения с хорошей положительной динамикой, с регрессом очаговой симптоматики до легкого тетрапареза, дизартрии. Прием антикоагулянтной терапии был продолжен в течение нескольких месяцев.

**Обсуждение.** Представлен клинический случай ишемического инсульта (ИИ) у пациентки молодого возраста. Острое нарушение мозгового кровообращения развилось на фоне окклюзии (тромбоза) крупной артерии вертебробазилярного бассейна, которое вызвало ишемию в стволе мозга и мозжечке. Развилась тяжелая клиническая симптоматика с выраженными общемозговыми и очаговыми проявлениями.

Алгоритм диагностики патогенеза заболевания включал дифференциальный диагноз между диссекцией церебральных сосудов; кардиоэмбо-

лией на фоне врожденных или приобретенных пороков сердца, нарушений ритма, объемных образований в полости сердца, эндокардита; тромбозом вследствие нарушений коагулирующих свойств крови; антифосфолипидным синдромом различного генеза; системными заболеваниями; васкулитами; сепсисом; врожденными аномалиями церебральных сосудов.

Результаты проведенных исследований позволили исключить кардиальную, септическую причину заболевания, аномалии развития церебральных сосудов. Результаты обследования указывали на некоторые изменения в коагулирующих свойствах крови, изменения в иммунном статусе. Данные изменения могли возникнуть как неспецифическая реакция организма на тяжелое острое заболевание, а могли быть провоцирующим фактором инсульта. Для диагностики врожденных дефектов в системе коагуляции пациентке было проведено генотипирование 8 полиморфизмов генов, ассоциированных с риском тромбозов: полиморфизмы 20210 G>A гена *FII*, полиморфизм 1691 G>A гена *FV*, полиморфизм 10976 G>A гена *FVII*, полиморфизм G>A гена *FXIII*, полиморфизм -455 G>A гена *FGB*, полиморфизм 807 C>T гена *ITGA2*, полиморфизм 1565 T>C гена *ITGB3*, полиморфизм 675 5G>4G гена *PAI-1*.

Диагностика патогенетического типа инсульта чрезвычайно важна для адекватного лечения и вторичной профилактики инсульта. Тем не менее, по данным литературы, от 20 до 40% ишемических инсультов являются криптогенными, то есть с неустановленной (неуточненной) этиологией [2]. Большинство инсультов в настоящее время признаны мультифакториальными заболеваниями, в патогенезе могут иметь значение несколько факторов риска, в том числе генетические. По мнению некоторых авторов, инсульт является полигенным заболеванием [9]. Носительство нескольких полиморфизмов предрасположенности определенных генов может привести к более высокому риску инсульта, чем носительство одного такого полиморфизма [12]. К генам-кандидатам предрасположенности к инсульту относят несколько полиморфных вариантов генов, в том числе генов *FV*, *FII*, *FGA* / *FGB* / *FGG*, *FVII*, *FXIII*A1, *vWF*, *FXII*, *SERPINE1*, *ITGB3* / *PLA1* / *PLA2* / *ITGA2B*, *ITGA2*, *GP1BA*, *ACE*, *AGT*, *NOS3*, *APOE*, *LPL*, *PON1*, *PDE4D*, *ALOX5AP*, *MTHFR*, *MTR* и *CBS* [9].

Наиболее частыми вариантами генов, предрасполагающими к развитию

тромбозов, являются соответствующие полиморфизмы генов фактора V (лейденская мутация), протромбина (фактор II), *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктазы) [3, 4, 10, 11, 15]. Фактор V необходим как кофактор активации фактора Xa, который, в свою очередь, активизирует протромбин. «Лейденская» мутация считается одним из наиболее значимых факторов генетического риска тромбозов [1, 4, 19], генотипы AA и GA данного полиморфизма повышают риск венозного тромбоза и ишемического инсульта, в том числе артериальных тромбозов в молодом возрасте [20].

Протромбин (фактор II) является ключевым белком каскада коагуляции, из которого образуется тромбин, превращающий фибрин в фибриноген [1]. Полиморфизм G20210A гена *FII* ассоциирован с повышенным уровнем протромбина в плазме и является весьма значимым генетическим фактором риска венозных тромбозов [1, 4, 19]. Варианты GA, AA полиморфизма 20210 G>A гена *FII* ассоциированы с риском ИИ, венозным тромбозом, тромбоэмболией [20].

Полиморфизмы гена *FV* (лейденская мутация), гена протромбина G20210A и дефицит белка S и C вызывают нарушения регулирования образования тромбина. Дефицит антитромбина вызывает снижение нейтрализации тромбина. Оба этих механизма ответственны за венозный тромбоз [4]. Сочетанное наследование двух или более известных мутаций значительно увеличивает риск церебрального венозного тромбоза [4].

Фактор VII (витамин-К-зависимый фактор свертывания VII) связывается с фактором III и в дальнейшем активизирует «внешний» механизм коагуляции при значительном повреждении сосудов. Повышенная активность фактора VII связана с риском тромбозов [1]. В исследовании [14] была показана ассоциация полиморфизмов гена *FVII* (S670C and IVS7 seven or higher) с риском ИИ среди молодых. Генотипы AA10976 G>A гена *FVII* и GA10976 G>A гена *FVII* ассоциированы с понижением уровня фактора VII в крови и снижением риска инфаркта миокарда [20].

Фактор XIII (фибрин-стабилизирующий фактор) *FXIII*A1 формирует перекрёстные связи фибриновых молекул, стабилизируя таким образом тромб. Биологически активная форма состоит из глобул двух типов: альфа и бета. Полиморфизм V34L в альфа-глобуле был ассоциирован с уменьшенным риском венозного тромбоза, инфаркта миокарда и инсульта [1, 5]. Варианты

GT, TT полиморфизма G>A гена *FXIII*A1 (rs5985) ассоциированы с уменьшением риска венозного тромбоза [20].

Повышенные уровни бета-фибриногена (*FGB*) в плазме связаны с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Полиморфизм -455 G>A гена *FGB* ассоциирован с увеличением уровня фибриногена [1, 7], носительство генетических вариантов GA, AA данного полиморфизма значительно увеличивает риск инсульта [20]. В исследовании [12] изучили ассоциацию между риском ИИ и полиморфизмами гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T *MTHFR*, бета-фибриногена *FGB* ( $\beta$ -FGA 455G и T148C), аполипопротеина E (APOE  $\varepsilon$ 2-4), полиморфизмом I/D гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и полиморфизмом G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Результаты этого исследования показали, что ACE I/D и  $\beta$ -FG T148C являются значимыми синергическими вкладчиками в риск ИИ. В частности, комбинации генотипов ACE DD и  $\beta$ -FG 148CC, ACE DD и  $\beta$ -FG 148CT, ACE ID и  $\beta$ -FG 148CC показали ассоциацию с высоким риском ИИ. С учетом потенциальных факторов риска (возраст, пол, семейный анамнез ИИ, артериальная гипертония и сахарный диабет) была обнаружена значительная корреляция между данными комбинациями генотипов и ИИ (OR = 1,57, CI 95%: 1,22-2,02, p<0,001) [12].

Ингибитор-1 активатора плазминогена (PAI-1) является ингибитором фибринолиза, а также маркером воспаления. Полиморфизм 4G/5G гена *PAI-1* ассоциирован с уровнем *PAI-1* в плазме в разных этнических популяциях [18] и с тромбоэмболизмом [1, 19]. Носительство генетических вариантов 5G/4G и 4G/4G данного полиморфизма повышает уровень *PAI-1* в крови, снижает фибринолитическую активность и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Целью исследования [18] было определить возможную потенциальную связь полиморфизма 4G/5G с уровнем *PAI-1*, риском ИИ у лиц молодого возраста в индийской популяции. Уровень *PAI-1* был значительно выше у пациентов по сравнению с контрольной группой (p = 0,03). Генетические варианты с участием аллеля 4G полиморфизма 4G/5G показали положительную ассоциацию с риском ИИ (гомозиготный вариант генотипа (p = 0,0013,  $\chi^2$  = 10,303, OR = 3,75), аллель (p = 0,0004,  $\chi^2$  = 12,273; OR = 1,99)). Было также установлено, что гомозиготный вариант 4G/4G ассоциирован с более высокими уровнями *PAI-1* (p=0,005) [18]. Однако в исследо-

вании [17] не установлена ассоциация данного полиморфизма с ИИ у детей впольской популяции, как и в исследовании [16] среди детей в популяции Германии.

Интегрин альфа-2 тромбоцитов (гликобелок IIa) *ITGA2* – основной тромбоцитарный рецептор коллагена. Полиморфизмы *ITGA2* ассоциированы с ишемической болезнью сердца и с инфарктом миокарда [1, 6]. В нескользких исследованиях была изучена связь полиморфизма -C807T гена *ITGA2* (rs1126643) с ИИ, однако результаты были неоднозначными. В работе [8] проведен мета-анализ исследований по ассоциации полиморфизма -C807T гена *ITGA2* (rs1126643) с ИИ, всего 15 исследований с 2242 случаями инсульта и 2408 лицами из контрольных групп. Результаты мета-анализа показали ассоциацию между полиморфизмом -C807T гена *ITGA2* и риском ИИ в азиатской популяции [8]. Варианты СТ, ТТ полиморфизма 807-C>T *ITGA2* ассоциированы с риском ИИ и тромбоэмболий [20]. Для гена *ITGB3* ассоциации с риском сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболии установлены для полиморфизма 1565 T>C *ITGB3* (генотипы СТи СС) [20].

Другое исследование [13] изучило ассоциацию полиморфизмов двух генов интегрина (*ITGA2* и *ITGB3*) с риском ИИ, а также уровнями липидов и липопротеинов в плазме: -807T гена *ITGA2* и T176C гена *ITGB3*. Как и ожидалось, общий холестерин, триглицериды и липопротеин низкой плотности были значительно выше в группе пациентов, чем в группе контроля ( $p<0,05$ ). Частота генотипов и аллелей -C807T *ITGA2* была значимо различна между пациентами и контрольной группой ( $p<0,05$ ), но не было обнаружено различий в частоте генотипов и аллелей для полиморфизма T176C гена *ITGA3*. Аллель Т *ITGA-2* в сравнении с аллелем С имел относительный риск ИИ выше в 1,266 раза (OR=1,226, CI 95%: 1,053-1,428). Также уровень общего холестерина был выше у носителей Т-аллелей в сравнении с неносителями ( $p<0,05$ ). Таким образом, полиморфизм -C807T *ITGA2* ассоциирован с ишемическим инсультом, при этом аллель Т является аллелем восприимчивости к заболеванию [13].

Наследственные тромбофилии с сопутствующими факторами риска, такими как хирургическое вмешательство, травма, длительная иммобилизация, беременность и послеродовый период, прием оральных контрацептивов, антифосфолипидные антитела и гипергомоцистеинемия, могут уве-

личить риск развития тромбоза. Точно так же совместное наследование двух или более известных мутаций также значительно увеличивает риск [4].

Таким образом, пациентке Р., 21 года, с ишемическим инсультом на фоне тромбоза базилярной артерии, было проведено генотипирование наиболее значимых полиморфизмов генов, влияющих на систему гемостаза. При этом было установлено носительство трех вариантов полиморфизмов, ассоциированных с риском тромбоза и ишемического инсульта (генотип GA полиморфизма -455 G>A гена *FGB*, генотип СТ полиморфизма 807 C>T гена *ITGA2*, генотип 4G/4G полиморфизма 5G>4G гена *PAI-1*). В представленном клиническом случае участие продуктов данных генов в патогенезе заболевания проявилось в виде гиперактивации тромбообразования на вероятно измененном участке эндотелия крупной артерии вертебро-базилярного бассейна. Вклад в развитие заболевания внесли генетически обусловленная тромбофилия в сочетании с измененным иммунным статусом, антифосфолипидным синдромом. В данном клиническом случае необходимо длительное наблюдение за пациенткой с контролем коагулирующих свойств крови, иммунного статуса в динамике, липидного спектра крови, общеклинических исследований, продолжить прием антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики инсульта.

## Литература

1. Торшин, И. Ю Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 2: роль молекулярных генов в системе гемостаза и формировании атеросклероза / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Трудный пациент. – 2008. – 34. – С.28-35.
2. Шамалов Н.А. Криптогенный инсульт / Н.А. Шамалов, М.А. Кустова // Неврология,нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №6 (2S) – С.42-49.
3. Shamalov N.A. Cryptogenic stroke / N.A. Shamalov, M.A. Kustova // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2014. – № 6 (2S). – P.42-49.
4. Ahmad A. Genetics of cerebral venous thrombosis / A. Ahmad// J Pak Med Assoc. – 2006 – №56(11). – P.488-490.
5. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with myocardial infarction / Kohler H.P., Stickland M.H., Ossei-Gerning N. [et al] // ThrombHaemost. – 1998. – №79: 1. – P.8-13.
6. Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study / Moshfegh K., Wuillemin W.A., Redondo M. [et al] // Lancet. – 1999. – №353: 9150. – P.351-354.
7. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke / Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. [et al] // Stroke. – 2003. – №34: 4. – P.886-891.
8. Genetic polymorphism of *ITGA2* C807T can increase the risk of ischemic stroke / Wu G., Xi Y., Yao L. [et al] // Int J Neurosci. – 2014. – №124(11). – P.841-851. – doi: 10.3109/00207454.2013.879718. Epub 2014 Feb 13.
9. Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke / Bersano A., Ballabio E., Bresolin N., Candelise L // Hum Mutat. – 2008. – 29(6). – P. 776-795. – doi: 10.1002/humu.20666.
10. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience / Coriu L., Ungureanu R., Talmaci R. [et al] // J Med Life. – 2014. – №7(4). – P.567-571.
11. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults / Voetsch B., Damasceno B.P., Camargo E.C. [et al] // Thromb Haemost. – 2000. – №83(2) – P.229-233.
12. Interactions among Candidate Genes Selected by Meta-Analyses Resulting in Higher Risk of Ischemic Stroke in a Chinese Population / Luo M., Li J., Sun X. [et al] // PLoS One. – 2015. – No. 28;10(12): e0145399. – doi: 10.1371/journal.pone.0145399. eCollection 2015.
13. Polymorphism in Integrin *ITGA2* is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals / Lu J.X., Lu Z.Q., Zhang S.L. [et al] // Balkan Med J. – 2014. – №. 31(1). – P.55-59. – doi: 10.5152/balkanmedj.2013.7993. Epub 2014 Mar 1.
14. Polymorphisms in the factor VII gene and ischemic stroke in young adults / Lopaciuk S., Windyga J., Watala C.W. [et al] // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2010. – 21(5). – P.442-447. – doi: 10.1097/MBC.0b013e3283389513.
15. Risk of cerebral venous thrombosis and novel gene polymorphisms of the coagulation and fibrinolytic systems / Lichy C., Dong-Si T., Reuner K. [et al] // J Neurol. – 2006. – №. 253(3). – P.316-320. Epub 2005 Sep 16.
16. The plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 promoter 4G/4G genotype is not associated with ischemic stroke in a population of German children / Nowak-Göttl U., Sträter R., Kosch A. [et al] // Eur J Haematol. – 2001. – №66(1). – P.57-62.
17. The plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism in determining the risk of pediatric ischemic stroke--case control and family-based study / Balcerzyk A., Źak I., Emich-Widera E. [et al] // Neuropediatrics. – 2011. – №42(2). – P. 67-70. – doi: 10.1055/s-0031-1279785. Epub 2011 Jun 6.
18. The Role of PAI-1 4G/5G Promoter Polymorphism and Its Levels in the Development of Ischemic Stroke in Young Indian Population / Akhter M.S., Biswas A., Abdullah S.M. [et al] // Clin Appl Thromb Hemost. – 2017. – 1:1076029617705728. – doi: 10.1177/1076029617705728. [Epub ahead of print].
19. Torshin, I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine / I.Yu. Torshin– Nova Biomedical Books: NY, USA, 2007. – P.35-67. – ISBN: 1600217524.
20. Генетика: тромбофилия [электронный ресурс] – Режим доступа: [http://dna-technology.ru/files/images/Trombofiliya\\_prew.pdf](http://dna-technology.ru/files/images/Trombofiliya_prew.pdf) – дата обращения (18.07.2017)

Л.П. Явловская, Э.К. Хуснутдинова, Н.Ф. Анисимова, В.И. Лазаренко

## ГИПОТЕЗА РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У ЯКУТОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

УДК 575.113.1:616.379-008.64(=512.157)

Представлены результаты обследования больных диабетической ретинопатией (ДР) при сахарном диабете 2-го типа, этнических якутов в 3-м поколении, постоянно проживающих в районах Лено-Амгинского междуречья, зарегистрированных в государственном регистре СД РС (Я).

Предполагается, что развитие ДР при СД 2 у этнических якутов обусловлено тем, что генетические (внутренние) факторы, участвующие в метаболизме липидов и углеводов, воспалительном процессе и окислительном стрессе, под воздействием факторов риска внешней среды и гормональной экспрессии в определенный возрастной период, преимущественно в мено- и андропаузе, вызывают метаболические нарушения и окислительный стресс с энергетическим дефицитом в клетках при активном расщеплении АТФ. Дальнейшее хроническое течение воспалительного процесса и генерализованный окислительный стресс приводят к атерогенному повреждению сосудистой стенки, вызывая патологические изменения, характерные для ДР.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, сахарный диабет 2 типа, полиморфные варианты генов, якуты, гипотеза.

The authors reported the results of the examination of patients with diabetic retinopathy (DR) at type 2 diabetes mellitus (DM), ethnic Yakuts, permanently residing in the areas of the Leno-Amga interfluve to the third generation, registered in the state register of the SD of the RS (Ya).

It is assumed that the development of DR at type 2 diabetes in ethnic Yakuts is due to the fact that the genetic (internal) factors involved in the metabolism of lipids and carbohydrates, the inflammatory process and oxidative stress, under the influence of environmental risk factors and hormonal expression in a certain age period, mainly in meno- and andropause, cause metabolic disorders and oxidative stress with an energy deficit in cells with active cleavage of ATP. Further chronic course of the inflammatory process and generalized oxidative stress lead to atherosgenic damage of the vascular wall, causing pathological changes inherent to DR.

**Keywords:** diabetic retinopathy, type 2 diabetes mellitus, polymorphic variants of genes, Yakuts, hypothesis.

20 декабря 2006 г. на 61-й Генеральной Ассамблее ООН была принята резолюция ООН, в которой впервые за всю историю ООН было заявлено о всемирной угрозе неинфекционного хронического заболевания – сахарного диабета (СД) и осложнений, влекущих за собой как высокую опасность для здоровья всех наций, так и колоссальные экономические потери. Приоритетом национальных систем здравоохранения в мире является снижение слепоты от диабета на 1/3.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость СД удваивается каждые 10-15 лет. Ежегодно более 800 тыс. случаев ДР регистрируют впервые, большее число из них – пациенты с СД 2-го типа (СД 2) [12]. Ежегодно во всех странах мира теряют зрение до 40 000 больных [6, 7]. Реальные темпы роста заболеваемости многократно превосходят эти данные, что позволяет определить СД как крупнейшую неинфекционную пандемию [15].

Основу патогенеза ДР составляют

генетические, метаболические, гемодинамические, биохимические, иммунологические факторы [1, 2, 5, 9-11, 13, 14]. До настоящего времени патогенез ДР и СД 2-го типа полностью не изучен вследствие их длительного и бессимптомного течения. Одновременно обсуждается вопрос ДР как естественного результата развития диабетических изменений в сетчатке [3]. Вопросы этиологии, клинических проявлений, наследственных и генетических особенностей, профилактики и прогнозирования ДР у больных СД 2 остаются не изученными в полном объеме, в том числе в отдельных этнических группах [8, 9]. В настоящее время медицинская генетика в офтальмологии приобретает все большее значение как фундаментальная наука, объясняющая этиологию, патогенез, клинический полиморфизм мультифакториальных заболеваний и обеспечивающая разработку методов профилактики и лечения наследственных болезней. Генетически обусловленные заболевания глаз играют значительную роль в формировании всего спектра наследственной патологии в различных популяциях. При этом их доля составляет 30-46% случаев, а в странах Саудовской Аравии достигает 84%.

В Республике Саха (Якутия) с 1960 по 2003 г. отмечали 5-кратное увеличение заболеваемости СД 2-го типа, преимущественно у коренного населения. Наибольшую долю (до 57%) больных

СД 2 составляют якуты трудоспособного возраста 41-60 лет, лица старше 60 лет – 33%. Результаты популяционных исследований указывают на сравнительную генетическую однородность якутов (саха) по «Tat» С-аллелю Y-хромосомы, давностью 6100 ± 940 лет [4].

Цель работы – исследование клинико-генетических аспектов диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа у якутов для разработки гипотезы развития заболевания.

**Материал и методы исследования.** В условиях экспедиции обследованы коренные жители – якуты, постоянно проживающие в 5 районах Лено-Амгинского междуречья Центральной Якутии (Мегино-Кангаласский, Чурапчинский, Таттинский, Амгинский, Усть-Алданский), где преобладает этническая группа якутов – свыше 97% от общего населения данной территории. По данным переписи 2010 г. население Республики Саха (Якутия) составили 958 тыс. чел., из них доля сельского населения – 35,9%, а в исследуемых районах – 25,3%, т.е. 70,5% от всего сельского населения республики. Наиболее крупным по численности населения является Мегино-Кангаласский район – 8%.

В работе использованы собственные данные скрининга ретинопатии у якутов Лено-Амгинского междуречья, проведенного в ходе экспедиционных выездов в исследуемые районы, результаты офтальмологических, рео-

**ЯВЛОВСКАЯ Любовь Леонидовна** – д.м.н., Якутская республиканская офтальмологическая больница МЗ Республики Саха (Якутия), allu88@mail.ru; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., член-корр. АН Республики Башкортостан, проф., врио директора Института биохимии и генетики УНЦ РАН; **АНИСИМОВА Надежда Федоровна** – врач офтальмолог ЯРОКБ; **ЛАЗАРЕНКО Виктор Иванович** – д.м.н., проф. «КГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого».

графических, морфометрических, клинико-генеалогических и генетических методов, лазерной коагуляции сетчатки с последующей разработкой гипотезы развития ДР у якутов.

Выборка пациентов исследуемых групп сформирована из 1500 якутов, постоянно проживающих в сельских районах Лено-Амгинского междуречья Республики Саха (Якутия).

Основную группу исследования составили 129 больных ДР при СД 2, этнические якуты в 3-м поколении, постоянно проживающие в районах Лено-Амгинского междуречья и зарегистрированные в государственном регистре СД РС (Я). Поиск наследственной отягощенности к ДР при СД 2 проведен у 432 пациентов, состоящих в родстве с больными ДР. У 78 больных ДР при СД 2 типа проведены генетические исследования. Лазерная коагуляция проведена 57 больным, рентгографические исследования бассейна ВСА и интраокулярных сосудов – у 40 больных.

Контрольная группа сформирована из 162 практически здоровых лиц старше 40 лет, этнических якутов, проживающих в идентичной среде, не состоящих в родстве с больными или другими членами исследуемой группы до 3-го поколения, без клинико-лабораторных признаков сахарного диабета и отягощенного семейного анамнеза по ретинопатии и СД, с наличием биаллельного маркера «Tat» С – аллеля Y-хромосомы.

В обеих группах преобладали женщины старше 50 лет, якутки в 3-м поколении. В группе исследования отмечали повышенный ИМТ, гипергликемию и артериальную гипертензию ( $p \leq 0,05$ ). Все пациенты были осмотрены офтальмологом с проведением визометрии, тонометрии, офтальмоскопии, дополнительно обследованы эндокринологом и нейрогенетиком.

Выделение образцов ДНК проведено в ФГНУ «НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова» АН Республики Саха (Якутия). Генотипирование полиморфных вариантов генов проведено совместно с отделом нейрогенетики Национального института неврологических заболеваний (NINDS/NIH) (г.Бетезда, США). Гаплотипирование полиморфных вариантов генов и статистическая обработка генетических данных проведены совместно с Институтом биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (г.Уфа, Россия). В работе были исследованы полиморфные варианты групп генов, участвующих в метаболизме липи-

дов и углеводов *LIPC* (варианты *Pg-514*, *Ser193Asn*), *LPL* (варианты *Int8*, *Int6*, *ser447tyr*), *ADPOQ* (варианты *276*, *Y111H*, *45*, *-11377*), *PPARg* (варианты *18*, *38*, *477*), *LEP* (вариант-*2549 C/A*); окислительном стрессе (белок разобщающий окислительное фосфорилирование митохондрий) – ген *UCP2* (-862, *ala55val*, *3 C'UTR*) и воспалительного действия *TNF-alfa* (-308, *-857*, *-1031*, *-863*), *IL6* (-572, *-172*), *RSTN* (-639, *-420*, *156*, *298*). Репрезентативность полученных результатов обеспечивалась применением стандартных и комбинированных методов исследования.

**Результаты и обсуждение.** В результате исследования у большинства больных диабетическая ретинопатия установлена при продолжительности СД 2-го типа до 5 лет (рис.1). При этом у мужчин при первичной диагностике основного заболевания ДР отмечали в 2 раза чаще. При стаже СД 2 свыше 5 лет удельный вес ДР снижается.

Особенности клинического течения ДР при СД 2 в этнической группе якутов отмечали при распределении сроков выявления ДР в зависимости от продолжительности заболевания и пола пациентов (рис.1).

При анализе распределения возраста больных ДР при СД 2 в зависимости от пола выявлено, что наиболее часто ДР подвержены лица обоего пола в возрасте 50–59 лет. При этом в обеих гендерных группах возрастной категории 30–49 лет отмечается равномерное распределение ДР (31,4% у мужчин и 31,3% у женщин). Нарастание удельного веса ДР у мужчин определяется в возрасте 40–49 лет. Затем с возрастом у мужчин отмечается снижение удельного веса ДР, а в возрастной группе 70 лет и старше в 2 раза преобладают женщины. Полученные результаты подтверждают данные литературы о быстрой декомпенсации СД 2-го типа у мужчин.

В обеих гендерных группах преобладает препролиферативная стадия ДР. У мужчин уровень пролиферативной стадии в 2 раза выше, чем у женщин. Полученные данные указывают на роль и специфику внутренних факторов при поражении структур глазного дна у мужчин.

У больных с СД 2-го типа выявлены гемодинамические нарушения в виде значительного снижения объемного кровотока бассейна ВСА и повышения тонуса интраокулярных сосудов по мере прогрессирования ДР в отличие от больных с СД 1-го типа. Полученные данные могут применяться в клинической практике как критерий оценки динамики дефицита кровотока и сосудистого тонуса. ДР клинически характеризуется аномалиями хориодальной или ретинальной сосудистой сети с поражением нейронов сетчатки. Известно, что дегенерация фоторецепторов всегда сопровождается ослаблением ретинальных артериол [2].

Диабетическую ретинопатию наблюдают в 43% случаев, преимущественно у родителей и сибсов. Наследственная отягощенность у сыновей пробандов мужчин составила 39%, у дочерей пробандов женщин – 48 и дочерей пробандов мужчин – 27%.

В результате исследования впервые выявлена ассоциация полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме липидов и углеводов (липопротеинлипаза (*LPL*), адипонектин (*ADPOQ*), периксисом-пролифератор-активирующий рецептор – гамма (*PPARG*)), воспалительных процессах (интерлейкин 6 (*IL-6*) и фактор некроза опухоли альфа (*TNF- $\alpha$* )) и окислительном стрессе (ген разобщающего белка 2 (*UCP-2*)). Одновременно установлены различия выявленных полиморфных вариантов генов в зависимости от пола пациентов (таблица). Роль полиморфных вариантов генов лептина (*LEP*), резистина (*RETN*) и печеночной

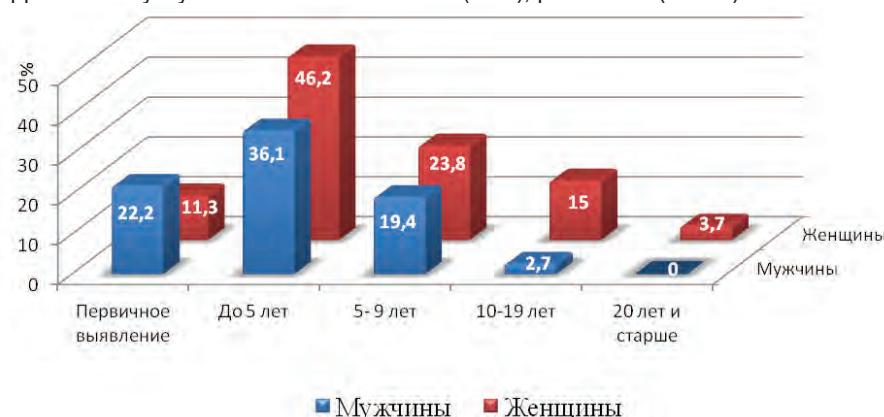


Рис.1. Сроки выявления ДР у якутов в зависимости от пола (уд.вес, %)

**Распределение полиморфных вариантов генов  
в зависимости от срока их экспрессии и пола у больных ДР при СД 2-го типа**

Полиморфные варианты генов / участие	Пол			Эмпирический срок экспрессии генов (лет)
	Оба пола	Мужчины	Женщины	
Ген интерлейкина-6 (IL-6) / воспалительный процесс		Аллель G <i>rs1800796</i> (-572G/C) IL-6	отсутствуют	1,5
		генотип G/C и аллель C <i>Rs2234683</i> (-172G/C) IL-6		
Липопротеинлипаза (LPL) / метаболизм липидов	аллель A <i>rs285</i> (G/A) LPL	аллель A <i>rs285</i> (G/A) LPL	аллель A <i>rs285</i> (G/A) LPL	1,7 – 2,1
Фактор некроза опухоли- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) / воспалительный процесс	аллель T <i>rs1799964</i> (- 1013 T/C) TNF- $\alpha$	аллель T и генотип TT <i>rs1799964</i> (- 1013 T/C) TNF- $\alpha$	аллель T <i>rs1799964</i> (- 1013 T/C) TNF- $\alpha$ , генотип TT отсутствует	3,4
Ген, разобщающего белка-2 (UCP-2) / окислительный стресс		генотип GA <i>rs659366</i> (-866 G/A) UCP-2	отсутствует	3,4
Ген периксисом-пролифератор-активирующего рецептора – гамма (PPARG) / метаболизм липидов и углеводов		генотип CT и аллель T <i>rs3856806</i> (1431C/T, Ser 477 Ter) PPARG	генотип CC и аллель C <i>rs1801282</i> (34C/G) PPARG	4,3
Ген адипонектина (ADIPOQ) / метаболизм липидов и углеводов		отсутствует	генотип CC <i>rs17366743</i> (Y111H, 331T/C) ADIPOQ	5,6 – 6,3

липазы (LIPC) в развитии ДР при СД 2-го типа у якутов не установлена.

Впервые в этнической группе якутов установлены маркеры повышенного риска развития ДР при СД 2-го типа: гаплотипы GTGC (-11377C/G, 45T/G, 276G/T, 331T/C) гена *Adipoq*, гаплотип TC (-1031T/C, -863C/A) гена *TNF $\alpha$* , гаплотип AC (*rs285* (A/G), *rs328* (S447X, C/G)) гена *LPL*, полиморфные маркеры -866G/A, Ala55Val (C/T) и 3'UTR I/D гена *UCP-2*.

Возможно, что в основе патогенеза ДР при СД 2 находятся основополагающие связи между инволюционными изменениями сетчатки, факторами внешней среды (окружающая среда, образ жизни, социально-психологические проблемы, качество и режим питания, пищевые привычки), продолжительностью, тяжестью и степенью декомпенсации основного заболевания, сопровождающегося метаболическим синдромом при условии наследственной предрасположенности (семейный полиморфизм СД 2, гаплотипы и полиморфные варианты генов-кандидатов, ассоциированные с ДР, которая была установлена нами у этнических якутов). Вероятно, в результате единого, сложного, многостадийного патологического процесса в сетчатке больного диабетической ретинопатией инволюционное парасоспаление переходит в острое воспаление при активном воздействии хронической глюкозотоксичности, липотоксичности и воспалительных цитокинов, способствующих развитию системного воспаления. При этом острый воспалительный процесс вызывает известное функциональное и

органическое повреждение основных структур глазного дна (ткань сетчатки, сосуды, зрительный нерв).

О тяжести диабетического поражения сосудов свидетельствуют сроки развития ДР, отражающей генерализованную микроангиопатию организма больного СД 2. Средняя продолжительность диабетического повреждения сетчатки у якутов, больных СД 2 составляет 3,6 года. При этом у 1/3 пациентов ДР обнаруживается при первичном установлении основного диагноза. Одновременно обращает внимание длительное сохранение не-пролиферативной стадии ДР у больных СД 2 продолжительностью более 17-20 лет, особенно у женщин.

У якутов мужчин, в отличие от женщин, больных ДР при СД 2, основополагающим фактором в развитии заболевания является генетическая отягощенность, связанная с большей долей наследственных дефектов генов *LPL*, *PPARG*, *IL-6*, *TNF $\alpha$* , *UCP-2*.

Возможно, что такое перераспределение сроков развития ДР подтверждает у одних пациентов наличие протективных внутренних факторов организма, у других, наоборот – генетическую предрасположенность к этому заболеванию, несмотря на то, что эти больные проживают в идентичных условиях внешней среды. В этнической группе якутов, больных СД 2, при этом выявляются неоднородность гендерного проявления, особенности клинического течения и наличие генетического полиморфизма ДР.

Полученные результаты исследования по выявлению ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов, способствующих развитию

нов и адипокинов с ДР показали, что у больных СД 2-го типа определяются гендерные различия. Это указывает на определяющую роль гормональной экспрессии и изменения фонового состояния организма больных в развитии ДР, преимущественно в период менопаузы и андропаузы.

Разобщающий белок 2 (UCP-2) является ферментом, препятствующим выработке инсулина клетками поджелудочной железы и внутренним митохондриальным мембранным транспортером, который рассеивает протонный градиент, выпуская сохраненную энергию в форме высокой температуры. Поэтому он важен в защите против ожирения. Вероятно, при условии выраженного окислительного стресса его функция также нарушается, что проявляется в клинических признаках метаболического синдрома у больных ДР.

Результаты нашего исследования согласуются с мнением исследователей о наличии «экономных» генов и U- аллелей, развитых в процессе эволюции и обеспечивающих запас энергии при умеренном потреблении пищи и голоде.

**Заключение.** Таким образом, развитие диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа у этнических якутов, предположительно, обусловлено тем, что генетические (внутренние) факторы, участвующие в метаболизме липидов и углеводов, воспалительном процессе и окислительном стрессе, под воздействием факторов риска внешней среды и гормональной экспрессии в определенный возрастной период, преимущественно в мено- и андропаузе, вызывают

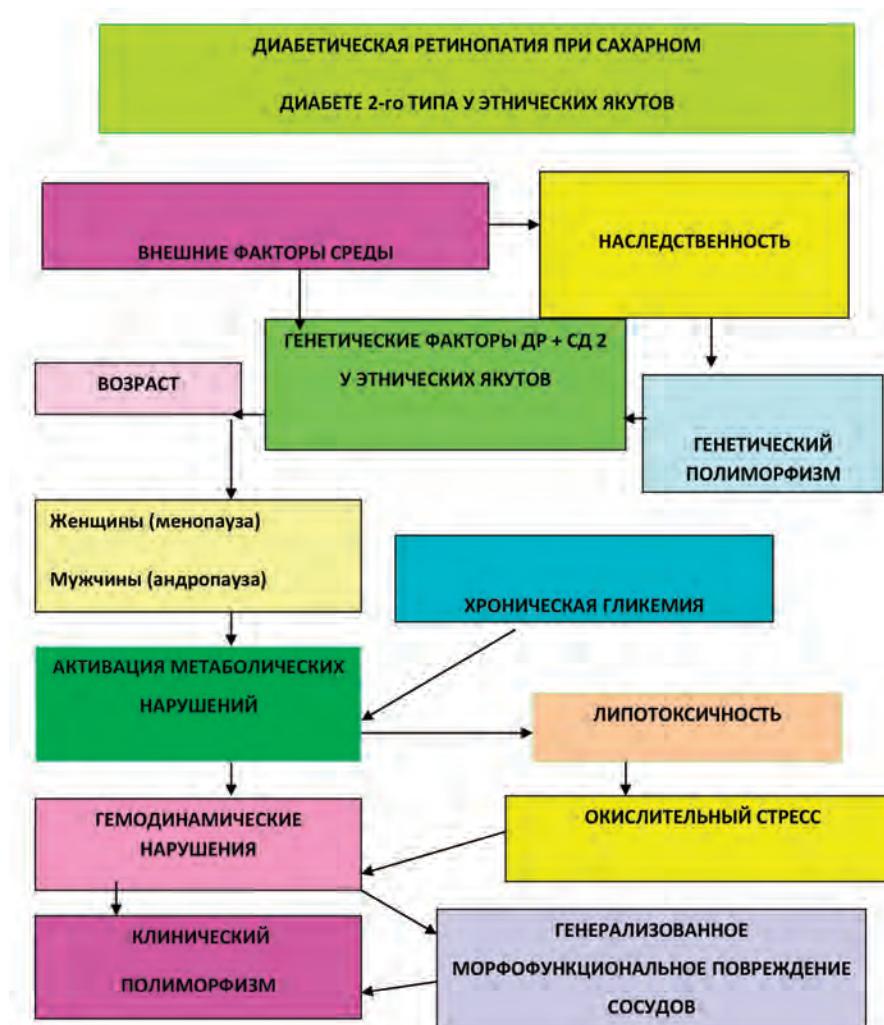


Рис.2. Механизм развития ДР при СД 2-го типа у этнических якутов

метаболические нарушения и окислительный стресс с энергетическим дефицитом в клетках при активном расщеплении АТФ (рис. 2). Дальнейшее хроническое течение воспалительного процесса и генерализованный окислительный стресс приводят к атерогенному повреждению сосудистой стенки, вызывая патологические изменения, характерные для ДР.

### Литература

1. Мощетова Л. Клинико-функциональные характеристики органа зрения при сахарном диабете / Л. Мощетова, Г. Аржиматова, А. Комаров // Врач. – 2012. – № 5. – С. 24–27.
2. Нероев В.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии / В.В. Нероев, О.И. Сарыгина, О.А. Левкина // Вестн. офтальмологии. – 2009. – № 2. – С. 58–60.
3. Нестеров А.П. Диабетические поражения органа зрения / А.П. Нестеров // Пробл. эндокринологии. – 1997. – № 3. – С. 16–19.
4. Нестеров А.Р. Diabetic lesions of the vision organ / А.Р. Нестеров // Probl. of endocrinology (Rus.). – 1997. – № 3. – Р. 16–19.
5. Федорова С.А. Генетические портреты народов Республики Саха (Якутия): анализ митохондриальной ДНК и Y-хромосомы / С.А. Федорова; отв. ред. М.И. Томский. – Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2008. – 235 с.
6. Цитокины и их роль в патогенезе диабетической ретинопатии / М.Б. Анциферов, А.М. Мкртумян, С.В. Сучков [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2010. – № 6. – С. 53–57.
7. Cytokines and their role in the pathogenesis of diabetic retinopathy / M.B. Antsiferov, A.M. Mkrtumyan, S.V. Suchkov [et al.] // Herald of ophthalmology (Rus.). – 2010. – № 6. – P. 53–57.
8. Shadrichev F. E. Diabetic retinopathy: modern approaches to patient management / F. E. Shadrichev // Consilium medicum. – 2012. – № 12. – С. 48–55.
9. Factors associated with changes in endothelin-1 gene expression in patients with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus / B. Strzalka-Mrozik, A. Nowak, J. Gola [et al.] // Mol. Vis. – 2010. – Vol. 16. – P. 1272–1279.
10. Frank R.N. The aldose reductase controversy / R.N. Frank // Diabetes. – 1994. – Vol. 431. – P. 169.
11. Geyer O. Nitric oxide synthase activity in tissues of the bovine eye / O. Geyer, S.M. Podos, T. Mittag // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 12. – P. 786–793.
12. Kang P. Association of RAGE gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy and diabetic nephropathy / P. Kang, C. Tian, C. Jia // Gene. – 2012. – Vol. 500, № 1. – P. 1–9.
13. Relationship of vascular endothelial growth factor (VEGF) +405 G/C polymorphism and proliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes / M. Feghhi, A. Nikzamir, A. Esteghamati [et al.] // Transl. Res. – 2011. – Vol. 158, № 2. – P. 85–91.
14. Role of N-epsilon-carboxy methyl lysine, advanced glycation end products and reactive oxygen species for the development of nonproliferative and proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus / S. Choudhuri, D. Dutta, A. Sen [et al.] // Mol. Vis. – 2013. – Vol. 19. – P. 100–113.
15. U.S. Census Bureau: Profiles of general demographic characteristics 2000 // United States Census 2000. – Washington : Census Bureau, 2001. – P. 1.

## МАТЕРИАЛЫ ОЧЕРЕДНОГО НОМЕРА ЖУРНАЛА

### ДОКЛАД ГЕНЕРАЛЬНОГО ДИРЕКТОРА ГАУ РС (Я) «РБ№1-НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР МЕДИЦИНЫ» Н.В. ЛУГИНОВА на торжественном собрании, посвященном 25-летию создания Центра



Генеральный директор ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ», к.м.н. Лугинов Н.В.

*Глубокоуважаемые члены Правительства Республики Саха (Якутия)!*

*Дорогие наши ветераны, коллеги, гости и участники торжественного собрания!*

Разрешите от имени большого коллектива нашего Центра и от себя лично поздравить вас с 25-летним юбилеем Национального центра медицины – достояния здравоохранения республики и гордости якутян!

Сегодня в этом зале собрались люди, причастные к истории нашего Центра. Это руководители, стоявшие у истоков зарождения уникального многопрофильного Центра. Это врачи, первыми создававшие его высокотехнологичные и специализированные службы. Инженеры, обеспечившие бесперебойную работу современного технического оборудования. Медицинские сестры и санитарки, щедро отдававшие тепло своих сердец пациентам... Одним словом, люди, судьба которых неразрывно связана с Национальным центром медицины. Огромное спасибо и низкий поклон вам – подлинным творцам его яркой истории длиной в четверть века!

Заслуги незаурядных людей, заду-

мавших и воплотивших грандиозную идею строительства уникального Центра медицины на вечной мерзлоте, не забудутся никогда. Смелость, настойчивость, напор, сила убеждения, работоспособность, достоинство и честь его созидателей с годами вызывают все большее восхищение.

Поистине судьбоносным «началом начал» стал визит в республику в июле 1988 г. министров здравоохранения СССР и РСФСР – академика Е.И. Чазова и профессора А.И. Потапова. Ознакомившись с реальной ситуацией в здравоохранении Якутии, они поддержали поднятый руководством республики вопрос о необходимости строительства в Якутске медицинского диагностического центра.

Первый секретарь обкома КПСС Ю.Н. Прокопьев, Председатель Совета министров ЯАССР С.Н. Маркин, министр здравоохранения ЯАССР И.И. Местников и заместитель Председателя Совета министров ЯАССР А.М. Зотеев провели плодотворную подготовительную работу на самом высоком уровне.

А проектирование и строительство объекта возглавил специально приглашенный из Иркутска знаменитый кардиохирург, доктор медицинских наук, профессор В.И. Астафьев. Недюжинные организаторские способности, опыт строительства крупных лечебных объектов и авторитет Всеволода Ивановича помог-

ли наладить контакты с зарубежными партнерами, а также решить первоочередные задачи пуска неординарного проекта на уровне Правительства РСФСР.

Уже 22 августа 1988 г. было подписано соглашение о намерениях между Советом министров ЯАССР и английской фирмой «Микассет-Лимитед» по проведению дальнейших переговоров о заключении контракта на строительство на условиях экспортных поставок угля и леса.

13 мая 1989 г. совместным предприятием «Фарус» и фирмой «Поленски и Цоллнер» были подписаны контракт о строительстве медицинского центра по заказу Совета Министров ЯАССР и договор о кредите с австрийским банком «Кредитанштальт».

16 августа 1989 г. вышло историческое для здравоохранения республики постановление Совета министров



Историческая фотография. Министр МЗ Местников И.И. и профессор Астафьев В.И. на площадке будущего Медицинского центра. 1989 г.

ЯАССР №272 «О строительстве медицинского центра в г. Якутске» и в этом же месяце «Главякутстрой» начал за-кладку фундамента будущего Центра. В дальнейшем все строительные работы «под ключ» выполнила австрийская строительная компания «Полен-ски и Цоллнер» с привлечением более 50 зарубежных фирм-субподрядчиков, в том числе медицинской инжиниринговой компании «Вамед». Это был первый опыт строительства крупнейшего социального объекта в нашей республике с иностранными партнерами. И, наконец, в июле 1992 г. Якутский клинико-диагностический центр принял первых пациентов!

Появление в Якутске уникального больничного комплекса, не имеющего аналогов в Сибири и на Дальнем Востоке, несомненно, связано с именем первого Президента республики М.Е. Николаева. При его поддержке якутские врачи получили возможность повышать квалификацию в ведущих клиниках России и за рубежом, освоили современную медицинскую, диагностическую и компьютерную технику. В сложное для республики время им было принято решение не только завершить строительство Клинико-диагностического центра, но и начать возведение Центра охраны материнства и детства, который был введен в строй в 1997/1998 гг. Вклад Михаила Ефимовича в дальнейшее развитие Медцен-

тра столь велик, что переоценить его просто невозможно.

Значительный вклад в успешное завершение стройки и становление Национального центра медицины, включающего в себя Клинико-диагностический центр и Центр охраны материнства и детства, также внесли заместители Председателя Совета министров ЯАССР, кураторы здравоохранения, культуры и образования М.П. Габышев, В.И. Федоров, секретарь обкома КПСС, куратор здравоохранения А.А. Попов, генеральный директор советско-британского предприятия «Фарус» Т.Я. Гребенкин, первый директор Медцентра П.Н. Яковлев, министры здравоохранения Б.А. Егоров, И.Я. Егоров, В.Л. Александров, гениальный врач с мышлением инженера В.А. Баранов, организатор лабораторной службы Е.П. Попова, учитель и наставник нескольких поколений хирургов, профессор А.И. Иванов, генеральные директора В.С. Петров, В.С. Попов, М.И. Томский, технический директор Г.Н. Исаков, первый директор ЦОМИД А.А. Егорова, организаторы педиатрической службы А.Р. Варфоломеев, Р.И. Александров и многие другие.

Создатели Центра скрупулезно уточняли его функциональное назначение и структуру для оптимального сочетания диагностических возможностей с клинической специализацией. Четкая организация работы и взве-

шенность каждого шага позволили избежать ошибок, а основательная подготовка специалистов – простоев в работе высокотехнологичного оборудования.

Появление в республике Национального центра медицины позволило врачам приступить к внедрению самых современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения, что фактически вывело здравоохранение Якутии на совершенно иной уровень. Именно здесь впервые в регионе появились рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, гибкая и жесткая видеоденситометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ и артериального давления, пренатальная ультразвуковая диагностика, иммуногистохимия, радиоизотопное сканирование, цитогенетика и многое другое.

Сегодня диагностические службы Национального центра медицины ежегодно выполняют более 3 млн. лабораторно-инструментальных исследований. Все это стало возможным благодаря консолидации усилий, знаний и опыта специалистов Центра.

Рождение Медцентра дало импульс к созданию целого ряда служб и направлений, которых до этого в Якутии просто не существовало, таких как лапароскопическая гепатодуоденальная хирургия, сосудистая микрохирургия, ударно-волновая литотрипсия, мини-



Встреча коллектива РБ№1-НЦМ с первым Президентом РС (Я) М.Е. Николаевым. 2017 г.

мально инвазивные рентгеноэндоскопические операции, молекулярная генетика, гипербарическая оксигенация, программный гемодиализ, репродуктивные технологии и многое другое.

Новое тысячелетие РБ №1-Национальный центр медицины открыл «эрой высоких технологий» – она ознаменовалась рождением якутской кардиохирургии и трансплантологии. В 2000 г. академик, министр здравоохранения Российской Федерации Ю.Л. Шевченко и профессора Военно-Медицинской академии им. С.М. Кирова с участием специалистов РБ№1-НЦМ провели первые операции на открытом сердце, а в 2004 г. директор Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, академик Л.А. Бокерия – первую кардиохирургическую операцию ребенку до 1 года.

С того времени сердечно-сосудистая хирургия Якутии проделала огромный путь и заняла одно из ведущих мест в Дальневосточном федеральном округе по количеству и спектру операций на аорте и магистральных сосудах, на сердце в условиях искусственного кровообращения, при врожденных и приобретенных пороках сердца.

Всего, начиная с 2000 г., выполнено более 6,5 тыс. операций на сердце. При этом бессменный руководитель этой службы, доктор медицинских наук, почетный гражданин Республики Саха (Якутия) П.И. Захаров подготовил уже второе поколение якутских кардиохирургов, которым по плечу операции на сердце любой сложности.

В 2016 г. сердечно-сосудистая хирургия Якутии вышла на новый этап своего развития – открылись отделение сердечно-сосудистой хирургии в Педиатрическом центре и стационарные койки в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения. Сегодня в условиях нашего Центра можно спасти пациента с жизнеугрожающей аритмией, не проводя открытую операцию. Благодаря внедренной в 2014 г. радиочастотной абляции появилась возможность кардинально изменить ситуацию в республике с применением рентгеноэндоскопических методов лечения нарушений ритма сердца. На данный момент выполнено уже 79 операций по новой методике.

Еще одним важным шагом в продвижении высоких технологий стала трансплантация органов — единственный эффективный метод лечения больных, которые ранее считались обреченными.

24 марта 2001 г. в Национальном

центре медицины впервые была выполнена пересадка родственной почки от живого донора, которую выполнили специалисты НИИ трансплантологии и искусственных органов Я.Г. Мойсюк, В.В. Тырин и якутские врачи.

У истоков трансплантации в Якутии стояли заслуженный врач РС (Я), заведующий урологическим отделением Г.Н. Николаев, ведущие трансплантологи республики В.С. Петров и А.И. Васильев, которые самостоятельно выполнили уже более 80 подобных операций.

В 2013 г. под руководством сотрудника НИИ трансплантологии и искусственных органов, заведующего отделением трансплантации печени А.А. Аммосова впервые был пересажен фрагмент печени. На сегодня всего выполнено 14 пересадок печени.

Идея развития трансплантологии в республике получила логическое продолжение. В 2016 г. впервые в истории медицины Якутии в результате совместной слаженной работы Республиканских больниц №1 и №2 состоялись успешные операции по пересадке кадаверных почек и печени. Подготовка к внедрению кадаверной трансплантации шла не один год. Был создан регистр реципиентов, обучены специалисты, закуплено необходимое лабораторное оборудование. На сегодня проведено уже 7 пересадок кадаверных органов.

Среди достижений последних лет – выхаживание новорожденных весом от 500 г и выше, согласно новым критериям живорожденности Всемирной организации здравоохранения. Этой областью медицины в нашей республике занимаются врачи Перинатального центра. Такие дети – преждевременно родившиеся, с пороками развития – получили свой шанс на жизнь лишь с открытием Перинатального и Педиатрического центров.

Наши детские хирурги успешно оперируют малышей первых дней и часов жизни с различными врожденными пороками и аномалиями развития головного и спинного мозга, желудочно-кишечного тракта, сердца и других органов и систем. Они владеют широчайшим спектром оперативных методик, активно внедряют методы видеоденсопицеской хирургии. Эти и другие достижения наших коллег позволяют серьезно влиять на младенческую смертность в республике.

Новые перспективы открылись и у геномной медицины в нашей республике. В сентябре 2016 г. на базе Медико-генетической консультации был открыт Медико-генетический центр. Сегодня

медицинско-генетическое обследование проходят более 3 тыс. пациентов, свыше 2 тыс. беременных высокой степени риска и с врожденными пороками развития плода. Специалисты Центра проводят массовый неонатальный скрининг на 5 наследственных заболеваний новорожденных во всех учреждениях родовспоможения республики с почти 100%-ным охватом.

Для повышения качества медицинской помощи и удовлетворенности пациентов в октябре 2010 г. была начата разработка системы менеджмента качества в соответствии с требованиями международного стандарта ИСО. Работы по внедрению были завершены в 2013 г. По итогам сертификационного аудита получен международный сертификат соответствия менеджмента стандарта ИСО 9001:2008. В 2016 г. сертификат был подтвержден.

Непрерывное инновационное развитие Национального центра медицины было бы невозможно без постоянной и активной поддержки со стороны Главы республики Е.А. Борисова, Правительства Республики Саха (Якутия), Государственного Собрания республики-Ил Тумэн, Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) в лице министра М.Е. Охлопкова, Территориального фонда ОМС в лице директора А.В. Горохова.

Безусловно, хорошим подспорьем стала и Программа модернизации здравоохранения, которая послужила стимулом для внедрения новых методов лечения и диагностики. В рамках Национального проекта «Здоровье» наш Центр продолжает работать по 7 направлениям, включая оказание высокотехнологичной медицинской помощи, неонатальный скрининг, пренатальную диагностику и аудиологический скрининг.

С 2007 г. наряду с ведущими федеральными учреждениями России Национальный центр медицины выполняет Государственное задание по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи жителям Российской Федерации. За десять лет ее спектр и объемы заметно выросли. Если в 2007 г. высокотехнологичная помощь оказывалась по 2 профилям в пределах 210 квот, то сегодня число профилей увеличилось до 13, а плановый объем составляет более 1000 квот.

Наши ближайшие планы по расширению спектра высокотехнологичной помощи в первую очередь связаны с внедрением кохлеарной имплантации и операций на позвоночнике у детей при сколиозах 2-й-3-й степени.

13 июня этого года впервые в истории здравоохранения нашей республики, совместно с коллегами из федерального Государственного научно-клинического центра оториноларингологии, хирургии головы и шеи ФМБА России, были проведены операции по вживлению кохлеарных имплантов у детей с врожденной глухотой. И сегодня руководитель данного учреждения, член корреспондент РАН, профессор Н.А. Дайхес вместе с нами.

Подводя итог пройденному пути длиной в четверть века, можно сказать наверняка: Медцентр не просто оправдал ожидания людей, он превзошел их!

Сегодня РБ№1-НЦМ – это крупнейший многопрофильный современный Центр, имеющий в своем составе 45 специализированных клинических подразделений на 727 круглосуточных коек, 20 операционных залов и 5 реанимационных отделений. Ежегодно в поликлинических подразделениях НЦМ проходят обследование около 70 тыс. пациентов, а 20 тыс. пациентов получают стационарное лечение. Выполняется более 12 тыс. операций, из них 3000 – детям. В стенах НЦМ ежегодно принимают свыше 2 тыс. родов.

Повышение эффективности де-

ятельности любого учреждения невозможно без заинтересованности персонала и вовлеченности его в реализацию общих задач. Не без гордости могу сказать: у нас сложился коллектив известных и авторитетных профессионалов. 22 из них являются главными внештатными специалистами Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия), 5 – членами профильных комиссий Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Нынешний коллектив Центра – это 2500 сотрудников, 18% из которых работают с момента открытия. Добросовестный труд наших коллег оценен по достоинству. У нас работают 9 заслуженных врачей Российской Федерации, 23 заслуженных врача Республики Саха (Якутия). 94 сотрудника – отличники здравоохранения СССР и Российской Федерации, 271 – отличники здравоохранения Республики Саха (Якутия), 3 заслуженных работника здравоохранения РФ, 4 – здравоохранения РС (Я). 5 специалистов отмечены знаком «Гражданская доблесть». Среди наших коллег – 3 доктора и 51 кандидат медицинских наук. Свыше 73% врачей и среднего медицинского персонала имеют квалификационные категории.

Профессиональная переподготовка и повышение квалификации специалистов – основа кадровой политики Медцентра. И тут неоценимую поддержку и помочь оказывает Попечительский совет. Существенная помощь попечителей, продолжающих добрые традиции российского меценатства, направлена на профессиональную подготовку медицинских кадров, развитие научного и практического потенциала сотрудников. В этом году авторы наиболее актуальных научно-практических работ будут удостоены грантов уже в 9-й раз.

Подводя итоги работы нашего Центра за 25 лет, необходимо отметить, что он действительно стал национальным достоянием, динамично развивающимся инновационным современным конкурентоспособным медицинским Центром.

Позвольте еще раз поздравить всех с этой замечательной датой – 25-летием Национального центра медицины! И пожелать каждому крепкого здоровья, успехов, а нашему Центру – процветания и новых свершений на благо здоровья жителей нашей республики!

Мы гордимся своей историей, сегодня мы уверенно чувствуем себя в глобальном мире здравоохранения и с оптимизмом смотрим в будущее!

Якутск, 16 июня 2017 г.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 159.9.07

### О.В. Бегиев, Я.В. Винокурова, В.Г. Бегиев, А.С. Гольдерова ОСОБЕННОСТИ ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ СЛУХА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

В статье рассматривается склонность к девиантному поведению, социально-психологическая адаптация и адаптивность детей с нарушениями слуха. Получены достоверные различия по выраженности некоторых показателей при сравнительном анализе шкал девиантного поведения детей с нарушением слуха и детей без подобных нарушений. Результаты исследования подтвердили взаимосвязь девиантного поведения с адаптивностью детей с нарушением слуха.

**Ключевые слова:** девиантное поведение, адаптивность, социально-психологическая адаптация, дети с нарушением слуха.

The article considers the propensity to deviant behavior, social and psychological adaptation and adaptability of children with hearing impairments. There were revealed significant differences in the expression of some indicators in a comparative analysis of the scale of deviant behavior of children with hearing impairment and children without it. The results of the study confirmed the relationship between deviant behavior and the adaptability of children with hearing impairment.

**Keywords:** deviant behavior, adaptability, social and psychological adaptation, children with hearing impairment.

СВФУ им. М.К. Аммосова: **ВИНОКУРОВА Яна Васильевна** – ст. препод. Ин-та психологии, **БЕГИЕВ Олег Владимирович** – студент 5 курса Ин-та психологии, **БЕГИЕВ Владимир Георгиевич** – д.м.н., проф., Медицинский институт, **ГОЛЬДЕРОВА Айталина Семеновна** – д.м.н., гл.н.с. – руководитель отдела ФГБНУ «ЯНЦ КМП».

По данным Всемирной организации здравоохранения, примерно 10% населения планеты имеет те или иные нарушения слуха. На тысячу новорожденных 3-4 ребенка рождаются с проблемами слуха, 50% случаев нарушения слуха связаны с генетическим фактором. По данным Министерства

труда и социального обеспечения Республики Саха (Якутия), в ней проживает 2 443 чел., являющихся инвалидами по слуху (2,5 на 1000 населения).

Детям с нарушением слуха намного труднее адаптироваться в обществе, чем здоровым детям, а точнее обществу крайне трудно принимать детей с

ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ). Из-за этого у детей с нарушением слуха может появиться девиантное поведение [13].

«Девиантное поведение — одно из видов отклоняющегося поведения, связанное с нарушением соответствующих возрастных, социальных норм и правил поведения, характерных для микросоциальных отношений и малых половозрастных групп. Этот тип поведения можно назвать антидисциплинарным» [1].

Девиантное поведение может образоваться под действием не только внешних факторов (принуждение и унижение окружающими девианта или нехватка внимания и любви от них), но и внутренних (предрасположенность к девиации, поведение или любопытство) [3,9]. Человек может стать девиантом не только из-за того, что общество, в котором в данный момент находится индивид, не принимает его, но и из-за личностных особенностей человека.

Психологические особенности детей с недостатками слуха привлекали внимание педагогов и врачей психиатров уже с середины XIX в. Развитие российской сурдопедагогики того времени связано с педагогической деятельностью и исследованиями таких известных ученых, как В.И. Флери, А.Ф. Остроградский, Н.М. Лаговский, Ф.А. Рай. Так, В.И. Флери описывал особенности развития движений глухих, указывая на неточную координацию, неуверенность движений. Н.М. Лаговский писал о наличии у глухих детей остатков слуха, которые могут быть активизированы и развиты. Ему принадлежит одна из первых попыток создания классификации людей, имеющих нарушения слуха. В компенсации нарушенного психического развития при глухоте Н.М. Лаговский отмечал большую роль зрительного восприятия [2, 16].

Девиантное поведение у детей и подростков с ОВЗ часто является реакцией на неблагоприятные условия (социальные либо микросоциальные), в которых они оказываются, тогда как социально приемлемые способы поведения ещё не сформировались. Дезадаптация и девиантное поведение тесно связаны и влияют друг на друга [11]. При проведении коррекционной работы необходимо учитывать не только психическое, но и социальное состояние ребёнка [15], тем более ребёнка с ОВЗ. Однако помочь детям, подверженным по каким-либо причинам девиациям, в основном ограничи-

вается задачами коррекционных школ, в которых находятся такие дети.

Рост преступности среди несовершеннолетних показывает малую эффективность существующей системы работы по профилактике отклоняющегося поведения и то, что она направлена в основном на социальный аспект и никак не взаимодействует с личностными нарушениями. В современном обществе наряду с ростом позитивных девиаций усиливаются также и негативные девиации: алкоголизм, преступность, употребление психоактивных веществ и аморальное поведение [4]. По данным социологов, сегодня для 85% населения страны характерна в той или иной степени деморализованность. Типичными реакциями на аномию становятся безразличие к средствам достижения цели, коррупция, цинизм, экстремизм.

Возникновение отклоняющегося поведения у подростков обычно относят к проявлениям кризиса переходного возраста. «Подростковая девиация, проявляющаяся в самых различных формах, приобретает черты массового явления, которое отличается устойчивыми тенденциями роста, широким распространением на подростковую и порой даже детскую часть молодежи. За 2014 г. в России каждое 20-е преступление было совершено несовершеннолетними или при их участии. Всего за один год было выявлено 54 369 несовершеннолетних, совершивших преступление» [10].

Таким образом, в настоящее время, несмотря на увеличение способов и методов работы по профилактике с несовершеннолетними, кризисные ситуации во всех сферах жизнедеятельности ведут к росту девиации среди подростков. Ссылаясь на официальную статистику и научные исследования ученых, можно говорить о явном увеличении девиантного поведения среди подростков [4,10]. Наибольшие трудности в приспособлении к требованиям современной сложной экономической, политической и духовной жизни испытывают подростки с различными нарушениями в развитии [6, 7, 9].

**Цель исследования** — выявить склонность к девиантному поведению у детей с нарушением слуха.

**Методы и материалы исследования.** Исследование было проведено на базе специальной (коррекционной) общеобразовательной школы-интерната I вида для глухих детей г. Якутска. Были обследованы 21 школьник 8-12 классов, из них 7 мальчиков (33,3%),

14 девочек (66,7%). Контрольную группу составили 25 школьников общеобразовательной школы №24 г. Якутска без нарушения слуха, из них 14 мальчиков (56%), 11 девочек (44%). Использовались следующие методики психологической диагностики: определение склонности к отклоняющемуся поведению (Орёл А.Н.) [8]; диагностика социально-психологической адаптации (Роджерса-Даймонда) [12]; многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (А.Д. Маклакова, С.В. Чермянина) [5]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ SPSS. Равенство выборочных средних проверяли по параметрическому t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Корреляционный анализ показателей крови был проведен по двустороннему критерию Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** Определение склонности к отклоняющемуся поведению по методике Орёл А.Н. (1998) у учащихся коррекционной школы с нарушением слуха (n=21) выявило по шкалам следующие особенности:

— «склонность к преодолению норм и правил» — у 16 (76,2%) подростков выявлена предрасположенность к отрицанию общепринятых норм и ценностей, образцов поведения, т.е. склонность противопоставлять собственные нормы и ценности групповым, тенденция «нарушать спокойствие», а у 5 (23,8%) — склонность следовать стереотипам и общепринятым нормам поведения;

— «склонность к аддиктивному поведению» — у всех (100%) опрошенных отсутствует, что свидетельствует о хорошем социальном контроле поведенческих реакций;

— «склонность к самоповреждающему и саморазрушающему поведению», т.е. низкая ценность собственной жизни, склонность к риску, выраженная потребность в острых ощущениях, садо-мазохистские тенденции — выявлена у 5 (23,8%) обследованных лиц, у остальных готовность к реализации саморазрушающего поведения отсутствует;

— «склонность к агрессии и насилию», т.е. наличие агрессивных тенденций — выявлена у 7 испытуемых (33,3%), у 14 (66,7%) обследованных отмечается неприемлемость насилия как средства решения проблем и агрессии как способ выхода из фрустрирующей ситуации;

— «волевой контроль эмоциональных реакций», т.е. нежелание или не-

способность контролировать поведенческие проявления эмоциональных реакций – у всех (100%) испытуемых оказался слабым;

– «склонность к деликвентному поведению» (отклонение от общепринятых норм) – у всех (100%) испытуемых имел низкий уровень социального контроля.

Было проведено сравнение у двух обследуемых групп показателей шкал склонности к отклоняющемуся поведению по методике Орла А.Н. [14]. Результаты сравнительного анализа показали, что по шкале «склонность к преодолению норм и правил» обнаружены статистически достоверные различия высокого уровня значимости ( $p<0,001$ ). В среднем значения склонности к преодолению норм и правил в группе детей с нарушением слуха выше, чем у детей без подобных патологий. Это свидетельствует о том, что у детей со слуховым дефектом наблюдается недостаточный опыт общения и, как следствие, возникают трудности в понимании норм и правил поведения в различных ситуациях. «Склонность к аддиктивному поведению» в группе детей с нарушением слуха оказалась выше, чем в контрольной группе. Наиболее значимые различия выявлены по шкалам склонности «к самоповреждающему поведению» ( $p<0,001$ ), «к агрессии и насилию» ( $p<0,001$ ), что свидетельствует о недостаточной сформированности эмоционального контроля у детей со слуховым дефектом. У детей с нарушениями слуха показатели «волевого контроля эмоциональных реакций» ( $p<0,001$ ) и «склонности к деликвентному поведению» ( $p<0,001$ ) также оказались значимо высокими по сравнению с контрольной группой (рис.1).

Диагностика по методике К. Роджерса и Р. Даймонда, оценивающая социально-психологическую адаптацию и связанных с этим черт личности, указывает, что у всех обследованных подростков показатели всех шкал (адаптация, приятие других, интернальность, самовосприятие, эмоциональная комфортность и стремление к доминированию) варьируют в пределах нормы.

Анализ данных по многоуровневому личностному опроснику «Адаптивность» (А.Д. Маклакова, С.В. Чермянина) установил, что у детей с нарушениями слуха показатели по категориям:

– «нервно-психическая устойчивость» – у 12 (57,1%) оказались ниже среднего, т.е. отмечались низкий уровень поведенческой регуляции

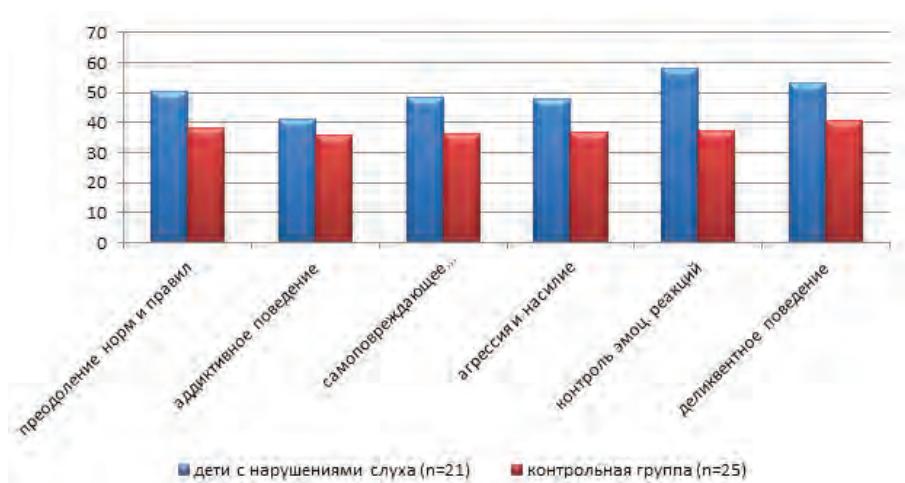


Рис.1. Сравнительная характеристика показателей по шкалам склонности к отклоняющемуся поведению у детей с нарушениями слуха и контрольной группы

и определенная склонность к нервно-психическим срывам, отсутствие адекватности самооценки и реального восприятия действительности. У 9 (42,9%) испытуемых нервно-психическая устойчивость была выше среднего уровня, что говорит о высокой адекватной самооценке и реальном восприятии действительности;

– «коммуникативные способности» и «моральная нормативность» – у 21 (100%) испытуемого находятся в пределах нормы;

– «личностный адаптивный потенциал» – у 5 испытуемых (23,8%) относились к группе высокой и нормальной адаптивности, т.е. для них характерны легкая адаптация к новым условиям, коллективу, адекватная ориентация в ситуации, быстрая выработка стратегии своего поведения, неконфликтность и высокая эмоциональная устойчивость. У остальных 16 (76,2%) испытуемых выявлена удовлетворительная адаптивность, т.е. возможность развития различных акцентуаций при смене привычных условий и деятельности. Эти лица, как правило, обладают невысокой эмоциональной устойчивостью, возможны асоциальные срывы, проявление агрессии и конфликтности.

Лица этой группы требуют индивидуального подхода, постоянного наблюдения, коррекционных мероприятий (рис.2).

С целью оценки взаимосвязи девиантного поведения (Орёл А.Н.) и адаптивности (Маклакова А.Д., Чермянина С.В.) у детей с нарушениями слуха был проведен корреляционный анализ, он выявил значимую взаимосвязь:

1) между шкалами «склонность к преодолению норм и правил» и «моральная нормативность» ( $p<0,05$ ), свидетельствующую о недостаточном формировании понимания норм и правил, которое приводит к проблемам соблюдения норм и правил общественного поведения;

2) между шкалами «склонность к аддиктивному поведению» и «моральная нормативность» ( $p<0,05$ ), указывающую на то, что у детей с нарушением слуха из-за неадекватности оценки



Рис.2. Результаты многоуровневого личностного опросника «Адаптивность» (Маклакова А.Д., Чермянина С.В.) у детей с нарушениями слуха (%)

своего места в коллективе и неспособности поддержания общепринятых норм поведения существует опасность «ухода» от реальности посредством изменения психического состояния, например, с помощью психотропных средств;

3) между шкалами «волевой контроль эмоциональных реакций» и «нервно-психическая устойчивость» ( $p<0,05$ ), свидетельствующую о низком контроле поведенческой и эмоциональной регуляции;

4) между шкалами «волевой контроль эмоциональных реакций» и «коммуникативные способности» высокого уровня значимости ( $p<0,001$ ), свидетельствующую, что из-за несформированности эмоционального контроля возникают трудности в построении контактов с окружающими;

5) между шкалами «склонность к деликвентному поведению» и «личностным адаптивным потенциалом» ( $p<0,05$ ).

Таким образом, развитие личности и самосознания детей с нарушением слуха проходит в сложных условиях. Из-за ограниченных возможностей спонтанного усвоения социального опыта возникают различной степени замедление процесса переработки информации, трудности адаптации и общения с окружающими людьми, что в свою очередь может привести к возникновению девиантного поведения.

## Выводы

1. Дети с нарушением слуха имеют склонность к девиантному поведению с нарушением волевого контроля и эмоциональных реакций.

2. При оценке социально-психологической адаптации детей с нарушением слуха отклонений от нормы не было выявлено, однако такое состояние возможно в пределах учебного заведения.

3. Оценка адаптивности у детей с нарушением слуха определяется со снижением от нормы, т.е. наблюдаются склонность к нервно-психическим срывам, признаки различных акцентуаций и проявление агрессивности и конфликтности.

4. Проявления склонности к девиантному поведению у детей с нарушением слуха выражены сильнее, чем у детей без подобной патологии.

5. Девиантное поведение у детей с нарушением слуха взаимосвязано с уровнем адаптивности, следовательно можно предположить, что чем ниже уровень адаптивности у детей с нарушением слуха, тем выраженное склонность к девиантному поведению.

## Литература

- Беличева С.А. Социально-педагогическая поддержка детей и семей группы риска. Межведомственный подход / С.А. Беличева. – М.: Социальное здоровье России, 2006.
- Belicheva S.A. Social and pedagogical support of children and families at risk. Interdepartmental approach / S.A. Belicheva. – M.: Social Health of Russia, 2006.
- Богданова Т.Г. Сурдопсихология/ Т.Г. Богданова – М.: Академия, 2002.
- Bogdanova T.G. Audiopsychology / T.G. Bogdanova. – M.: Academy, 2002.
- Богданова Т.Г. Образ мира как результат системной и иерархической организации познавательной сферы лиц с особыми познавательными потребностями / Т.Г. Богданова // Специальная педагогика и специальная психология: современные проблемы теории, истории, методологии: мат-лы 4-го междунар. теоретико-методол. семинара, (Москва, 4 апр. 2012 г.). – М., 2012.
- Bogdanova T.G. The image of the world as a result of the systemic and hierarchical organization of the cognitive sphere of persons with special cognitive needs / T.G. Bogdanova // Special pedagogy and special psychology: modern problems of theory, history, methodology: materials of the 4th intern. theoretical and methodological seminar (M., 4 April. 2012). – M., 2012.
- Грибанова Г.В. Подростки с нарушениями в аффективной сфере / Г.В. Грибанова, К.С. Лебединская, М.М. Райская. – М. Педагогика, 1998.
- Gribanova G.V. Adolescents with disorders in the affective sphere / G.V. Gribanova, K.S. Lebedinskaya, M.M. Rajskaia. – M., 1998.
5. Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО-АМ) / А.Г. Маклакова, С.В. Чермьянина // Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учеб. пособие / Ред. и сост. Д.Я. Райгородский – Самара: Издательский Дом «БАХРАХ-М», 2006. – С. 549-672.
- Maklakova A.G. Multi-level personal questionnaire «Adaptability» (MLO-AM) / A.G. Maklakova, S.V. Chernyaniina // Practical psychodiagnostics. Methods and tests: tutorial / Ed.– Comp. D.Ya. Raigorodsky. – Samara: Publishing House «Bakhraakh-M», 2006.– p. 549-672.
6. Назарова Н.А. Инклюзивное и специальное образование: препятствия и риски развития / Н.А. Назарова // Специальная педагогика и специальная психология: современные проблемы теории, истории, методологии: мат-лы 4-го междунар. теоретико-методол. семинара. М., 2012.
- Nazarova N.A. Inclusive and special education: obstacles and development risks / N.M. Nazarova // Special pedagogy and special psychology: modern problems of theory, history, methodology: materials of the 4th intern. theoretical and methodological seminar. – M., 2012.
7. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования / А.Д. Наследов – СПб.: Речь, 2004. – 392 с.
- Nasledov A.D. Mathematical methods of psychological research / A.D. Nasledov. – SPb.: Rech', 2004. – 392 p.
8. Определение склонности к отклоняющемуся поведению (А.Н.Орел) / Фетискин Н.П., Козлов В.В., Мануйлов Г.М. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. – М., Изд-во Института Психотерапии. 2002. С.362-370.
- Determination of propensity to deviant behavior (A.N. Orel) / N.P. Fetiskin, V.V. Kozlov, G.M. Manuylov. Socio-psychological diagnosis of personality development and small groups. – M., Publishing house of the Institute of psychotherapy, 2002. – p.362-370.
9. Петрова В.Г. Отношение глухих учащихся к товарищам и самооценка // Психология глухих детей / В.Г. Петрова; Под ред. И.М. Соловьева и др. – М., 1971.
- Petrova V.G. The attitude of deaf students to comrades and self-conception / V.G. Petrova // Psychology of deaf children / Ed. I.M.Solov'yov et al. – M., 1971.
10. Попова Т.М. Теоретико-методологические проблемы изучения девиантного поведения подростков с нарушением развития / Т.М. Попова // Специальная педагогика и специальная психология: современные проблемы теории, истории, методологии: мат-лы 4-го междунар. теоретико-методол. семинара. – М., 2012.
- Popova T.M. Theoretical -methodological problems of studying the deviant behavior of adolescents with developmental disabilities /T.M. Popova // Special pedagogy and special psychology: modern problems of theory, history, methodology: materials of the 4th intern. theoretical and methodological seminar. – M., 2012.
11. Попова Т.М. Дезадаптация как предпосылка развития девиантного поведения у лиц с ограниченными возможностями здоровья / Т.М. Попова // Специальное образование. – М., 2013. – №1.
- Popova T.M. Disadaptation as a prerequisite for the development of deviant behavior in persons with health disabilities / T.M. Popova // Special education. – M., 2013.
12. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учеб. пособие./ ред.-сост. Д.Я. Райгородский – Самара: Издательский Дом «БАХРАХ». – 1998. – 672с.
- Practical psychodiagnostics. Methods and tests: tutorial / Ed.-Comp. D.Ya. Raigorodsky – Samara: Publishing House «Bakhraakh». – 1998. – 672 p.
13. Пршегпская Т.Н. Особенности самооценки и уровня притязаний у глухих и слышащих школьников / Т.Н. Пршегпская // Дефектология. – 1989. – № 5.
- Prshgorskaya T.N. Features of self-conception and level of claims in deaf and hearing students /T.N. Prshgorskaya // Defectology. – 1989. – № 5.
14. Рубинштейн С.Л. Основы общей психологии / С.Л. Рубинштейн. – СПб.: Питер, 2000. – 712 с.
- Rubinstein S.L. Fundamentals of General Psychology / S.L. Rubinstein. – Spb.: Peter, 2000. – 712 p.
15. Свиницкая Т.А. Профилактика девиантного поведения подростков в социальной работе / Т.А. Свиницкая // Молодой ученый. – 2015. – №11. – С. 1224-1226.
- Svintitskaya T.A. Prevention of deviant behavior of adolescents in social work /T.A. Svintitskaya // Molodoj uchenyj. – 2015. – № 11. – P. 1224-1226.
16. Шокор-Троцкая М. (Бурлакова). Коррекция сложных речевых расстройств / М. Шокор-Троцкая (Бурлакова) – М.: ЭКСМО – Пресс, 2000.
- Shokhor-Trotskaya M. (Burlakova). Correction of complex speech disorders / M. Shokhor-Trotskaya (Burlakova). – M.: EKSMO-Press, 2000.

Л.Н. Шантанова, С.М. Николаев, И.Э. Матханов, С.М. Гуляев,  
Н.К. Татаринова, Б.А. Муруев, В.Г. Банзаракшев

## СТРЕСС-ПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА *FORNICIUM UNIFLORUM L.*

УДК 615.43

В работе представлены результаты исследований адаптогенных свойств извлечений из левзеи одноцветковой (*Fornicium uniflorum L.*). Целью исследования явилась оценка стресс-протективной активности извлечений из левзеи одноцветковой в эксперименте при иммобилизационном стрессе у белых крыс. Исследование показало, что сухой экстракт из корневищ *Fornicium uniflorum* обладает выраженным стресс-протективным свойством при 18-часовом иммобилизационном стрессе у крыс, препятствует развитию признаков «триады Селье»: гипертрофии надпочечников, инволюции иммунокомпетентных органов (тимуса и селезенки), предупреждает развитие грубых деструкций в слизистой оболочке стенки желудка.

**Ключевые слова:** адаптогены, фитоэcdистероиды, *Fornicium uniflorum L.*, иммобилизационный стресс, антиоксидантная активность.

The results of studies on the adaptogenic properties of *Fornicium uniflorum L.* extracts has been given in the present article. The aim of the study was to evaluate stress-protective activity of extracts from *Fornicium uniflorum L.* at immobilization stress in white rats. The dry extract from *Fornicium uniflorum* rhizomes has stress protective properties in 18-hour immobilization stress simulated in white rats. It has been revealed that the given plant remedy prevents from the development of the "Selye's triad" signs: hypertrophy of renal glands, involution of immune competent organs (thymus and spleen), as well it prevents heavy destructions in the stomach mucosa of white rats. It has been established that the stress-protective effect of the tested plant remedy is due to its inhibiting influence in the processes of free radical oxidation that is testified by the decrease in the concentration of TBA-active products. The antioxidant activity of the *Fornicium uniflorum* extract is due to the capacity of phytoecdysteroids and phenolic compounds contained in the plant, to render the direct antiradical effect, as well to increase the activity of the endogenous antioxidant system of the defence in the animals.

**Keywords:** adaptogens, phytoecdysteroids, *Fornicium uniflorum L.*, immobilization stress, antioxidant activity.

**Введение.** На современном этапе развития общества отмечается рост т.н. «болезней цивилизации», фиксируются новые, ранее не известные нозологические формы и синдромы, связанные с депрессией адаптационно-приспособительных механизмов, особенно часто у людей, живущих в неблагоприятных экологических и климатогеографических условиях. В условиях Крайнего Севера организм человека наиболее подвержен влиянию целого комплекса неблагоприятных факторов, истощающих его адаптивные резервы, влияющих на здоровье и способствующих развитию болезней. В этой связи проблемы повышения неспецифической сопротивляемости организма с помощью фармакологических средств – адаптогенов становятся все более актуальными. Для этой цели перспективным направлением является разработка средств растительного происхождения, лишенных многих недостатков химиотерапевтических

средств, таких как привыканье, токсичность, развитие побочных негативных реакций при длительном применении.

Группа адаптогенов растительного происхождения достаточно многочисленна, многие из этих растений издревле применялись в народной медицине в качестве общеукрепляющих, тонизирующих средств. Механизм их действия долгое время оставался неизвестен. В современной концепции биологически активные вещества, ответственные за фармакологический эффект растительных адаптогенов, условно разделяются на три группы: фенольные соединения, тетрациклические тритерпеноиды (тритерпеновые гликозиды) и оксилипиды. Эти соединения структурно подобны эндогенным медиаторам и гормонам центральных стресс-реализующих систем организма – симпто-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой.

Однако эти механизмы далеко не единственные, существует множество других биологически активных веществ, обуславливающих адаптогенные свойства растения [15]. Такими веществами являются фитоэcdистероиды, являющиеся полигидроксилированными стеринами, структурно идентичными или близкими к истинным гормонам линьки насекомых; они содержатся практически во всех растительных объектах, но различия в уровнях концентрации достигают до 8-9 порядков [8]. Физиологическое влияние фитоэcdистероидов на организм

человека и теплокровных животных весьма разнообразно: они регулируют обменные процессы, являясь лигандами для внутриклеточных и мембранных рецепторов, обладают способностью изменять гомеостаз организма, воздействуя на рост, дифференацию и запрограммированную смерть клеток [13], обладают психостимулирующим, адаптогенным, тонизирующим, иммуномодулирующим и др. видами действия [1, 5, 6, 9, 10]. Несмотря на высокую биологическую активность фитоэcdистероидов, в настоящее время существует единственное фармакопейное эcdистероидсодержащее растение – левзея сафлоровидная (*Leuizea carthamoides* (Willd.)), препараты которой используются в клинической практике. В связи с этим поиск новых природных источников фитоэcdистероидов, изучение их состава и свойств является перспективным направлением современной фармакологической науки. Нами разработан способ получения сухого экстракта из корневищ растения – левзеи одноцветковой (*Fornicium uniflorum L.*), содержащего эcdистероиды [4].

**Целью** настоящего исследования явилось определение стресс-протективной активности сухого экстракта из корневищ *Fornicium uniflorum* в эксперименте при иммобилизационном стрессе у крыс.

**Материал и методы исследования.** Эксперименты проводили на крысах линии Wistar обоего пола массой 180-200 г в соответствии с правилами,

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН: **ШАНТАНОВА Лариса Николаевна** – д.б.н., зав. лаб., shantanova@mail.ru, **НИКОЛАЕВ Сергей Матвеевич** – д.м.н., гл.н.с., nikolaev@mail.ru, **ГУЛЯЕВ Сергей Мирович** – к.м.н., с.н.с., gulyaev@inbox.ru, **ТАТАРИНОВА Наталья Константиновна** – аспирант, **МУРУЕВ Баир Андреевич** – аспирант, bai.andr@mail.ru; **МАТХАНОВ Иринчей Эдуардович** – к.м.н., с.н.с. Российского научного центра медицинской реабилитации и курортологии МЗ РФ, г. Москва; **БАНЗАРАКШЕЕВ Виталий Гамбалович** – к.м.н., доцент МИ Бурятского гос. ун-та, gambalovi4@mail.ru.

принятыми «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986 г.), приказом МЗ РФ № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики» (19.06.2003 г.). Животные были распределены на 4 группы: группу интактных животных, контрольную группу и две опытные группы. Крысам 1-й опытной группы вводили внутрижелудочно водный раствор экстракта из корневищ *Fornicium uniflorum* в дозе 100 мг/кг в объеме 10 мл/кг в течение 7 дней до стрессорного воздействия (1 раз в день за 30 мин до кормления). Крысам 2-й опытной группы вводили внутрижелудочно деалкоголизированный экстракт *Leuiza carthamoides* в дозе 5,0 мл/кг, служивший препаратом сравнения. Животные контрольной группы получали эквиобъемное количество дистиллированной воды по аналогичной схеме. На 7-е сут эксперимента животных контрольной и опытных групп подвергали иммобилизационному стрессу. Модель иммобилизационного стресса воспроизводили путем фиксации животных в положении лежа на спине в течение 18 ч [11]. После окончания эксперимента животных декапитировали под эфирным наркозом, брали кровь для биохимических анализов, извлекали органы (надпочечники, тимус, селезенку, желудок), определяли изменение относительной массы иммунных органов после стресса, а также степень деструктивных повреждений слизистой оболочки стенки желудка с подсчетом индекса Паулса [2]. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления (СРО) определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [7]. Антиоксидантный статус оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [3] и содержанию восстановленного глутатиона [12]. Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследований установлено, что 18-часовой иммобилизационный стресс у крыс сопровождается развитием классической «триады Селье»: гипертрофией надпочечников, инволюцией иммунокомпетентных органов, повреждением слизистой оболочки стенки желудка (табл. 1-2). У крыс, получавших экстракт *F. uniflorum*, отмечали уменьшение выраженности признаков «триады Селье»: масса надпочечников была на 30% меньше, масса тимуса и селезенки соответственно на 48 и 41%

Таблица 1

**Влияние экстракта *F. uniflorum* на выраженность признаков «триады Селье» у крыс при 18-часовом иммобилизационном стрессе**

Группа животных	Относительная масса органов, мг/100 г		
	тимус	селезенка	надпочечники
Интактная (n=6)	47,0± 2,88	491,6±37,84	16,8±1,77
Контрольная (n=8) (стресс+H <sub>2</sub> O)	34,6± 3,89	282,6±20,56	25,0± 2,24
Опытная 1 (n=8) (стресс+ <i>F. uniflorum</i> )	51,5± 5,79*	400,8± 29,42*	17,5± 1,72*
Опытная 2 (n=8) (стресс+ <i>L. carthamoides</i> )	40,2± 3,00	404,0± 26,36*	17,6± 0,75*

Примечание. В табл. 1-3 \* значимость различий по сравнению с контролем при p<0,05.

Таблица 2

**Влияние экстракта *F. uniflorum* на выраженность повреждений слизистой оболочки желудка белых крыс при 18-часовом иммобилизационном стрессе**

Показатель	Группа животных			
	интактная (n=8)	контрольная (стресс+H <sub>2</sub> O) (n=8)	опытная 1 (стресс+экстракт <i>F. uniflorum</i> ) (n=8)	опытная 2 (стресс+экстракт <i>L. carthamoides</i> ) (n=8)
Кровоизлияния, %	0	100	40	50
Среднее число кровоизлияний на 1 крысу	0	4,8	2,5	2,7
ИП для кровоизлияний	0	0,38	0,12	0,13
Эрозии, %	0	60	0	30
Среднее число эрозий на 1 крысу	0	2,6	0	0,6
ИП для эрозий	0	0,13	0	0,02
Язвы полосовидные, %	0	50	0	0
Среднее число язв на 1 крысу	0	1,0	0	0
ИП для язв	0	0,04	0	0

Примечание. ИП – индекс Паулса.

Таблица 3

**Влияние экстракта *F. uniflorum* на интенсивность процессов СРО и состояние антиоксидантной системы крыс при 18-часовом иммобилизационном стрессе**

Показатель	Группа			
	интактная (n=8)	контрольная (стресс+H <sub>2</sub> O) (n=8)	опытная 1 (стресс+экстракт <i>F. uniflorum</i> ) (n=8)	опытная 2 (стресс+экстракт <i>L. carthamoides</i> ) (n=8)
МДА, мкмоль/л	4,8±0,21	10,3±0,55	7,5±0,28*	7,8±0,62*
Восстановл. глутатион, ммоль/мл	0,73±0,041	0,56±0,024	0,69±0,07*	0,75±0,050*
Каталаза, мкат/л	25,5±1,13	15,4±0,97	20,4±2,03*	25,8±1,54*
СОД, ед. активности	11,2±0,78	4,3±0,31	7,3±0,65*	6,8±0,27*

больше по сравнению с аналогичными показателями у крыс контрольной группы. Иммобилизационный стресс у крыс контрольной группы вызывал повреждения слизистой оболочки стенки желудка в виде точечных кровоизлияний, эрозий и полосовидных язв. У крыс 1-й опытной группы, получавших экстракт *F. uniflorum*, стрессорные повреждения слизистой оболочки стенки желудка были менее выражены. Эрозий слизистой оболочки стенки желудка у них не обнаруживали в отличие от крыс 2-й опытной группы. Глубоких повреждений в слизистой оболочке стенки желудка в виде полосовидных язв у крыс опытных групп не отмечали. Таким образом, введение крысам

используемого средства оказывало выраженный гастропротективный эффект при стрессовом воздействии.

Профилактическое введение сухого экстракта *F. uniflorum* оказывало выраженное антиоксидантное действие: концентрация МДА была на 27% меньше, активность каталазы и СОД была на 32 и 70% соответственно выше, а содержание восстановленного глутатиона на 23% больше по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы (табл.3). Показатели антиоксидантной активности у крыс, получавших испытуемое средство, были сопоставимы с таковыми показателями у крыс, получавших *L. carthamoides*.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что экстракт *F. uniflorum* обладает выраженным стресс-протективным свойством, препятствует развитию стресс-реакции – гипертрофии надпочечников, инволюции иммунокомпетентных органов и деструкции в слизистой оболочке стенки желудка у крыс при иммобилизационном стрессе. Известно, что важную роль в развитии стрессовых повреждений органов играет активизация свободнорадикального окисления, ведущая к нарушению структурной целостности липидного слоя клеточных мембран и снижению активности мембраносвязанных ферментов. Длительная многочасовая иммобилизация сопровождается усилением продукции свободных радикалов, интенсификацией процессов ПОЛ и депрессией антиоксидантной системы защиты, о чем свидетельствуют увеличение содержания МДА в сыворотке крови и снижение активности ферментов антиоксидантной защиты у крыс контрольной группы. Стресс-протективное действие испытуемого средства связано с ингибирующим влиянием на процессы СРО. Вклад в реализацию антиоксидантной активности экстракта *F. uniflorum* вносят кроме веществ фенольной природы также и эcdистероиды растения, обладающие как прямыми антирадикальными свойствами, так и способностью повышать уровень эндогенной антиоксидантной системы защиты организма животных [14].

**Заключение.** Сухой экстракт *F. uniflorum* обладает выраженными стресс-протективными свойствами при 18-часовом иммобилизационном стрессе у белых крыс. Испытуемое средство препятствует развитию классических признаков «триады Селье»: гипертрофии надпочечников, инволюции иммунокомпетентных органов, деструктивных процессов в слизистой оболочке стенки желудка. Стресс-протективное действие экстракта *F. uniflorum* обусловлено антиоксидантным действием фенольных соединений и эcdистероидов, содержащихся в растении. Антиоксидантные эффекты указанных веществ определяются как прямым антирадикальным действием, так и опосредованным их влиянием на СРО, способностью повышать уровень эндогенной антиоксидантной системы защиты организма. Стресс-

протективное действие экстракта *F. uniflorum* обеспечивается также свойством эcdистероидов активизировать механизмы адаптации организма при стрессовой нагрузке. Результаты проведенных исследований аргументируют целесообразность применения в клинической практике извлечений из *F. uniflorum* в качестве адаптогенных средств при стрессовых состояниях, физических и психо-эмоциональных нагрузках, в экстремальных условиях внешней среды, а также в качестве оздоровительных средств для профилактики многих заболеваний.

## Литература

1. Алексеева Л.И. Фитоэcdистероиды / Л.И. Алексеева, В.В. Володин, С.О. Володина. – СПб.: Наука, 2003. – С. 293.
2. Alexeeva L.I. Phytoecdysteroids / L. I. Alexeeva, V.V. Volodin, C.O. Volodina // St-Petersburg: Nauka, 2003.-P. 293.
3. Амосова Е.Н. Поиск новых противоязвенных средств из растений Сибири и Дальнего Востока / Е.Н. Амосова, Е.П. Зуева, Т.Г. Разина // Экспер. и клинич. фармакология. – 1998. – Т. 61. – С. 31-35.
4. Amosova E.N. Search for new antiulcer drugs from plants in Siberia and the Far East / E.P. Zueva, T.G. Razina // Exper. and clinical pharmacology. – V. 61. – P. 31-35.
5. Королюк М.А. Методы определения активности катализы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова //Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.
6. Korolyuk M.A. Methods for the determination of catalase activity / M.A. Korolyuk, L.I. Ivanova, I.G. Mayorova // Lab. work.-1988.-№1.-P.16-19.
7. Nikolaev S.M. Способ получения средства, обладающего стресспротективной и антигипоксической активностью / С.М. Nikolaev, И.Г. Nikolaeva, Л.Н. Shantanova: Патент РФ № 2582282. Опубл. 20.04.2016. Бюлл. №11.
8. Nikolaev S.M. Method for obtaining a drug with stress protective and antihypoxic activity. Nikolaev, I.G. Nikolaeva, L.N. Shantanova Patent of the Russian Federation No. 2582282. Pub. 04/20/2016. Bull. №11.
9. Пчеленко Л.Д. Адаптогенный эффект эcdистероидсодержащей фракции *Serratula coronata* L. / Л.Д. Пчеленко, Л.Г. Метелкина, С.О. Володина // Химия растительного сырья, 2002, 1, С.69-80.
10. Pchelenko L.D. The adaptogenic effect of the ecdysteroid-containing fraction of *Serratula coronata* L. / Pchelenko L.D., L.D. Metelkina, C.O. Volodina // Chemistry of plant raw materials, 2002. №1. – С.69-80.
11. Сыров В.Н. Сравнительное изучение анаболической активности фитоэcdистероидов и стеранаболов в эксперименте / В.Н. Сыров //Химико-фармац. журн. – 2000. – №4.- С.31-35.
12. Syrov V.N. Comparative study of the anabolic activity of phytoecdysteroids and steranabols in experiment / V.N. Syrov // Chem.-Pharm. Journal.-2000.-№.4 – P.31-35.
13. Temirbulatov R.A. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А. Темирбулатов, Е.И. Селезнев //Лаб. дело. – 1981. -№ 4. – С. 209-211.
14. Temirbulatov R.A. A method for increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-containing blood components and its diagnostic significance / R.A. Temirbulatov, E.I. Seleznev // Lab. work. -1981. – № 4. – P. 209-211.
15. Тимофеев Н.П. Промышленные источники получения эcdистероидов. Часть I. Ponasterone и muristerone / Н.П. Тимофеев // Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты. Сб. науч. трудов. М., РАН, 2003, 9, С.64-86.
16. Timofeev N.P. Industrial sources for obtaining ecdysteroids. Part I. Ponasterone and muristerone / N.P. Timofeev // Non-traditional natural resources, innovative technologies and products. Collection of scientific works. – M., RANS. – 2003. – № 9. – С.64-86.
17. Тимофеев Н.П. Фитоэcdистероиды: фармакологическое использование и активность (обзор) / Н.П. Тимофеев // Медицинские науки. – 2005. Т.4, №10. – С. 26-66.
18. Timofeev N.P. Phytoecdysteroids: pharmacological use and activity (review) / N.P. Timofeev // Medical Sciences. – 2005. – V.4, №10. – P.26-66.
19. Тодоров И.Н. Влияние эcdистерона на биосинтез белков и нуклеиновых кислот в органах мышей / И.Н. Тодоров, Ю.Н. Митрохин, О.И. Ефремова, Л.И. Сидоренко // Химико-фармацевтический журнал. – 2000, 34 (9). – С.3-5.
20. Todorov I.N. Effect of ecdysterone on biosynthesis of proteins and nucleic acids in the organs of mice / Yu.N. Mitrokhin, O.I. Efremova, L.I. Sidorenko // Chem.- Pharm. Journal. – 2000, 34 (9). – P.3-5.
21. Юматов Е.А. Сравнительный анализ устойчивости функций сердечно-сосудистой системы у крыс разных линий при иммобилизации / Е.А. Юматов, Ю.Г. Скотселяс //Журн. высшей нервн. деят. – 1979. – №2. – С.345-350.
22. Yumatov E.A. Comparative analysis of the stability of cardiovascular functions in rats of different lines during immobilization / E.A. Yumatov, Yu.G. Scotselyas // Journal of Higher Nervous Activity. – 1979. – No. 2. – P. 345-350.
23. Anderson M.E. Glutathione: chemical, biochemical and medicinal aspects / M.E. Anderson/ Pt.A.-N.Y. – 1989. – P. 333-405.
24. Kucharova S. Hormone nuclear receptors and their ligands: role in programmed cell death / S. Kucharova, R. Farkas //Endocr. Regul.-2002.-Vol.36, №1. – P.37-60.
25. Miliauskas G. Identification of radical scavenging compounds in *Rhaponticum carthamoides* by means of LC-DADSPE-NMR // G. Miliauskas, T.A. Beek, P. Waard // J. Nat Prod. – 2005, 68(2). – P. 168-172.
26. Panossian A. Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action / A. Panossian, G. Wikman, H. Wagner // Phytomed. – 1999, Vol. 6(4). – P. 287-300.

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

В.А. Лазаренко, А.Е. Антонов, А.В. Прасолов, М.И. Чурилин

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙРОСЕТЕВОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

УДК [616.366-002+616.37-002+616.342]  
-037:004.9:31

Работа посвящена актуальной проблеме контроля функционирования искусственных нейронных сетей при прогнозировании количественных показателей здоровья больных с патологиями гепатопанкреатодуоденальной зоны. В статье содержится перечень и подробное математическое описание биостатистических методик, а также приводится опыт их практического применения на примере оценки возраста вероятной госпитализации пациентов с язвенной болезнью, холециститом и панкреатитом.

**Ключевые слова:** язvенная болезнь, холецистит, панкреатит, биомедицинская статистика, многослойный персепtron, искусственный интеллект, нечеткая логика, искусственная нейронная сеть, прогнозирование.

The paper is devoted to the up-to-date problem of monitoring the functioning of artificial neural networks in predicting the quantitative health indicators in patients with pathologies of the hepatopancreatoduodenal zone. The article contains the list and detailed mathematical description of biostatistical techniques, as well as experience of their practical application on the example of forecasting the age of probable hospitalization of patients with peptic ulcer, cholecystitis and pancreatitis.

**Keywords:** peptic ulcer, cholecystitis, pancreatitis, biomedical statistics, multilayer perceptron, artificial intelligence, fuzzy logic, artificial neural network, forecasting.

**Введение.** Организация здравоохранения в современном обществе предусматривает системный подход к принятию решений [10, 2, 3]. В вопросах прогнозирования показателей здоровья у больных с язвенной болезнью, холециститом и панкреатитом приобретают особое значение адаптированные математические программные комплексы [5, 11, 6], а также автоматизированные системы управления, в основе которых положены принципы искусственных нейронных сетей (ИНС) [1, 12, 13]. Такие средства признаются наиболее перспективными и удобными благодаря их способности обрабатывать сложные данные [8, 7], обладающие признаками паутинной причинности [4]. Однако интеллектуальные системы нуждаются в механизмах контроля их функционирования.

**Целью** нашего исследования явились: в социально-гигиеническом исследовании осуществить подбор оптимальных биостатистических ме-

тодов контроля функционирования искусственных нейронных сетей (ИНС), предназначенных для прогнозирования количественных показателей здоровья пациентов с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны, а также изучить возможности их практического применения.

**Материал и методы исследования.** В исследовании приняли участие 385 пациентов, проходивших лечение в стационарах г. Курск по поводу заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны – язвенной болезни, холецистита и панкреатита. Математический аппарат реализовывался в программном средстве собственной разработки – «Системе интеллектуального анализа и диагностики заболеваний» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017613090). Система обладала функционалом для создания, настройки и обучения ИНС типа многослойный персепtron. В качестве активационной функции применялся гиперболический тангенс. Размерность входного вектора сети составляла 16. Использовались сведения о наличии вредных привычек, поле, где рождения, наличии инвалидности, отягощенности наследственного анамнеза, профессиональных вредностях и др. Сеть включала в себя 10–14 нейронов в каждом из 3 скрытых слоев. В качестве основного выходного показателя использовался возраст вероятной госпитализации. Переобучение сети контролировалось с применением метода кросс-проверок, для которого

обучающее множество разбивалось случайнym образом на две части. Для обучения применялись сведения о 355 больных, контроль проводился на материале 30 пациентов.

**Результаты и обсуждение.** Активационная функция – гиперболический тангенс, принимает значения  $OUT \in \mathbb{R}$  и  $OUT \in (-1; 1)$  и в таком виде не может быть интерпретирована пользователем для оценки количественного показателя здоровья больного. Полученная величина ( $y$ ) может адаптироваться с использованием статистики обучающего множества по формуле:

$$y_{dN} = y \times \max(z_{\max} - Mz, Mz - z_{\min}) + Mz, \quad (1)$$

где  $Mz$ ,  $z_{\max}$  и  $z_{\min}$  – соответственно среднее, максимальное и минимальное значение данного выхода в обучающем множестве.

Адаптированное значение  $y_{dN}$  вполне пригодно для дальнейшей практической оценки и имеет те же единицы измерения, что и выход обучающего множества, например, годы. Тем не менее, данная величина нуждается в статистической проверке. В нашем исследовании мы применили следующие расчетные величины:

1. Средняя ошибка  $mz$  средней эмпирической  $Mz$ , вычисляемая исходя из объективных данных выхода  $z$  обучающего множества.

2. Среднее расчетное  $MydN$  и его средняя ошибка  $mydN$  определяются на основе значений показателя  $y_{dN}$ , получаемых в результате работы ИНС.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ России: **ЛАЗАРЕНКО** Виктор Анатольевич – д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой, kurskmed@mail.ru, **АНТОНОВ** Андрей Евгеньевич – к.м.н., доцент, помощник ректора, drantonov@mail.ru, **ЧУРИЛИН** Михаил Иванович – ассистент кафедры; **ПРАСОЛОВ** Александр Владимирович – д.м.н., зав. отделом Областного гос. казенного учрежд. здравоохранения особого типа «Областной центр медицинской профилактики» (г. Белгород), drdeath@mail.ru.

Вычисление средних и их ошибок проводится традиционно.

3. Критерий  $\chi^2$  был избран в целях подтверждения или опровержения гипотезы об отсутствии различия между фактическими и прогнозируемыми показателями в выборочной совокупности. Вычисление показателя проводится по формуле:

$$\chi^2 = \sum \frac{(z - y_{dN})^2}{y_{dN}}, \quad (2)$$

где  $z$  – эмпирические значения показателя,  $y_{dN}$  – прогнозируемое значение показателя.

Значимость гипотезы ( $\alpha$ ) оценивается по результатам сравнения критерия  $\chi^2$  с критическими точками, известными из таблиц для числа степеней свободы  $k = n - 1$ .

4. Средняя ошибка прогноза  $ME$  вычисляется как среднее арифметическое от разности между фактическим и прогнозируемым значением изучаемого количественного показателя (с изменениями по [9]):

$$ME = \frac{\sum d}{n}, \quad (3)$$

где  $d = z - y_{dN}$ .

Знак данного показателя позволяет оценить, является ли прогноз завышенным или заниженным, а его модуль указывает на величину ошибки.

5. Средний квадрат ошибки прогноза  $MSE$  позволяет оценить работу ИНС в целом и вычисляется как:

$$MSE = \frac{\sum d^2}{n}. \quad (4)$$

6. Средняя абсолютная ошибка прогноза  $MAE$  вычисляется подобно  $ME$  по формуле:

$$MAE = \frac{\sum |d|}{n}. \quad (5)$$

Для  $MAE$  возможно вычисление средней ошибки  $mMAE$  по общим правилам.

7. Значения  $MAE$  и  $mMAE$ , полученные на предыдущем этапе расчета, целесообразно применять для вычисления наглядной величины – максимальной абсолютной ошибки прогноза  $|d_{max99}|$  (6) и  $|d_{max95}|$  (7):

$$|d_{max99}| = MAE + zp_{99} \times mMAE, \quad (6)$$

$$|d_{max95}| = MAE + zp_{95} \times mMAE, \quad (7)$$

где  $zp_{99}$  и  $zp_{95}$  – 99-й и 95-й перцентили стандартного нормального распределения соответственно.

$|d_{max99}|$  и  $|d_{max95}|$  представляют собой числа, которые не превышают модуль

### Результаты обучения ИНС по определению возраста вероятной госпитализации больных с заболеваниями гепатопанкреатодуodenальной зоны, $n = 385$

Показатель	Возраст вероятной госпитализации
Среднее значение фактическое, $Mz$ , лет	52,86
Средняя ошибка, $mz$ , лет	0,83
Среднее значение расчётное, $MydN$ , лет	53,31
Средняя ошибка, $mydN$ , лет	0,83
Критерий $\chi^2$	47,13
Значимость, $\alpha$	$\leq 0,001$
Средняя ошибка прогноза, $ME$ , лет	-0,45
Средний квадрат ошибки прогноза, $MSE$ , лет <sup>2</sup>	6,02
Средняя абсолютная ошибка, $MAE$ , лет	1,87
Средняя ошибка, $mMAE$ , лет	0,08
Ошибка прогноза не превысит (перцентиль p95), лет	2,00
Ошибка прогноза не превысит (перцентиль p99), лет	2,06
Средняя процентная ошибка, $MPE$ , %	-1,01
Средняя абсолютная процентная ошибка, $MPAE$ , %	4,03

ошибки прогноза  $|d|$  с вероятностью 99 или 95%.

8. Средняя процентная ошибка  $MPE$  подобно  $ME$  позволяет оценить смещение прогноза:

$$MPE = \frac{\sum \frac{d}{z}}{n} \times 100. \quad (8)$$

Для правильно обученной ИНС  $|MPE|$  не должен превышать 5%.

9. Средняя абсолютная процентная ошибка  $MPAE$  подобна  $MAE$ , но позволяет оценить ошибку в масштабе величины показателя:

$$MPAE = \frac{\sum \frac{|d|}{z}}{n} \times 100. \quad (9)$$

При  $MPAE \leq 10\%$  точность прогноза признается высокой, при  $10\% < MPAE \leq 20\%$  – хорошей, при  $20\% < MPAE \leq 50\%$  – удовлетворительной, при  $MPAE > 50\%$  – неудовлетворительной. Величины  $MPE$  и  $MPAE$  являются нормализованными и поэтому могут использоваться для сравнения выходов ИНС, имеющих неодинаковые единицы измерения и масштабы, а также различных ИНС между собой.

В качестве выборочной совокупности для проведения статистического анализа качества работы ИНС возможно использование как всего обучающего множества, так и меньшего числа единиц наблюдения. В данном случае выбор единиц наблюдения для расчета показателей производится случайным образом.

Результаты расчета могут представляться в виде таблицы. Такое представление результатов анализа позволяет исследователю, не обладающему специальными математически

ми знаниями, наглядно ознакомиться с оценкой качества обучения ИНС, а также контролировать работу обученной сети в клинических условиях.

**Вывод.** Наиболее удобными и информативными математическими средствами оценки качества работы ИНС при прогнозировании количественных показателей здоровья больных с заболеваниями гепатопанкреатодуodenальной зоны являются различные виды ошибок прогноза (средняя ошибка, средняя абсолютная ошибка, средняя абсолютная процентная ошибка и др.). Целесообразно вычислять максимальную абсолютную ошибку прогноза (для  $p=0,05$  и  $p=0,01$ ), повышающую наглядность представления результатов, а также критерий  $\chi^2$ , с помощью которого оценивается гипотеза об отсутствии различий между массивами расчетных и эмпирических количественных показателей.

### Литература

1. Жариков О.Г. Экспертные системы в медицине / О.Г. Жариков, А.А. Литвин, В.А. Ковалёв // Мед. новости. – 2008. – № 10. – С. 15–18.

Zharikov O.G. Expert systems in medicine / O.G. Zharikov // Medical News. – 2008. – № 10. – P. 15–18.

2. Изучение качества внебольничной медицинской помощи в медицинских организациях города Орла / В.А. Лопухова, И.В. Тарасенко, Г.А. Кайланич, Е.А. Кайланич // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. [Электронный ресурс] <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25383>. (Дата обращения: 28.11.2016).

The study of outpatient care quality in medical institutions of Orel / V.A. Lopuhova, I.V. Tarasenko, G.A. Kajlanich, E.A. Kajlanich // Modern problems of science and education. – 2016. – № 5. [Electronic resource] <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25383>. (Accessed on: 28.11.2016)..

3. Изучение качества медицинской помощи при оценке технологий здравоохранения / Р.З. Симонян, Г.А. Кайланич, В.А. Лопухова, И.В. Тарасенко // Междунар. ж-л прикладных и фундаментальн. исслед. – 2016. – № 8. – С. 185-187.

The study of medical care quality in the health technology assessment / R.Z. Simonyan, G.A. Kailanich, V.A. Lopukhova, I.V. Tarasenko // International journal of applied and fundamental research. – 2016. – №8. – Р. 185-187.

4. Константинова Е.Д. Определение основных факторов риска развития неинфекционных заболеваний: метод деревьев классификации / Е.Д. Константинова, А.Н. Вараксин, И.В. Жовнер // Гигиена и санитария. – 2013. – № 5. – С. 69-72.

Konstantinova E.D. Identification of the main risk factors for non-infectious diseases: method of classification trees / E.D. Konstantinova, A.N. Varaksin, I.V. Zhovner // Hygiene and sanitary. – 2013. – № 5. – Р. 69-72.

5. Лазаренко В.А. Визуальная среда непараметрического корреляционного анализа факторов риска у больных с хирургической патологией / В.А. Лазаренко, А.Е. Антонов, Ю.П. Новомлинец // Здоровье и образование в XXI веке: ж-л науч. ст. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 34-37.

Lazarenko V.A. Visual environment for nonparametric correlation analysis of risk factors in patients with surgical diseases / V.A. Lazarenko, A.E. Antonov, Ju.P. Novomlinec // The Science and education in the XXI century: journal of scientific articles. – 2017. – № 19 (4). – Р. 34-37..

6. Лазаренко В.А. Роль социальных факторов риска в развитии язвенной болезни в курской области / В.А. Лазаренко, А.Е. Антонов //

Человек и его здоровье: Курский науч.-практич. вестн. – 2016. – № 2. – С. 35-39. DOI: 10.21626/vestnik/2016-2/06.

Lazarenko V.A. The Role of Social Risk Factors in Peptic Ulcer Development in Kursk Region / V.A. Lazarenko, A.E. Antonov // Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health». – 2016. – № 2. – Р. 35-39. DOI: 10.21626/vestnik/2016-2/06

7. Мустафаев А.Г. Применение искусственных нейронных сетей для ранней диагностики заболевания сахарным диабетом / А.Г. Мустафаев // Кибернетика и программирование. – 2016. – № 2. – С. 1-7. DOI: 10.7256/2306-4196.2016.2.17904.

Mustafaev A.G. Use of artificial neural networks in early diagnosis of diabetes mellitus disease / A.G. Mustafaev // Cybernetics and programming. – 2016. – № 2. – Р. 1-7. DOI: 10.7256/2306-4196.2016.2.17904.

8. Новые технологии прогнозирования риска развития ИБС / С. Горохова, О. Атьков, А. Сбоев [и др.] // Врач. – 2011. – №14. – С.22-25.

New technologies for predicting the risk of coronary heart disease / S. Gorohova, O. At'kov, A. Sboev [et al.] // Vrach. – 2011. – № 14. – Р.22-25.

9. Показатели точности прогноза [Электронный ресурс]. – [http://studopedia.ru/17\\_33823\\_pokazateli-tochnosti-prognoza.html](http://studopedia.ru/17_33823_pokazateli-tochnosti-prognoza.html) (дата обращения 28.03.2017).

Indexes of prognosis accuracy [Electronic resource]. – [http://studopedia.ru/17\\_33823\\_pokazateli-tochnosti-prognoza.html](http://studopedia.ru/17_33823_pokazateli-tochnosti-prognoza.html) (Accessed on: 28.03.2017).

10. Применение системы оценки технологий здравоохранения в принятии эффективных управленческих решений / Л.И. Светый, В.А. Лопухова, И.В. Тарасенко, А.С. Климкин //

Здоровье и образование в XXI веке: ж-л науч. ст. – 2013. – Т. 15, № 1-4. – С. 234-235.

The use of health technology assessment in making effective management decisions / L.I. Svetyy, V.A. Lopukhova, I.V. Tarasenko, A.S. Klimkin // The Science and education in the XXI century: journal of scientific articles. – 2013. – № 15 (1-4). – Р. 234-235.

11. Проблема оптимизации регрессионного анализа в оценке факторов риска, влияющих на развитие хирургических заболеваний гепатопанкреатодуodenальной зоны / В.А. Лазаренко, А.Е. Антонов, А.В. Прасолов, М.И. Чурилин // Там же. – 2017. – Т. 19, № 5. – С.24-27.

The problem of regression analysis optimization in evaluation of risk factors influencing the development of surgical diseases of hepatopancreatoduodenal zone / V.A. Lazarenko, A.E. Antonov, A.V. Prasolov, M.I. Churilin // ib id. – 2017. – № 19 (5). – Р. 24-27

12. Чубукова И.А. Data Mining / И.А. Чубукова. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – 324 с.

Chubukova I.A. Data Mining / I.A. Chubukova. – M.: BINOM. Laboratory of knowledge, 2008. – 324 p.

13. Щепин В.О. К вопросу о перспективных направлениях развития здравоохранения Российской Федерации / В.О. Щепин, Т.И. Расторгueva, Т.Н. Проклова // Бюлл. Национальн. науч.-исслед. ин-та обществ. здоровья им. Н.А. Семашко. – 2012. – № 1. – С. 147-152.

Shshepin V.O. Towards prospective directions of healthcare development in the Russian Federation / V.O. Shshepin, T.I. Rastorgueva, T.N. Proklova // Bulletin of National research institute of public health imeni N.A. Semashko. – 2012. – № 1. – Р. 147-152.

**Б.Г. Банзаракшев, Я.Г. Разуваева**

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ

УДК 616-092.9:615.322

В эксперименте проведена морфофункциональная оценка изменений печени крыс при дислипидемии и ее фитотерапевтической коррекции. Установлено, что назначение атерогенной диеты сопровождается увеличением содержания в крови общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. На этом фоне в печени развиваются патоморфологические изменения в форме жирового гепатоза, некробиоза и нарушений кровообращения. Кроме того, в гомогенатах печени крыс наблюдаются повышение концентрации малонового диальдегида и угнетение активности каталазы. Вместе с тем, курсовое введение фитосредства нормализует показатели липидного обмена, повышает в гомогенатах печени активность каталазы и снижает содержание малонового диальдегида, а также уменьшает выраженность патоморфологических изменений в печени. По-видимому, поливалентный эффект фитосредства обусловлен содержанием в его компонентах комплекса биологически активных веществ, оказывающих гиполипидемическое, антиоксидантное и гепатопротекторное действие.

**Ключевые слова:** дислипидемия, печень, перекисное окисление липидов, фитосредство.

In the experiment, a morphofunctional assessment of liver changes in rats with dyslipidemia and its phytotherapeutic correction was performed. It was found that the appointment of an atherogenic diet is accompanied by an increase in the total blood cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins cholesterol and a decrease in the level of high density lipoproteins cholesterol. Against this background, the liver develops pathomorphological changes in the form of fatty hepatosis, necrobiosis and circulatory disorders. In addition, an increase in malonic dialdehyde concentration and inhibition of catalase activity are observed in rats liver homogenates. At the same time, the course introduction of phytoremedy normalizes the lipid metabolism, raises the activity of catalase in liver homogenates and reduces the content of malonic dialdehyde, and also reduces the severity of pathomorphological changes in the liver. Apparently, the polyvalent

**БАНЗАРАКШЕЕВ Виталий Гамбалович –** к.м.н., доцент Медицинского института Бурятского государственного университета, [gandalovi4@mail.ru](mailto:gandalovi4@mail.ru); **РАЗУВАЕВА Янина Геннадьевна –** д.б.н., с.н.с. Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (г. Улан-Удэ), [tatur75@mail.ru](mailto:tatur75@mail.ru).

effect of phytoremedy is due to the content in its components of a complex of biologically active substances that exert lipid-lowering, antioxidant and hepatoprotective effects.

**Keywords:** dyslipidemia, hepar, lipid peroxidation, phytoremedy.

**Введение.** В XXI веке основной проблемой здравоохранения всех стран мира, в том числе и России, продолжает оставаться неуклонная тенденция роста атеросклероз-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии [2]. При этом в большей части территорий различных географических регионов самым распространенным и значимым модифицируемым фактором риска атеросклероза является дислипидемия [6]. Общеизвестно, что патофизиологическая роль дислипидемии, независимо от этиологии и патогенеза, заключена в ее повреждающем влиянии на сосудистый эндотелий посредством активации перекисных механизмов атерогенеза [8]. Другой не менее важной мишенью дислипидемии выступает ключевой орган липидного гомеостаза – печень, в которой проатерогенное действие дислипидемии сводится к ранним нарушениям ее морфофункционального состояния [9]. Несомненно, что одним из путей прерывания такого «порочного круга» расстройств может выступать комплексная рациональная фармакотерапия, направленная на антидислипидемическую, антиоксидантную и гепатопротекторную коррекцию. В этом плане интерес представляет применение многокомпонентных средств растительного происхождения, которые благодаря богатому содержанию биологически активных веществ, обладают поливалентным эффектом и оказывают комплексное воздействие на организм [7].

**Цель исследования** – патоморфологическая и патофизиологическая оценка изменений печени крыс при экспериментальной дислипидемии и ее коррекции фитосредством.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты выполнены на крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой тела 180-190 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при одинаковом уходе и питании, световом и температурном режиме в соответствии с Приказом МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Экспериментальные исследования проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ

СССР № 755 от 12.08.77 г.) и «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986). Экспериментальные исследования согласованы с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (протокол №6 от 12.10.2016 г.).

Животные были разделены на 3 группы: интактная, контрольная и опытная. В каждую группу входило по 8 животных. Дислипидемию индуцировали у крыс контрольной и опытной групп назначением атерогенной диеты в течение 12 нед. [10]. Фармакотерапию дислипидемии проводили путем введения животным опытной группы многокомпонентного фитосредства, полученного по прописям рецептуры, описанной в первоисточнике тибетской медицины, трактате «Чжуд-ши» [12]. В состав средства входят корневища *Zingiber officinalis* L., *Glycyrrhiza glabra* L., плоды *Rosa cinnamomea* L., *Crataegus sanguinea* Pall., *Malus baccata* (L) Borkh., корнеплоды *Beta vulgaris* L., кора *Cinnamomum cassia* Blume и др. Фитосредство вводили крысам в форме отвара внутрижелудочно в объеме 1 мл/100 г массы 1 раз в сут на протяжении всего срока эксперимента. Животные контрольной группы получали эквиобъемное количество воды, очищенной по аналогичной схеме.

Состояние липидного обмена изучали по содержанию в крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ферментативным методом [3]. Для оценки интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гомогенатах печени определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) [11]. Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по активности каталазы в гомогенате печени [5].

Для проведения патоморфологических исследований парафиновые срезы печени окрашивали гематоксилином-эозином [4]. Для выявления нейтральных жиров в паренхиме печени свежезамороженные срезы, приготовленные на криостате, окрашивали суданом-III, степень жировой дистрофии печени определяли полу-количественным методом по пяти-

балльной шкале оценки содержания липидов [10].

Полученные данные статистически обработаны с применением пакета прикладных программ «Excel», значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** В основе экзогенно-индуцированной пост-прандиальной дислипидемии лежат нарушения процессов абсорбции и транспорта пищевых липидов [3]. В этом случае механизм ее развития сводится к повышенному образованию в кишечнике хиломикронов, обогащенных триглицеридами, и последующему накоплению в крови образующихся после их липолиза ремнантов. Как известно, патофизиология циркулирующих ремнантов заключена в проникновении их в артериальную стенку, макрофагальном фагоцитозе и превращении в «пенистые клетки» – морфологическую основу атеросклероза [6, 8]. Проведенные экспериментальные исследования подтвердили, что 12-недельное назначение крысам атерогенной диеты в виде высококалорийной жировой нагрузки приводило к существенным нарушениям липидного обмена (табл.1). Так, липидограмма животных контрольной группы характеризовалась повышением содержания ОХС на 38%, ТГ в 2,2 раза, ХС ЛПНП более чем в 5 раз, а также снижением на 22% уровня антиатерогенного ХС ЛПВП. Одновременно с этим курсовое назначение фитосредства сопровождалось уменьшением в крови опытной группы лабораторных животных содержания ОХС, ТГ и ХС ЛПНП на 23, 42 и 36% соответственно и увеличением ХС ЛПВП на 18% по сравнению с контролем.

Как известно, любые нарушения липидного обмена сопровождаются расстройством морфофункционального состояния ключевого органа липидного гомеостаза – печени, причем наличие патологических процессов в ней способно не только вызвать дислипидемию, но и способствовать дальнейшему прогрессированию липидного дистемаболизма [3, 9].

Полученные результаты патоморфологических исследований печени животных показали (рис. 1), что назначение атерогенной диеты приводит к развитию у крыс жирового гепатоза,

Таблица 1

**Влияние фитосредства на показатели липидного обмена при индуцированной дислипидемии у крыс в исследуемых группах**

Показатель	Интактная (n=8)	Контрольная (n=8)	Опытная (n=8)
ОХС, ммоль/л	2,76±0,40	3,81±0,42	2,94±0,04*
ТГ, ммоль/л	3,97±0,35	8,87±1,07	5,15±0,12*
ХС ЛПВП,ммоль/л	1,82±0,05	1,42±0,21	1,68±0,15
ХС ЛПНП,ммоль/л	0,15±0,01	0,81±0,02	0,52±0,02

\* Здесь и далее разность достоверна по сравнению с контролем при  $p \leq 0,05$ .

при этом средняя степень ожирения печени в контроле составила  $4,6 \pm 0,22$ . Следует отметить, что в 100% случаев у животных контрольной группы отмечались достоверные морфологические признаки диффузного ожирения печени в виде разнокалиберных капель липидов, заполняющих практически всю цитоплазму гепатоцитов. При этом, если у 5 из 8 животных стеатоз распространялся по всей печеночной дольке, то у 38% крыс он занимал 2/3 печеночной балки с преимущественной перипортальной локализацией. Кроме этого, по всей паренхиме печени животных контрольной группы выявлялись гепатоциты, подверженные некробиотическим и некротическим изменениям, а также локальному пятнистому некрозу. На фоне очагово-диффузной жировой дистрофии и некротических изменений гепатоцитов балочно-радиальное строение долек у некоторых животных выглядело стертым.

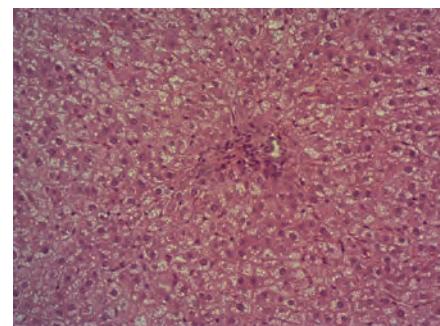
Наряду с вышеуказанными патоморфологическими изменениями, обращали на себя внимание признаки нарушения кровообращения в печени. Так, в единичных центральных венах отмечалось кровенаполнение и геморрагическое пропитывание паренхимы, в большинстве случаев слабо выраженное расширение перинускоидальных пространств, а также стаз эритроцитов в капиллярах. При этом отдельные портальные тракты были расширены незначительно, в их строме отмечалась слабо-умеренная очаговая лимфомакрофагальная инфильтрация с единичными полиморфноядерными клетками. Помимо этого в сосудах наблюдалась краевое стояние и диапедез лейкоцитов, в строме дольки по ходу синусоидальных капилляров была установлена слабо выраженная клеточная инфильтрация, преимущественно лимфогистиоцитарная.

Указанные результаты экспериментальных исследований согласуются с литературными данными о том, что содержание на атерогенной диете

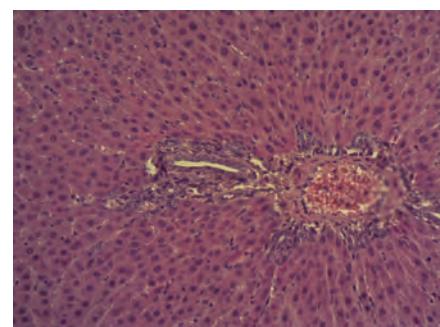
лабораторных животных приводит к выраженной деформации дольчатой структуры печени, очаговой и диффузной воспалительной инфильтрации, апоптозу гепатоцитов вдоль портальных трактов, микро- и макрокапельному стеатозу печени [9].

Одновременно с этим курсовое введение животным комплексного средства значительно ограничивало развитие стеатоза печени. Так, у 2 животных опытной группы практически отсутствовала жировая инфильтрация гепатоцитов, цитоплазма клеток имела зернистый вид. У 6 крыс отмечалась зональная жировая дистрофия гепатоцитов, причем в большинстве случаев инфильтрация была пылевидная и мелкокапельная, вследствие чего она определялась только гистохимическим методом и на препаратах при большом оптическом разрешении микроскопа (рис. 2). Нельзя не отметить, что гепатоциты, содержащие липиды, располагались чаще всего в зоне портального тракта, и лишь в единичных случаях они распространялись до центролобулярной зоны. При этом степень ожирения печени в опытной группе крыс составила в среднем  $2,6 \pm 0,30$  ( $p \leq 0,001$ ), что на 43% ниже аналогичного показателя в контроле. На фоне применения испытуемого фитосредства некротическим изменениям были подвержены только единичные печеночные клетки, при этом балочное расположение гепатоцитов было не нарушено.

Известно, что хроническая дислипидемия как эндогенный прооксидант обладает высокой способностью угнетения антиокислительного потенциала организма и активации оксидативного стресса [8]. В ранее проведенных ис-



**Рис.1.** Печень животного контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 10x20



**Рис.2.** Печень животного, получавшего комплексное средство. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 10x20

следованиях нами было установлено, что индуцированная дислипидемия наряду с изменением соотношения атерогенной и антиатерогенной фракций липопротеинов характеризовалась гипоантоксидантемией и гиперлиппероксидемией и в частности возрастанием уровня модифицированных форм ЛПНП [1].

Результаты исследований показали, что у лабораторных животных контрольной группы наблюдались признаки угнетения АОЗ организма и усиления процессов переокисления. Так, на фоне индуцированной дислипидемии в гомогенатах печени контрольной группы крыс содержание МДА возрастало на 39%, активность каталазы снижалась на 25% по сравнению с данными в интактной группе (табл.2).

Вместе с тем назначение животным опытной группы на фоне дислипидемии фитосредства характеризовалось менее выраженными изменениями показателей пероксидации и

Таблица 2

**Влияние фитосредства на показатели ПОЛ и АОЗ в печени при индуцированной дислипидемии у крыс в исследуемых группах**

Показатель	Интактная (n=8)	Контрольная (n=8)	Опытная (n=8)
МДА, нмоль/г	0,051±0,50	0,071±1,20	0,044 ±0,85*
Каталаза, мккат/г	3,88 ±0,28	2,94 ± 0,16	3,43 ± 0,15

параметров антиокислительного потенциала. В частности, концентрация МДА в гомогенатах печени опытной группы крыс была меньше на 38%, а активность каталазы на 16% выше по отношению к аналогичным показателям в контроле.

Таким образом, экспериментальные исследования показали, что назначение крысам атерогенной диеты характеризуется существенным нарушением липидного обмена, на фоне которого наблюдаются угнетение антиоксидантной системы организма и избыточное образование продуктов пероксидации. При этом указанные патофизиологические процессы у лабораторных животных сопровождаются патоморфологическими изменениями в виде жирового гепатоза, некробиоза и нарушений кровообращения в печени. Вместе с тем, курсовая профилактика оказывает благоприятное действие на липидный дисбаланс, ослабляет процессы перекисления и снижает выраженность нарушений архитектоники печени. По всей видимости, такой поливалентный эффект фитосредства обусловлен содержанием в компонентах сбора спектра биологически активных соединений, оказывающих комплексное гиполипидемическое, антиоксидантное и гепатопротекторное влияние [7]. Можно сделать предположение о том, что изучаемое растительное средство способно открыть новые возможности для рациональной и эффективной этиопатогенетической терапии нарушений липидного обмена.

## Литература

- Банзаракшев В.Г. Патофизиологическая оценка состояния антиоксидантной системы организма крыс при дислипидемии / В.Г.Банзаракшев, Е.Г.Седунова // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С.29-31.
- Banzaraksheev V.G. Pathophysiological assessment of the antioxidant system in rats organisms in dyslipidemia / V.G.Banzaraksheev, E.G.Sedunova // Siberian Medical Journal. – 2016. – № 1. – P.29-31.
- Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний / С.А.Бойцов // Терапевтический архив. – 2016. – №1. – С.4 -10.
- Boylsov S.A. Current trends and new data in the epidemiology and prevention of noncommunicable diseases / S.A.Boylsov // Therapeutic archive. – 2016. – № 1. – P.4-10.
3. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований) / под ред. проф. В.С.Камышникова. – М., 2015. – 720 с.
- Clinical laboratory diagnostics (methods and treatment of laboratory research) / ed. prof. V.S. Kamyshevnikova. – M., 2015. – 720 p.
4. Коржевский Д.Э. Основы гистологической техники / Д.Э.Коржевский, А.В.Гиляров.– СПб.: СпецЛит, 2010. – 95 с.
- Korzhhevsky D.E. Fundamentals of histological technique / D.E.Korzhhevsky, A.V.Gilyarov.– SPb.: SpetsLit, 2010. – 95 p.
5. Королюк М.А. Методы определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С.16-19.
- Korolyuk M.A. Methods for determination of catalase activity / M.A. Korolyuk, L.I. Ivanova, I.G. Mayorova // Laboratory work. – 1988. – №1. – P.16-19.
- 6.Кухарчук В.В. Дислипидемии и сердечно-сосудистые заболевания / В.В.Кухарчук // Consilium Medicum. – 2009. – № 5.– С.61– 64.
- Kukharchuk V.V. Dyslipidemia and cardiovascular diseases / V.V. Kukharchuk // Consilium Medicum. – 2009. – № 5.– P.61-64.
7. Николаев С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний / С.М.Николаев. – Улан-Удэ, 2012. – 284 с.
- Nikolaev S.M. Phytopharmacotherapy and phytopharmacoprophylaxis of diseases / S.M. Nikolaev. – Ulan-Ude, 2012. – 284 p.
8. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б.Меньщикова, Н.К. Зенков, И.А.Бондарь, В.А.Труфакин. – Новосибирск: Арта, 2008.– 284 с.
- Oxidative stress: Pathological conditions and diseases/E.B.Menshchikova,N.K.Zenkov,I.A.Bondar, V.A.Trufakin. – Novosibirsk: Arta, 2008.– 284 p.
9. Патоморфологическое исследование печени мышей *Mus musculus* C57BL6 на фоне атерогенной диеты / Р.Ф. Гайфуллина [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2002. – Т.8, № 3. – С. 37– 40.
- Pathomorphological study of the liver of *mus musculus* C57BL6 mice against an atherogenic diet / R.F. Gaifullina [et al.] // Cellular transplantology and tissue engineering. – 2002.-T.8, № 3. – P.37-40.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У.Хабриева. – М., 2012. – 832 с.
- Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances / Ed. R.U. Khabriev. – M., 2012. – 832 p.
11. Темирбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А.Темирбулатов, Е.И.Селезнев // Лабораторное дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.
- Temirbulatov R.A. A method for increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-containing blood components and its diagnostic significance / R.A.Temirbulatov, E.I.Selезнev // Laboratory work. – 1981. – № 4. – P. 209-211.
12. Чжуд-ши: канон тибетской медицины / Перевод с тибетского, пред., прим., указатели Д.Б.Дашиева. – М.: Восточная литература РАН, 2001. -766 с.
- Zhud-shi:Canon of Tibetan Medicine/ Translation from Tibetan, Prev., Ed., Decrees D.B.Dashieva.– Moscow: Eastern Literature of the Russian Academy of Sciences, 2001. – 766 p.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

Е.В. Казакова

## ОЦЕНКА ЧИСЛЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ, ИЗМЕНЕНИЯ ВОЗРАСТНО-ПОЛОВОГО СОСТАВА В СУБЪЕКТАХ РФ НА ТЕРРИТОРИИ ДФО

УДК 314.96:614.1(571.56/.6)

При правильной оценке численности населения, изменений возрастно-полового состава возможно сформировать основу для успешного функционирования территориальных программ льготного лекарственного обеспечения (ЛО) и обоснования заявки медицинскими учреждениями с учетом региональных социально-экономических показателей в субъектах РФ на территории ДФО.

**Ключевые слова:** субъект, экономика, оценка, Дальневосточный федеральный округ, коэффициент демографической нагрузки, показатели, воспроизводство, трудоспособное население, Россия, РФ.

Successful functioning of territorial programs of the preferential provision of medicines (PM) is possible at the correct assessment of population, changes of age and sex structure as bases of formation of requirement and objective justification of the application medical institutions taking into account medico-demographic indicators and structure of incidence of the population in territorial subjects of the Russian Federation in the territory of the FEFD.

**Keywords:** subjects, economics, evaluation, Far Eastern Federal District, coefficient of demographic loading, reproduction, working population, Russia, Russian Federation.

КАЗАКОВА Елена Васильевна – к.м.н., доцент Дальневосточного ГМУ, elena2012@mail.ru.

**Введение.** Важным направлением в работе по реализации программ лекарственного обеспечения социально незащищенных слоев населения для успешного функционирования региональных программ является формирование потребности и обоснование заявки медицинских учреждений. Формирование потребности на приобретение лекарственных средств (ЛС) должно начинаться от врача первичного звена или узких специалистов и производиться с учетом данных персонифицированного учета, медико-демографической ситуации и структуры заболеваемости населения в субъектах РФ. Безусловно, при этом должен учитываться остаток лекарственных препаратов в аптеках и на складах, расход ЛС за предыдущий период, а также история их продаж и назначения.

**Материалы и методы исследования.** Проведены сравнительный системный и информационно-аналитический анализ показателей социально-экономического развития региона, оценка абсолютных и относительных динамических рядов, показателей, характеризующих развитие региона; выполнена статистическая обработка данных средствами табличного процессора Microsoft Excel 2010.

**Результаты и обсуждение.** За период с 2010 до начала 2015 г. численность населения в субъектах РФ на территории ДФО сократилась на 1,72% (табл. 1).

При этом численность населения Якутии приближается к 1 млн. жителей. Республика Саха — единственный регион на Дальнем Востоке, где население стабильно не убывает, а растет. По данным региональной службы статистики, за 2015 г. в Республике Саха (Якутия) стало на 2979 жителей боль-

**Таблица 1**  
Численность населения в субъектах РФ на территории ДФО (2010-2015 гг.), тыс. чел.

	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	01.01.2015 г.
<b>Дальневосточный федеральный округ</b>	<b>6320</b>	<b>6285</b>	<b>6266</b>	<b>6252</b>	<b>6211</b>
Республика Саха (Якутия)	959	958	956	956	956
Камчатский край	323	322	320	320	317,2
Приморский край	1965	1953	1951	1947	1933,3
Хабаровский край	1349	1343	1342	1342	1338,3
Амурская область	835	829	821	817	809,9
Магаданская область	159	156	155	152	148,1
Сахалинская область	501	497	495	494	488,4
Еврейская автономная область	178	176	175	173	168,4
Чукотский автономный округ	51	51	51	51	50,5

**Таблица 2**  
Коэффициенты миграционного прироста на 10 000 чел. населения в субъектах РФ на территории ДФО (2010-2014 гг.)

	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
<b>Дальневосточный федеральный округ</b>	<b>-49</b>	<b>-28</b>	<b>-32</b>	<b>-53</b>	<b>-40</b>
Республика Саха (Якутия)	-71	-102	-87	-96	-70
Камчатский край	-41	-51	-2	-38	-98
Приморский край	-35	6	-6	-37	-20
Хабаровский край	-31	14	-4	-22	-19
Амурская область	-60	-74	-53	-71	-16
Магаданская область	-141	-118	-137	-142	-153
Сахалинская область	-63	4	-31	-44	-59
Еврейская автономная область	-49	-95	-89	-125	-108
Чукотский автономный округ	-174	102	-66	-70	-30

ше. По данным на 1 января 2016 г., в РС(Я) проживает почти 959,9 тыс. чел.

Во всех остальных субъектах РФ Дальневосточного региона, по данным региональной статистики, численность населения с каждым годом становится меньше.

Миграция за 1992-2002 гг. составила 88,5% общего сокращения числа жителей в регионе. Пик миграционного оттока пришёлся на 1992-1995 гг., когда шёл процесс интенсивного оттока населения из северных территорий федерального округа.

Снижение объемов интенсивности миграции в последние годы не свидетельствует о стабилизации миграцион-

ных процессов, а тем более экономики и социальной обстановки в регионах ДФО [4], (табл. 2).

Основная причина сокращения миграции носит скорее экономический характер, вследствие сложной социально-экономической ситуации на отдельных территориях, что демонстрирует процент миграции в пределах региона при меньшем соотношении к проценту миграции из других регионов России и из-за её пределов в ДФО (табл. 3).

Темп снижения уровня безработицы (табл. 4) в субъектах РФ на территории ДФО за 2010-2014 гг. является практически сопоставимым с общероссийским показателем (29,9% – РФ и 25,8%

**Таблица 3**

Распределение числа прибывших по направлению движения (в% от общего числа прибывших)

	В пределах региона					Из других регионов России					Из-за пределов России				
	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
<b>ДФО</b>	<b>58,9</b>	<b>57,0</b>	<b>54,3</b>	<b>53,6</b>	<b>51,9</b>	<b>35,1</b>	<b>33,4</b>	<b>34,2</b>	<b>36,5</b>	<b>35,3</b>	<b>6,0</b>	<b>9,6</b>	<b>11,5</b>	<b>9,9</b>	<b>12,8</b>
Республика Саха (Якутия)	64,5	68,4	65,8	67,0	63,0	29,8	26,1	30,1	30,3	34,7	5,7	5,5	4,1	2,7	2,3
Камчатский край	30,0	26,4	20,9	21,6	24,3	45,5	43,2	41,7	48,2	46,9	24,5	30,4	37,4	30,2	28,8
Приморский край	65,1	61,4	60,5	60,7	60,2	30,3	25,7	25,7	26,9	26,5	4,6	12,9	13,8	12,4	13,3
Хабаровский край	51,4	49,2	47,7	46,5	45,4	42,1	44,2	38,7	43,0	38,7	6,5	6,6	13,6	10,5	15,9
Амурская область	71,2	73,8	67,0	67,6	57,8	27,7	24,7	30,7	30,3	27,7	1,1	1,5	2,3	2,1	4,5
Магаданская область	48,8	45,5	41,8	39,9	35,3	44,7	46,0	51,0	54,0	53,4	6,5	8,5	7,2	6,1	11,3
Сахалинская область	62,0	47,4	47,3	44,8	47,5	34,0	38,0	42,2	45,0	43,1	4,0	14,6	10,5	10,2	9,4
Еврейская автономная область	51,1	55,2	44,2	38,7	35,5	45,3	41,8	53,4	57,8	59,8	3,6	3,0	2,4	3,5	4,7
Чукотский автономный округ	24,6	16,0	21,1	23,9	17,7	68,0	76,3	74,9	70,1	76,8	7,4	7,7	4,0	6,0	5,5

Таблица 4

**Численность безработных (по данным выборочных обследований населения по проблемам занятости), тыс. чел.**

	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
РФ	5544	4922	4131	4137	3889
Дальневосточный федеральный округ	295	254	228	224	49
Республика Саха (Якутия)	44	44	40	37	37
Камчатский край	13	12	11	11	11
Приморский край	102	85	73	76	73
Хабаровский край	66	50	48	42	44
Амурская область	30	27	23	26	24
Магаданская область	6	5	3	3	3
Сахалинская область	26	23	22	21	18
Еврейская автономная область	8	8	7	7	7
Чукотский автономный округ	1	2	1	1	1

– ДФО), что не уменьшает число потенциально возможных мигрантов, которые не имеют средств и условий для реализации своих намерений и вынуждены отложить переезд из региона.

Анализ распределения населения по месту жительства показывает, что в большинстве субъектов РФ на тер-

ритории ДФО традиционно высокий показатель удельного веса имеет городское население (табл. 5). Максимальный уровень урбанизации демонстрируют Магаданская область (95,4% городского населения), Хабаровский край (81,8), Сахалинская область (81,4), Камчатский край (77,5%).

В субъектах РФ на территории ДФО тип возрастной структуры населения – стационарный, что соответствует и общероссийскому типу населения (табл. 6).

Особенностью в изменении возрастного состава населения в субъектах РФ на территории ДФО на протяжении изучаемого периода (2010-2014 гг.) являлся рост долей населения старше трудоспособного возраста и моложе трудоспособного, но при уменьшении доли лиц трудоспособного возраста. В субъектах РФ на территории ДФО удельный вес населения старше трудоспособного возраста вырос к 2015 г. против 2010 г. на 9,9%, больше чем общероссийский показатель на 2,3% за исследуемый период (по РФ – 7,6%).

Известно, что не только возрастной состав, но и уровень образования, квалификации во многом может определять трудовой потенциал территории.

На основании типов возрастной структуры населения ДФО (классификация Г. Сундберга) может быть

Таблица 5

**Удельный вес городского и сельского населения в общей численности населения в субъектах РФ на территории ДФО за 2010-2014 гг., %**

	Городское население					Сельское население				
	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
РФ	73.8	73.9	74.0	74.2	74.0	26.2	26.1	26.0	25.8	26.0
ДФО	74.8	74.9	75.1	75.3	75.4	25.2	25.1	24.9	24.7	24.6
Республика Саха (Якутия)	64.1	64.6	64.9	65.2	65.3	35.9	35.4	35.1	34.8	34.7
Камчатский край	77.4	77.5	77.1	77.4	77.5	22.6	22.5	22.9	22.6	22.5
Приморский край	76.1	76.3	76.6	76.7	76.9	23.9	23.7	23.4	23.3	23.1
Хабаровский край	81.8	81.5	81.5	81.7	81.8	18.2	18.5	18.5	18.3	18.2
Амурская область	66.9	67.0	67.1	67.1	67.3	33.1	33.0	32.9	32.9	32.7
Магаданская область	95.5	95.7	95.8	95.3	95.4	4.5	4.3	4.2	4.7	4.6
Сахалинская область	79.8	80.3	80.8	81.2	81.4	20.2	19.7	19.2	18.8	18.6
Еврейская автономная область	67.8	68.1	67.9	67.9	68.2	32.2	31.9	32.1	32.1	31.8
Чукотский автономный округ	64.9	66.0	66.7	67.5	68.3	35.1	34.0	33.3	32.5	31.7

Таблица 6

**Возрастной состав населения в субъектах РФ на территории ДФО в 2010-2014 гг., % от общей численности населения**

	Население моложе трудоспособного					Население трудоспособного возраста					Население старше трудоспособного возраста				
	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
РФ	16.2	16.5	16.8	17.2	17.6	61.5	60.9	60.1	59.3	58.4	22.3	22.6	23.1	23.5	24.0
ДФО	17.4	17.6	18.0	18.4	18.8	63.4	62.7	61.9	61.0	60.1	19.2	19.7	20.1	20.6	21.1
Республика Саха (Якутия)	23.3	23.5	23.8	24.1	24.4	63.9	63.1	62.3	61.4	60.5	12.8	13.4	13.9	14.5	15.1
Камчатский край	17.2	17.4	17.4	17.7	18.0	65.4	64.7	64.3	63.6	62.7	17.4	17.9	18.3	18.7	19.3
Приморский край	15.4	15.6	15.9	16.3	16.7	63.0	62.4	61.6	60.7	59.8	21.6	22.0	22.5	23.0	23.5
Хабаровский край	15.7	16.0	16.4	16.9	17.4	63.5	62.9	62.1	61.3	60.5	20.8	21.1	21.5	21.8	22.1
Амурская область	18.2	18.5	18.9	19.4	19.6	62.3	61.3	60.5	59.4	58.7	19.5	20.2	20.6	21.2	21.7
Магаданская область	16.8	17.1	17.5	18.0	18.3	66.3	65.3	64.2	63.0	62.0	16.9	17.6	18.3	19.0	19.7
Сахалинская область	16.8	17.0	17.3	17.8	18.2	63.5	62.7	61.8	60.7	59.6	19.7	20.3	20.9	21.5	22.2
Еврейская автономная область	18.6	18.9	19.4	19.8	20.2	62.1	61.1	60.2	59.1	58.2	19.3	20.0	20.4	21.1	21.6
Чукотский автономный округ	22.5	22.2	22.2	22.3	22.6	67.1	67.0	66.5	65.8	64.9	10.4	10.8	11.3	11.9	12.5

Таблица 7

Коэффициенты демографической нагрузки в субъектах РФ на территории ДФО за период 2010-2014 гг.

	На 1000 чел. трудоспособного возраста приходится лиц нетрудоспособного возраста														
	всего					молодежь трудоспособного возраста					старше трудоспособного возраста				
	2010	2011	2012	2013	2014	2010	2011	2012	2013	2014	2010	2011	2012	2013	2014
РФ	626	643	664	687	713	264	271	280	290	301	362	372	384	397	412
ДФО	577	595	616	640	664	275	281	291	302	313	302	212	325	338	551
Республика Саха (Якутия)	566	584	604	628	652	365	372	381	392	403	201	276	223	236	249
Камчатский край	529	544	556	572	595	263	268	272	278	287	266	353	284	294	308
Приморский край	588	603	624	648	673	245	250	259	269	280	343	336	365	379	393
Хабаровский край	574	590	609	630	653	247	254	264	275	287	327	328	345	355	366
Амурская область	606	630	654	682	703	292	302	313	326	334	314	269	341	356	369
Магаданская область	508	532	558	586	612	254	263	274	285	294	254	324	284	301	318
Сахалинская область	575	595	619	647	677	265	271	280	293	305	310	326	339	354	372
Еврейская автономная область	611	636	662	691	718	299	310	322	335	347	312	161	340	356	371
Чукотский автономный округ	488	492	505	519	541	334	331	334	338	348	154	116	171	181	193

определен коэффициент демографической нагрузки (показывает, сколько приходится неработающего населения на 1 000 чел. трудоспособного возраста) (табл. 7). При анализе этого показателя, занятого в экономике, можно установить увеличение демографической нагрузки населением молодежь трудоспособного возраста и более активное увеличение нагрузки населением старше трудоспособного возраста. Сравнительный анализ по коэффициенту демографической нагрузки за исследуемый период в субъектах РФ на территории ДФО показывает прирост лиц молодежь трудоспособного возраста на 13,8%, что сопоставимо с общероссийским показателем (14%) и позволяет рассматривать это как положительный элемент в формировании трудовых ресурсов на территории Дальневосточного региона.

Коэффициент демографической нагрузки населением старше трудоспособного возраста за исследуемый период (2010-2014 гг.) показал прирост 82,4, в РФ прирост коэффициента демографической нагрузки составил всего 13,8%. Увеличение нагрузки населением старше трудоспособного возраста не исключает риски социально-экономической ситуации в регионе, свидетельствует о постарении населения, что влияет на показатель экономической нагрузки, увеличивается число лиц, имеющих право на набор социальных услуг (НСУ), в том числе и на льготное лекарственное обеспечение.

Постарение населения может создать серьезные проблемы в плане увеличения демографической нагрузки на тех, кто занят трудовой деятельностью. При таком соотношении занятого населения и иждивенцев трудно

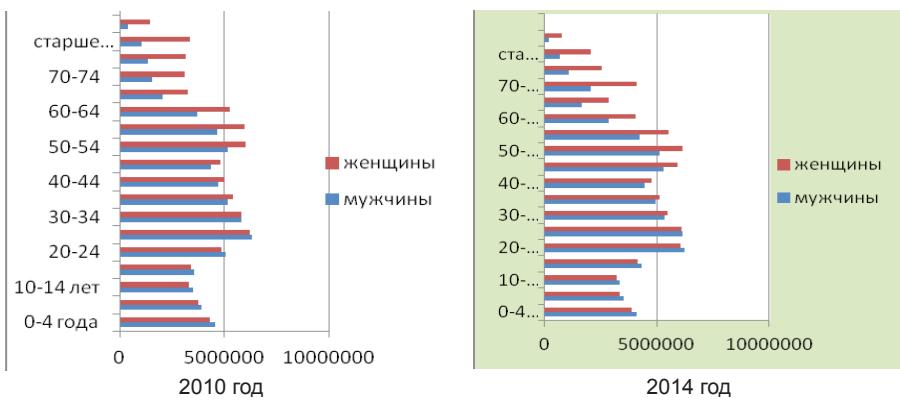


Рис.1. Возрастно-половая пирамида населения России

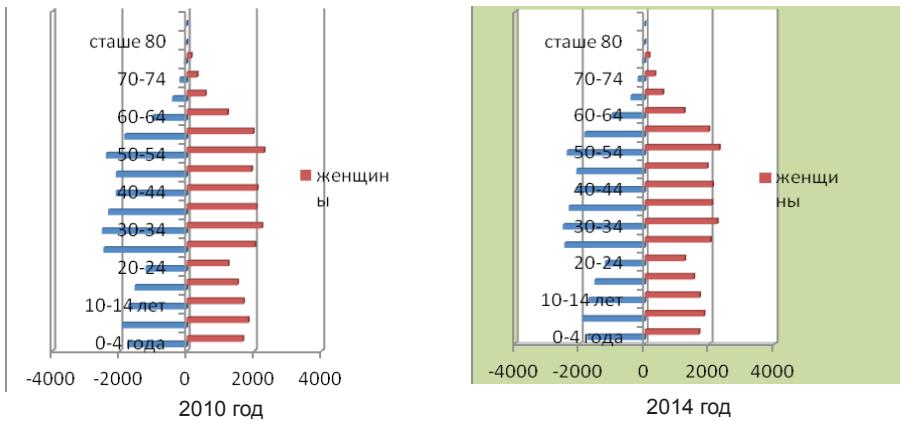


Рис.2. Возрастно-половая пирамида населения ДФО

будет обеспечить достойную жизнь проживающему в регионе населению [1, 4].

Возрастно-половая пирамида населения современной РФ (рис.1) сформировалась под влиянием двух групп факторов: эволюционных изменений, как следствия закономерного снижения смертности и рождаемости в процессе демографического перехода, и пертурбационных воздействий, связанных с экономическими и социальными потрясениями XX-XXI вв. [3].

Для возрастно-половой пирамиды РФ и субъектов РФ на территории ДФО в течение второй половины XX в. и начале XXI в. были характерны деформированные, изорванные края и сильная асимметрия мужской и женской частей пирамиды [2], (рис.1-2).

Сравнение соотношений мужчин и женщин в субъектах РФ на территории ДФО позволило судить об общем характере изменений возрастно-полового состава населения за исследуемый период (2010-2014 гг.) (табл. 8).

Таблица 8

Соотношение мужчин и женщин в субъектах РФ на территории ДФО  
(на 1000 мужчин приходится женщин)

	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Тпр. (%)
РФ	1163	1162	1160	1159	1158	- 0,42
ДФО	1083	1082	1081	1081	1081	- 0,18
Республика Саха (Якутия)	1058	1057	1059	1060	1060	0,19
Камчатский край	1018	1014	1001	996	1003	- 1,5
Приморский край	1089	1085	1084	1085	1086	- 0,28
Хабаровский край	1101	1101	1097	1098	1096	- 0,45
Амурская область	1109	1112	1113	1115	1108	- 0,09
Магаданская область	1057	1060	1060	1062	1065	0,76
Сахалинская область	1080	1077	1078	1077	1079	- 0,09
Еврейская автономная область	1101	1103	1102	1105	1105	0,36
Чукотский автономный округ	995	971	966	964	961	- 3,42

**Заключение.** Анализ возрастного и полового состава в субъектах РФ на территории ДФО раскрывает детальные особенности при отрицательном приросте мужского населения (табл.8) и является результатом эволюции воспроизводства населения. Главная причина российского «женского перевеса», в том числе и в субъектах РФ на территории ДФО – последствия Великой Отечественной войны XX в., участие РФ в локальных и международ-

ных конфликтах. Сохраняется очень высокой и мужская «сверхсмертность» в трудоспособном возрасте и по заболеваниям за исследуемый период (2010-2014 гг.).

Анализ возрастно-половой пирамиды позволяет охарактеризовать не только демографическую историю государства, но и прогнозировать демографическую ситуацию в будущем, в том числе и в субъектах РФ на территории ДФО, для реализации про-

грамм государственной поддержки, в том числе льготного лекарственного обеспечения и других социальных программ.

### Литература

1. Аксенова Н.А. Анализ изменения возрастных показателей рождаемости и смертности в России / Н.А. Аксенова // Молодой ученик. – 2015. – №23. – С. 839-845.

Aksanova N.A. Analysis of change of age indicators of birth rate and mortality in Russia // Young scientis. – 2015. – №23. – P.839-845.

2. Андреев Е. Российская половозрастная пирамида / Е. Андреев, А. Вишневский // Демоскоп. – 2005. – №215-216.

Andreyev E. Russian gender and age pyramid / A. Vishnevsky // Demoscope. – 2005. – №215-216.

3. Кваша Е. Население России сквозь призму возраста и пола / Е. Кваша, Т.Харькова // Демоскоп. – 2013. – №549-555.

Kvasha E. Naseleniye of Russia through a prism of age and floor / T. Kharkov // the Demoscope. – 2013. – No. 549-55.

4. Киселев С.Н. Состояние здоровья и демографические процессы населения Дальнего Востока России: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.33 / С.Н. Киселев. – М., 2005. – 47 с.

Kiselyov S.N. State of health and demographic processes of the population of the Far East of Russia: Avtoref. yew .... edging. medical sciences: 14.00.33 / S.N. Kiselyov. – M., 2005. – 47 p.

## ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

П.М. Иванов, А.Ф. Абрамов, М.И. Томский, А.С. Гольдерова, А.Н. Романова, Н.С. Киприянова, В.М. Николаев, Л.Н. Афанасьева, Т.И. Николаева, Т.Н. Жарникова, Н.Н. Макарова, С.А. Мыреева

## СРЕДА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ АЛМАЗНОЙ ПРОВИНЦИИ ЯКУТИИ

УДК 502:616-006(571.56)

Проанализированы степень влияния антропогенных, техногенных нагрузок на состояние окружающей среды и характеристика заболеваемости злокачественными новообразованиями населения районов, входящих в состав алмазной провинции Западной Якутии.

**Ключевые слова:** алмазная провинция, факторы среды, новообразования, заболеваемость.

**ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., проф., зав. курсом онкологии Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, petr\_ivanov\_38@mail.ru; **АБРАМОВ Алексей Федорович** – д.б.н., проф., н.с. ЯНИИСХ РАСХН. Сотрудники ЯНЦ КМП: **ТОМСКИЙ Михаил Иннокентьевич** – д.м.н., проф., директор, **ГОЛЬДЕРОВА Айталина Семеновна** – д.м.н., зав отд., **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., зав отд., **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с.; **КИПРИЯНОВА Надежда Сидоровна** – д.м.н., проф. ФГОУ МИ СВФУ; ЯРОД: **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – к.м.н., гл.врач, **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** – к.м.н., зам. гл.врача, **ЖАРНИКОВА Татьяна Николаевна** – к.м.н., зав. хир. отд., **МАКАРОВА Наталья Николаевна** – к.м.н., зав. хир.-гинек. отд., **МЫРЕЕВА Светлана Анатольевна** – к.м.н., гинеколог-хирург.

The degree of influence of anthropogenic, techno-genetic loads on the state of the environment and the characterization of the incidence of malignant neoplasms of the population of the regions that make up the diamond province of Western Yakutia are analyzed.

**Keywords:** diamond province, environmental factors, neoplasms, morbidity.

**Введение.** К зоне алмазной провинции относятся районы Западной Якутии: Анабарский, Оленекский, Мирнинский, Сунтарский, Нюрбинский, Верхневилюйский, Вилюйский, Олекминский и Ленский, обширная территория которых простирается от Иркутской области до берегов Ледовитого океана и занимает 22,1% (684,3 тыс. км<sup>2</sup>) территории Республики Саха (Якутия). В Мирнинском, Нюрбинском, Анабарском и Оленекском районах

развита алмазодобывающая промышленность и растет добыча нефти и газа. Построены Вилюйская ГЭС, Вилюйское водохранилище, разведаны огромные запасы углеводородов, все это вызвало значительные техногенные и антропогенные нагрузки на окружающую среду (ОС), которые по сей день остаются большой экологической проблемой Западной Якутии. Из традиционных отраслей на этих территориях развито сельское хозяйство,

в основном отрасли мясомолочного скотоводства, табунное коневодство, земледелие, также развиты озерное рыболовство, охотпромысел. Кроме того в Олекминском районе развиты лесозаготовительная, лесоперерабатывающая промышленности, добыча драгоценных камней, а Ленский район является транспортным узлом алмазодобывающей, нефтегазовой промышленности, здесь также развита деревообрабатывающая промышленность.

Климатические условия в районах Западной Якутии оцениваются в пределах от «относительно умеренные» (Олекминский и Ленский) до «крайне экстремальные» (Анабарский, Оленекский) [2].

**Цель исследования** – оценка степени влияния антропогенных, техногенных нагрузок, факторов окружающей среды на показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями населения, проживающего в эоне алмазной провинции (Западная Якутия).

**Материалы и методы исследования.** Проанализированы материалы отчетности ЯРОД за период с 1989 по 2010 г. Использовались материалы Государственного доклада Министерства охраны природы РС (Я) за период с 2010 по 2014 г. [3,4], статистические данные ТО ФСГС по РС (Я) [13,14], результаты собственных исследований [1, 6-11]. Оценка влияния антропогенных и техногенных нагрузок на состояние ОС зоны осуществлена с использованием методик Е.И. Бурцевой [2]. Статистические данные обработаны по общепринятой методике с использованием пакета прикладных программ.

**Результаты и обсуждение.** Антропогенная нагрузка. В районах Западной Якутии в связи с бурным развитием алмазной промышленности и выявлением огромных запасов углеводородов с перспективой промышленного их освоения, как для внутреннего потребления, так и для импорта в страны Юго-Восточной Азии, со второй половины XX в. население существенно увеличилось, к 1990 г. по сравнению с 1959 г. в 2,4 раза. В этом большую роль сыграла внешняя миграция из стран ближнего зарубежья и других регионов России. Согласно РСУ, доля приезжего населения в Мирнинском районе составила 93,3% всего населения, в Ленском – 89,3, в Олекминском – 51,8 и Оленекском – 50,8%. В остальных районах, входящих в состав алмазной провинции: Нюрбинском (82,2%),

Таблица 1

Динамика антропогенной нагрузки в районах Западной Якутии [5,13,14]

Район	Плотность населения, чел. на 1 км <sup>2</sup>			Шкала ранжирования			Нагрузка на ОС		
	1959	1990	2012	1959	1990	2012	1959	1990	2012
Ленский	0,29	0,67	0,51	2	4	4	Пн	Пв	Пв
Олекминский	0,16	0,19	0,16	2	2	2	Пн	Пн	Пн
Мирнинский	0,04	0,57	0,44	1	4	4	Н	Пв	Пв
Сунтарский	0,29	0,45	0,42	2	3	3	Пн	Ср	Ср
Нюрбинский	0,38	0,56	0,47	3	3	3	Ср	Ср	Ср
Верхневилюйский	0,30	0,51	0,51	3	4	4	Пн	Пв	Пв
Вилюйский	0,25	0,59	0,45	2	4	4	Пн	Пв	Пв
Анабарский	0,02	0,07	0,06	1	1	1	Н	Н	Н
Оленекский	0,01	0,01	0,01	1	1	1	Н	Н	Н

Примечание. В табл. 1, 4-5 нагрузка на ОС: Н – низкая, Пн – пониженная, Ср – средняя, Пв – повышенная, Вс – высокая.

Сунтарском (92,9), Верхневилюйском (94,8), Вилюйском (68,9) и Анабарском (87,2%), большую часть жителей составляет коренное население.

Увеличение численности населения усилило антропогенную и техногенную нагрузки на ОС территории Западной Якутии на 178,0%.

С целью наиболее точного определения силы влияния антропогенной нагрузки на ОС используют методику, основанную на вычислении уровня плотности населения на 1 км<sup>2</sup> (табл.1).

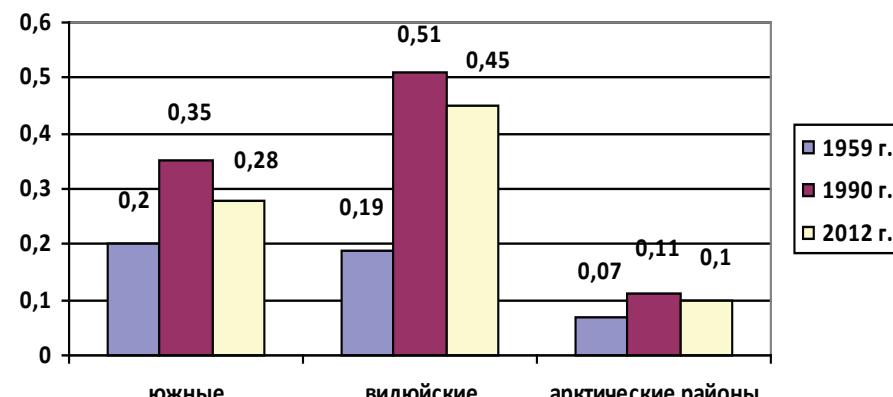
Относительно высокие коэффициенты плотности населения (чел. на 1 км<sup>2</sup>) в 1959 г. наблюдались в Верхневилюйском (0,30), Сунтарском (0,29), Ленском (0,29), Нюрбинском (0,29) и в Вилюйском (0,25) районах, а наиболее низкие – в Мирнинском (0,04) и арктических районах (Анабарском и Оленекском – <0,02). При этом нагрузка на ОС характеризовалась как «пониженная» в южных и вилюйских районах и как «низкая» – в арктических.

Необходимо отметить, что показатели антропогенной нагрузки на ОС в динамике за 30-летний период (1959-1990 гг.) претерпели существенное изменение в сторону роста. Так, к концу

анализируемого периода показатели нагрузки на ОС в зоне вилюйской группы районов оценены как «повышенные», а в южных и арктических районах – как «средние» и «низкие» (рисунок).

**Медико-демографическая характеристика.** Наиболее высокие показатели рождаемости детей, существенно влияющие на показатели естественного прироста населения, наблюдались в Оленекском (24,8%), Верхневилюйском (21,5), Вилюйском (22,1), Нюрбинском (21,6), Сунтарском (21,0) и Анабарском (19,4) районах. Большую часть населения этих районов составляют якуты и малочисленные народы Севера (МНС), удельный вес их колеблется от 50,8 до 98,2% от общего числа проживающих в них жителей. Между тем в Мирнинском (93,3), Ленском (89,3), Олекминском (51,8) районах, где наблюдается обратное соотношение доли приезжего (русские и др. национальности) и коренного населения, коэффициенты рождаемости сравнительно ниже [5,13,14] (табл. 2).

Проведенный нами корреляционный анализ позволил выявить наличие сильной обратной корреляцион-



Антропогенная нагрузка в районах Западной Якутии в динамике

Таблица 2

Медико-демографические показатели населения районов Западной Якутии (на 1000 населения) [5,13,14]

Содержание	Год	Районы Западной Якутии								
		южные		виллюйские				арктические		
		Лен-ский	Олек-мин-ский	Мир-нин-ский	Нюр-бин-ский	Сун-тар-ский	Верхне-виллюй-ский	Ви-ллюй-ский	Ана-бар-ский	Оле-нек-ский
Родилось детей	1990	17,2	22,2	15,4	23,7	27,3	30,2	25,8	29,0	28,1
	2000	11,6	13,1	10,5	17,6	17,1	18,6	15,7	18,7	17,8
	2005	13,4	11,6	11,1	17,2	15,2	17,4	15,4	20,7	13,7
	2011	15,3	16,5	13,3	21,6	21,0	21,5	22,1	19,4	24,8
Смертность населения	1990	6,8	9,4	3,8	7,8	8,3	8,3	7,7	9,5	9,0
	2000	11,4	12,1	6,6	10,6	8,8	8,9	10,1	11,3	8,3
	2005	12,5	13,6	6,7	10,9	10,7	10,0	10,1	11,7	12,9
	2011	10,9	13,7	6,9	9,4	10,1	9,9	9,4	10,9	13,2
Прирост населения	1990	10,4	12,8	11,7	17,9	19,0	21,9	18,1	19,5	19,0
	2000	0,2	1,0	3,9	6,9	8,3	9,6	5,6	7,4	9,5
	2005	1,1	2,1	4,4	6,3	4,5	7,3	5,3	8,5	0,7
	2011	4,4	2,8	6,4	12,1	10,9	11,6	12,7	8,6	11,7
Якуты и МНС, %	1990	10,0	41,6	4,4	82,2	92,9	94,8	68,9	87,2	49,2
	2011	10,7	48,2	9,7	95,2	98,0	98,2	86,3	96,4	50,8
Русские и др нац., %	1990	90,0	58,4	95,6	17,8	7,1	5,2	31,1	12,8	50,9
	2011	89,3	51,8	93,3	4,8	2,0	1,8	13,7	3,6	49,2

ной связи между числом приезжего населения, проживающего в районах алмазной провинции Якутии, и коэффициентами рождаемости детей на местах ( $r = -0,79$ ). А между коэффици-

ентами, характеризующими рождаемость детей, и численностью коренного населения, проживающего в тех же районах, выявлено наличие прямой сильной связи ( $r = 0,88$ ). Аналогичная

Таблица 3

Показатели рождаемости детей и заболеваемости женщин ЗН репродуктивных органов в промышленных районах Западной Якутии

Районы	Годы	Роди-лось детей, % <sup>00</sup>	Годы	Всего женщин, больных ЗН ЖРО, % <sup>0000</sup>	В том числе, % <sup>0000</sup>			
					мо-лочная железа	тело матки	шейка матки	яич-ники
Южные	Олек-минский		1989-1998	66,1	31,4	17,7	4,6	12,4
		2000-2010	13,3	2001-2010	85,2	32,5	33,9	6,5
Ленский	Мирнинский	1980-1990	18,3	1989-1998	58,3	26,1	17,1	3,7
		2000-2010	14,2	2001-2010	99,7	54,2	20,9	11,8
Виллюйские	Сунтар-ский	1980-1990	24,9	1989-1998	19,2	9,2	5,4	0,8
		2000-2008	16,7	2001-2010	37,6	14,6	10,0	4,6
Нюрбин-ский	Верхне-виллюй-ский	1980-1990	23,3	1989-1998	24,1	9,6	5,5	2,8
		2000-2008	17,4	2001-2010	30,3	15,9	6,8	3,8
Арктические	Анабар-ский	1980-1990	25,3	1989-1998	24,5	8,5	7,5	2,8
		2000-2008	17,4	2001-2010	23,0	7,4	10,1	3,7
	Оленек-ский	1980-1990	23,6	1989-1998	33,6	17,8	9,6	2,1
		2000-2010	16,3	2001-2010	43,7	24,1	12	2,3
Коэф. корреляции между показателями рождаемости за 1980-1990 и заболеваемостью ЗН за 2001-2010 гг.	Олекминский	1980-1990	26,8	1989-1998	26,0	10,4	5,2	0,0
		2000-2010	19,3	2001-2010	25,0	10,0	5,0	5,0
	Мирнинский	1980-1990	28,5	1989-1998	24,5	14,7	4,9	0,0
		2000-2010	18,4	2001-2010	29,4	24,5	0,0	4,9
				-0,68	-0,62	-0,18	-0,81	-0,38

ситуация складывается при проведении корреляционного анализа между показателями прироста населения и удельным весом приезжего и коренного населения (соответственно  $r = -0,79$  и  $r = 0,70$ ).

Результаты проведенного нами анализа позволяют подтвердить, что максимальный уровень заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями (ЗН) репродуктивных органов в республике регистрируется в промышленных районах, где большинство женского населения являются приезжими. Надо отметить, что низкая рождаемость детей обуславливает рост заболеваемости женщин ЗН репродуктивных органов. Об этом свидетельствуют результаты парной корреляции (табл. 3), которые позволяют констатировать, что со снижением рождаемости детей связан рост показателей заболеваемости ЗН репродуктивных органов у женщин ( $r = -0,68$ ), в первую очередь молочной железы ( $r = -0,62$ ) [6 – 8].

Хозяйственные и техногенные нагрузки на ОС. Окружающая среда территории районов Западной Якутии испытывает огромные хозяйственные и техногенные нагрузки со стороны деятельности горнодобывающих предприятий (табл. 4). В частности, ОС Мирнинского района испытывает высокую нагрузку от сбросов загрязненных сточных вод в поверхностные водоемы и нарушенных земель (извлечение из недр земли горной массы), среднюю – от транспорта, среднегодовых выбросов загрязняющих веществ в атмосферу. Мирнинский район представляется как основная трансграничная зона, непосредственно влияющая на ОС районов, расположенных в пойме нижнего течения р. Виллюй. Кроме того, ОС Виллюйского района испытывает высокую нагрузку со стороны газодобывающей промышленности, расположенной на его территории. В остальных районах виллюйской группы (Сунтарский, Нюрбинский, Верхневиллюйский и Виллюйский), являющихся в большей степени сельскохозяйственными, нагрузка на ОС от отрасли в настоящее время оценивается в пределах от «повышенная» до «средняя» (табл. 5).

ОС территории Олекминского района испытывает повышенную нагрузку от транспорта, сельского хозяйства, извлечения горной массы при добыче строительного материала, выбросов загрязняющих веществ в атмосферу, сбросов загрязненных сточных вод. Основная нагрузка на ОС Ленского

Таблица 4

## Оценка хозяйственных и техногенных нагрузок на ОС территорий Западной Якутии

Показатель	Районы Западной Якутии								
	южные		вилойские				арктические		
	Лен- ский	Олек- мин- ский	Мир- нин- ский	Сун- тар- ский	Нюр- бин- ский	Верхне- вилой- ский	Ви- люй- ский	Ана- бар- ский	Оле- нек- ский
Нагрузка с/х на ОС	Пв	Пв	Н	Пв	Пв	Ср	Ср	Пн	Н
Транспортные нагрузки на ОС	Пн	Пв	Ср	Пн	Пн	Н	Пн	Н	Н
Извлечено из недр земли горной массы до 2002 г., млн. м <sup>3</sup>	506,6	0,5	1931,6	0,25	14,5	*/	12030,5	13,9	*/
– уровень нагрузки на ОС	Пв	Н	Вс	Н	Н	*/	Вс	Н	*/
Ежегодные выбросы загрязняющих в-в в атмосферу за 1995-2005 гг., тыс. т	6,67	2,83	7,06	1,41	4,85	2,05	1,15	0,81	0,3
– уровень нагрузки на ОС	Ср	Пн	Ср	Н	Ср	Пн	Н	Пн	Н
Сбросы загрязненных сточных вод, млн. м <sup>3</sup>	5,20	2,45	30,3	*/	1,60	5,80	*/	2,10	*/
– уровень нагрузки на ОС	Пв	Ср	Вс	*/	Пн	Пв	*/	Ср	

\*/ Данные отсутствуют.

Таблица 5

## Нагрузка сельского хозяйства на окружающую среду районов Западной Якутии [13,14]

Район	Год	КРС		Лошади		Олени	
		Поголовье	Нагрузки на ОС	Поголовье	Нагрузки на ОС	Поголовье	Нагрузки на ОС
Ленский	1995	6355	Ср	861	Н	-	-
	2008	2154	Н	1190	Н	-	-
	± голов	-4201	-	+329	-	-	-
Олекмин- ский	1995	12773	Пв	5232	Пв	2470	Ср
	2008	11098	Пв	5461	Пв	3338	Пв
	± голов	-3675	-	+229	-	+868	-
Мирнин- ский	1995	2585	Н	720	Н	100	Н
	2008	1986	Н	511	Н	16	Н
	± голов	-599	-	-209	-	-86	-
Сунтар- ский	1995	27561	Вс	10308	Вс	-	-
	2008	27562	Пв	10809	Вс	-	-
	± голов	-9689	-	+501	-	-	-
Нюрбин- ский	1995	30369	Вс	10389	Вс	-	-
	2008	19411	Вс	10017	Вс	-	-
	± голов	-10958	-	-372	-	-	-
Верхневи- люйский	1995	22420	Вс	7177	Пв	-	-
	2008	14060	Пв	7344	Пв	-	-
	± голов	-8360	-	+167	-	-	-
Вилой- ский	1995	22420	Вс	8880	Вс	-	-
	2008	14051	Пв	6427	Пв	-	-
	± голов	-8369	-	-2453	-	-	-
Анабар- ский	1995	-	-	-	-	21262	Вс
	2008	-	-	-	-	15485	Пн
	± голов	-	-	-	-	-5777	-
Оленек- ский	1995	-	-	-	-	11961	Пв
	2008	-	-	-	-	2207	Н
	± голов	-	-	-	-	-9754	-

Примечание. ± голов – в 2008 г. по сравнению с 1990 г.

района связана с увеличением объемов горной массы, извлекаемой из недр земли при добыче нефти, газа, сбросов загрязняющих веществ в атмосферу, сбросов сточных вод, автотранспорта, расширением площадей нарушенных земель.

В арктических районах Западной Якутии нагрузка сельского хозяйства на ОС незначительная. Так, ОС территории Анабарского района испытывает от оленеводства «пониженную», а Оленекского – «низкую» нагрузку.

Отметим, что в результате более чем полувека интенсивного функционирования предприятий добывающей промышленности (алмаз, нефть, газ и др.) в промышленных районах Западной Якутии наблюдается прирост показателей заболеваемости населения злокачественными новообразованиями (табл. 6). Так, в 2001-2010 гг. по сравнению с 1989-1998 гг. число заболевших в расчете на 100 тыс. населения увеличилось в Ленском районе на 96,5 чел. (при среднегодовом темпе прироста – 9,2%), в Мирнинском – на 85,0 (6,2) и Анабарском – на 15,4 (1,3%) чел. В остальных районах Западной Якутии была констатирована ситуация, близкая к стабилизации, при колебаниях среднегодовых показателей от +0,8% в Верхневилюйском до -0,05% в Оленекском районах. Несмотря на это, по уровню ежегодных показателей заболеваемости за период 2001-2010 гг. первые 5 мест сохранили за собой (в порядке убывания показателей) Ленский (267,0), Олекминский (215,0), Мирнинский (188,0), Вилойский (176,0), Нюрбинский (171,0) районы, т.е. те, где с наибольшей интенсивностью работают предприятия алмазо-, нефте- и газодобывающей промышленности.

В Мирнинском, Ленском и Анабарском районах рост общих показателей онкологической заболеваемости населения произошел за счет высоких средних годовых темпов прироста показателей ЗН органов пищеварительного тракта (5,5; 3,1 и 5,6% соответственно). В частности, в Мирнинском районе ежегодные показатели заболеваемости раком ободочной кишки (РОК) с 1989-1998 до 2001-2010 гг. выросли в 1,6 раза, прямой кишки (РПК) – в 2,0, печени (РП) – в 1,4 и поджелудочной железы (РПЖ) – в 2,6 раза. Аналогичная ситуация наблюдается в Ленском (РОК – 2,3, РПК – 2,0, РП – 1,4, РПЖ – 2,6 раза) и Нюрбинском (РОК – 3,0, РПЖ – 2,1 раза) районах. В рост суммарных показателей онкологической заболеваемости в целом по

Таблица 6

**Заболеваемость населения Западной Якутии ЗН и ее средний годовой темп прироста за периоды с 1989 по 1998 и с 2001 по 2010 гг. (на 100 тыс. населения) [4-6]**

Локализация	Год	Район Западной Якутии								
		Ленский	Олек-минский	Мирнинский	Сунтарский	Нюрбинский	Верхневилюйский	Вилойский	Анабарский	Оленекский
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Злокачественные новообразования – всего	1989-1998	170,0	217,0	103,0	174,0	174,0	175,6	166,0	111,3	177,3
	2001-2010	267,0	215,0	188,0	169,0	171,0	160,9	176,0	126,7	178,4
	температура роста	9,2	-0,1	6,2	-0,3	-0,1	-0,8	0,3	1,3	0,05
В т.ч.: – губа, язык, глотка	1989-1998	8,2	5,8	5,8	7,8	4,2	5,0	5,6	0,0	0,0
	2001-2010	3,6	3,5	2,3	2,7	5,5	2,3	4,4	1,4	15,5
	температура роста	-7,9	-4,9	-8,85	-10,0	2,45	-7,45	-2,4	0,0	0,0
Органы пищеварения, всего	1989-1998	59,2	83,4	28,7	93,5	76,3	94,6	78,4	47,9	82,6
	2001-2010	81,2	66,0	48,5	80,8	68,0	60,0	72,8	47,3	70,8
	температура роста	3,2	-2,2	3,4	-1,4	-1,1	-4,4	0,7	-0,1	-1,5
– пищевод	1989-1998	8,6	15,9	2,3	30,2	26,8	36,0	21,9	20,1	32,5
	2001-2010	10,6	10,5	4,2	13,7	17,4	9,4	13,6	2,5	14,7
	температура роста	2,1	-4,0	6,2	-7,6	-4,25	-10,0	-4,5	0,05	-7,65
– желудок	1989-1998	23,7	35,8	10,7	19,3	24,7	25,7	22,9	17,7	20,0
	2001-2010	24,1	26,1	15,0	22,8	17,0	11,7	17,9	9,9	24,4
	температура роста	0,2	-3,1	3,2	1,8	-3,6	-7,5	-2,3	-5,1	2,0
– ободочная кишка	1989-1998	5,8	7,8	4,8	11,2	1,9	5,8	9,0	0,0	5,0
	2001-2010	13,4	8,0	7,7	5,5	5,8	4,7	12,1	7,5	12,2
	температура роста	8,7	0,2	4,8	-6,8	11,8	-2,0	3,0	0,0	16,5
– прямая кишка	1989-1998	6,7	3,9	4,3	5,8	5,2	3,8	3,5	0,0	5,1
	2001-2010	13,2	6,2	8,8	8,2	5,4	4,2	5,4	0,0	0,0
	температура роста	6,3	4,7	7,4	3,5	0,3	1	4,4	0,0	0,0
– печень	1989-1998	6,9	13,8	3,6	22,8	13,9	19,5	18	10,1	17,5
	2001-2010	10,3	10,5	4,9	25,9	14,3	26,7	16	22,4	17,1
	температура роста	4,1	-3	3,1	1,3	0,3	2,9	-1,2	8,3	-0,2
– поджелудочная железа	1989-1998	7,5	6,2	3,0	4,2	3,8	3,8	3,1	0,0	2,5
	2001-2010	9,6	4,7	7,9	4,7	8,1	3,3	7,8	5,0	2,4
	температура роста	2,5	-2,8	10,2	1,1	7,8	-1,4	8,7	0,0	-0,4
Органы дыхания, всего	1989-1998	31,9	55,8	19,7	40,6	46,1	44,2	39,1	22,5	45,0
	2001-2010	54,8	53	26,9	35	34,4	39,3	37,7	32,3	46,5
	температура роста	5,5	-0,5	3,1	-1,6	-2,9	-1,1	-0,3	5,6	6,7
– горготь	1989-1998	2,9	5,7	2,3	0,8	2,8	3,4	1,0	2,5	2,5
	2001-2010	5,4	2,9	3,6	2,0	1,5	0,0	1,9	2,5	4,9
	температура роста	6,4	-6,5	4,6	9,6	-6,0	-8,9	6,0	0,05	1,1
– трахея, бронхи, легкое	1989-1998	26,5	46,9	16,1	39	40,9	0,0	38,1	20,0	40,0
	2001-2010	49,4	50,1	23,3	33	32,9	39,3	35,8	29,8	41,6
	температура роста	6,4	0,6	4,2	-1,6	-2,1	-0,05	-0,6	4,0	0,4
кости и суставные хрящи	1989-1998	1,4	3,2	1,4	3,5	2,8	2,9	1,1	25,0	47,4
	2001-2010	3,4	1,5	1,9	0,4	2,3	0,0	3,5	0,0	2,4
	температура роста	9,3	-7,3	3,2	-10	-1,9	0,0	12,3	0,0	-10,0
кожа (включая меланому)	1989-1998	6,0	5,5	4,9	0,8	2,5	2,4	2,4	2,6	5,1
	2001-2010	9,3	4,3	8,3	3,9	9,3	3,2	2,3	2,5	4,9
	температура роста	5,0	2,4	5,4	17,2	14,1	2,9	-0,4	-0,4	-0,4
Женские репродуктивные органы – всего	1989-1998	58,3	66,1	42,3	19,2	24,1	24,5	33,6	26,0	24,5
	2001-2010	99,7	85,2	86,3	37,6	30,3	23,0	43,7	25,0	29,4
	температура роста	5,5	2,5	7,4	6,9	2,3	-0,6	2,7	-0,4	6,3
– молочная железа	1989-1998	26,1	31,4	27,6	9,2	9,6	8,5	17,8	10,4	14,7
	2001-2010	54,2	32,5	47	14,6	15,9	7,4	24,1	10,0	24,5
	температура роста	7,5	0,3	5,4	5,2	5,1	-1,3	3,1	-0,4	5,2
– шейка матки	1989-1998	17,1	17,7	6,2	5,4	5,5	7,5	9,6	5,2	4,9
	2001-2010	20,9	33,9	16,8	10,0	6,8	10,1	12,0	5,0	0,0
	температура роста	2,05	6,7	10,5	6,4	2,15	3,0	2,25	-0,40	0,0
– тело матки	1989-1998	3,7	4,6	3,8	0,8	2,8	2,8	2,1	0,0	0,0
	2001-2010	11,8	6,5	11,7	4,6	3,8	1,8	2,3	5,0	4,9
	температура роста	12,3	3,5	10,8	19,1	3,1	-4,3	1,0	0,0	0,0

Окончание табл.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
– яичник	1989-1998	11,4	12,4	4,7	3,8	6,2	5,7	4,1	10,4	4,9
	2001-2010	12,8	12,3	10,8	8,4	3,8	3,7	5,3	5,0	0,0
	температура	1,15	-0,1	8,7	2,0	-4,75	-4,25	2,6	-7,05	0,0
Мужские половые органы – всего	1989-1998	5,8	5,0	4,0	3,9	3,5	2,0	2,1	0,0	5,1
	2001-2010	10,5	5,8	8,8	3,2	4,0	6,7	7,2	5,0	4,9
	температура	6,1	1,5	9,2	-1,9	1,2	12,8	13,1	0,0	-0,4
– простата	1989-1998	5,4	4,4	2,1	3,1	0,7	1,0	0,7	0,0	5,1
	2001-2010	8,9	5,8	7,2	3,2	2,4	4,8	4,8	0,0	4,9
	температура	5,1	3,1	13,2	0,3	13,1	17,0	21,3	0,0	-0,3
– яичко	1989-1998	0,4	0,6	1,9	0,8	2,8	1,0	1,4	0,0	0,0
	2001-2010	1,6	0,0	1,6	0,0	1,6	1,9	2,4	5,0	0,0
	температура	14,9	0,0	-1,7	0,0	-5,4	6,6	5,5	0,0	0,0
Мочевые органы	1989-1998	6,1	7,0	5,3	5,8	4,5	4,4	8,6	0,0	5,1
	2001-2010	17	11,2	12,1	6,3	9,3	6,5	12,1	5,0	2,4
	температура	10,8	4,8	8,6	0,8	7,5	3,9	3,4	0,0	-7,2
– почка	1989-1998	3,8	5,4	4,2	4,6	3,5	3,9	5,5	5,2	5,0
	2001-2010	9,8	5,8	8,5	4,3	7,0	6,5	8,6	5,0	2,4
	температура	9,9	0,7	7,3	-0,6	8,0	5,2	4,5	-0,4	-7,1
– мочевой пузырь	1989-1998	2,3	1,6	1,1	1,2	1,0	0,5	3,1	2,5	0,0
	2001-2010	7,2	5,4	3,6	2,0	2,3	0,0	3,5	0,0	0,0
	температура	12,1	13	12,6	5,8	7,8	0,0	1,1	0,0	0,0
ЦНС	1989-1998	3,0	2,9	1,6	2,3	3,1	1,9	1,0	5,1	0,0
	2001-2010	3,9	2,2	3,8	2,4	3,1	3,3	2,3	0,0	2,4
	температура	2,6	-2,7	9,0	0,45	0,05	5,7	9,7	0,0	0,0
Щитовидная железа	1989-1998	3,0	5,5	1,7	0,8	0,7	1,4	2,1	0,0	4,9
	2001-2010	3,9	4,7	7,7	2,0	4,6	1,9	3,9	7,5	4,9
	температура	2,6	-1,5	13,5	9,6	20,7	3,1	8,0	0,0	0,0
Гемобластозы	1989-1998	12,0	7,7	8,0	4,2	7,3	5,2	3,5	2,5	5,0
	2001-2010	14,2	7,3	11,7	7,5	5,8	5,6	6,6	14,9	7,3
	температура	1,9	-0,5	3,9	5,9	-3,2	0,7	7,3	19,5	3,8

Западной Якутии существенную лепту внесли высокие среднегодовые темпы прироста показателей заболеваемости ЗН органов дыхания: в Мирнинском – 5,5%, Ленском – 3,1 и Анабарском районе – 5,6%.

Особую тревогу вызывает относительно быстрый рост в большинстве районов алмазной провинции суммарных показателей заболеваемости ЗН у мужчин – половых, а у женщин – репродуктивных органов. Так, у мужского населения наибольшим среднегодовым темпом прироста заболеваемости ЗН половых органов отличаются: Вилуйский (13,1%), Верхневилюйский (12,8), Мирнинский (9,2) и Ленский (6,1%), а у женского – Мирнинский (9,2%), Сунтарский (6,9), Оленекский (6,3) и Ленский (6,1%) районы.

Высокими являются средние годовые темпы прироста при ЗН мочевыделительных органов (Ленский – 10,8, Мирнинский – 8,6, Нюрбинский – 7,5, Олекминский – 4,8), нервной системы и головного мозга (Мирнинский – 9,0%, Вилуйский – 9,7, Верхневилюйский – 5,7%), щитовидной железы (Нюрбинский – 20,7%, Мирнинский – 13,5,

Сунтарский – 9,6%) и лимфатических и кроветворных тканей (Анабарский – 19,5%, Вилуйский – 7,3, Сунтарский – 5,9%).

В **заключение** отметим, что результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствуют о том, что фактор «объем извлекаемой из недр земли горной массы» имел сильную прямую связь с общими показателями онкологической заболеваемости населения Западной Якутии ( $r = 0,62$ ) и прямую слабоположительную – с гемобластозами ( $r = 0,19$ ). Показатели, характеризующие «ежегодные выбросы загрязняющих веществ в атмосферу», имели прямую средней степени силы связь с общими показателями заболеваемости ЗН органов пищеварения ( $r = 0,43$ ) и дыхания ( $r = 0,39$ ). Таким образом, при проведении противораковой борьбы в районах Западной Якутии, зоне интенсивного промышленного освоения, важной является разработка мероприятий, направленных на снижение воздействия на организм человека антропогенных, техногенных факторов окружающей среды.

## Литература

1. Абрамов А.Ф. Среда и злокачественные новообразования в Якутии / А.Ф. Абрамов, П.М. Иванов, М.И. Томский – Якутск: Сфера, 2016. – 210 с.
2. Abramov A.F. Environment and malignant neoplasms in Yakutia / A.F. Abramov, P.M. Ivanov, M.I. Tomsky. – Yakutsk: Sphere, 2016. – 210 p.
3. Бурцева Е.И. Геоэкологические аспекты развития Якутии / Е.И. Бурцева. – Новосибирск: Наука, 2006. – 269 с.
4. Государственный доклад о состоянии и об охране окружающей среды Республики Саха (Якутия) в 2002 году. – Якутск, 2003. – 128 с.
5. State report on the state and protection of the environment of the Republic of Sakha (Yakutia) in 2002. – Yakutsk, 2003. – 128 p.
6. Государственный доклад о состоянии и об охране окружающей среды Республики Саха (Якутия) в 2014 году. – Якутск, 2015. – 128 с.
7. State report on the state and protection of the environment of the Republic of Sakha (Yakutia) in 2014. – Yakutsk, 2015. – 128 p.
8. Демографический ежегодник Республики Саха (Якутия). – Якутск, 2012. – 737 с.
9. Demographic Yearbook of the Republic of Sakha (Yakutia). – Yakutsk, 2012. – 737 p.

6. Иванов П.М. Злокачественные новообразования на Крайнем Севере и их социально-экономические последствия / П.М. Иванов, Ф.Г. Иванова. – Якутск: ООО ИИА Триада, 2003. – 203 с.

Ivanov P.M. Malignant neoplasms in the Far North and their socioeconomic consequences / P.M. Ivanov, F.G. Ivanova. – Yakutsk: ООО ИИА Триада, 2003. – 203 р.

7. Иванов П.М. Злокачественные новообразования в Якутии на рубеже веков / П.М. Иванов, М.И. Томский, П.Д. Карапаев. – Якутск: Сфера, 2008. – 271 с.

Ivanov P.M. Malignant neoplasms in Yakutia at the turn of the century / P.M. Ivanov, M.I. Tomsky, P.D. Karataev. – Yakutsk: Sphere, 2008. – 271 р.

8. Иванов П.М. Статистика злокачественных новообразований в Якутии в начале третьего тысячелетия / П.М. Иванов, М.И. Томский, Н.С. Киприянова. – Якутск, 2012. – 168 с.

Ivanov P.M. Statistics of malignant neoplasms in Yakutia at the beginning of the third millennium / P.M. Ivanov, M.I. Tomsky, N.S. Kipriyanova. – Yakutsk, 2012. – 168 р.

9. Макарова Н.Н. Эпидемиология рака шейки матки на Севере / Н.Н. Макарова, П.М. Иванов, Л.Ф. Писарева. – Якутск, 2008. – 128 с.

Makarova N.N. Epidemiology of cervical cancer in the North / N.N. Makarova, P.M. Ivanov, L.F. Pisareva. – Yakutsk, 2008. – 128 р.

10. Мыреева С.А. Эпидемиология злокачественных опухолей женских половых органов в Якутии (распространенность, факторы риска, профилактика, ранняя диагностика) / С.А. Мыреева, Н.Н. Макарова, П.М. Иванов. – Якутск, 2011. – 173 с.

Myreeva S.A. Epidemiology of malignant tumors of female genital organs in Yakutia (prevalence, risk factors, prevention, early diagnosis) / S.A. Myreeva, N.N. Makarova, P.M. Ivanov. – Yakutsk, 2011. – 173 р.

11. Николаева Т.И. Рак молочной железы в регионе Крайнего Севера / Т.И. Николаева, П.М. Иванов, Л.Ф. Писарева. – Якутск: Сфера, 2009. – 127 с.

Nikolaeva T.I. Breast cancer in the Far North region / T.I. Nikolaeva, P.M. Ivanov, L.F. Pisareva. – Yakutsk: Sphere, 2009. – 127 р.

12. Савинов Д.Д. Микроэлементы в Северных экосистемах / Д.Д. Савинов., Н.Н. Сазонов. – Новосибирск: Наука, 2006. – 200 с.

Savinov D.D., Microelements in the Northern Ecosystems / D.D. Savinov, N.N. Sazonov. – Novosibirsk: Science, 2006. – 200 р.

13. Статистический ежегодник Республики Саха (Якутия). – Якутск, 2009. – 691 с.

Statistical Yearbook of the Republic of Sakha (Yakutia). – Yakutsk, 2009. – 691 р.

14. Статистический ежегодник Республики Саха (Якутия). – Якутск, 2012. – 737 с.

Statistical Yearbook of the Republic of Sakha (Yakutia). – Yakutsk, 2012. – 737 р.

**Т.Е. Попова, А.А. Таппахов, Т.Я. Николаева, Л.Т. Оконешникова, А.Ю. Петрова, Т.Г. Говорова, А.А. Семенов, Л.Н. Гоголева, Н.Н. Ноева, Т.В. Соктоева**

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

УДК 616.858-008.6

Нами впервые проведено эпидемиологическое исследование болезни Паркинсона в Республике Саха (Якутия), выявлены региональные особенности, впервые установлено, что заболевание с одинаковой частотой встречается у якутского и русского населения.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, эпидемиология, распространенность, заболеваемость.

Authors conducted an epidemiological study of Parkinson's disease in the Sakha (Yakutia) Republic for the first time, identified regional features and found that the disease with the same frequency occurs in the Yakut and Russian population.

**Keywords:** Parkinson's disease, epidemiology, prevalence, incidence.

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространенных возрастзависимых нейродегенеративных заболеваний [1]. Если БП крайне редко встречается до 40 лет, то среди лиц старше 60 лет распространенность достигает 1%, а среди лиц старше 80 лет – 4% [2].

Эпидемиологические данные по

БП широко варьируют в различных странах мира [3]. Например, по данным последних исследований, распространенность БП во Франции составляет 308 [4], Великобритании – 128 [5], Египте – 436 чел. на 100 тыс. населения [6]. В России эпидемиологическая обстановка по БП неоднородная, выявляется широкий разброс показателей распространенности от 17 до 139,9 на 100 тыс. населения [7, 8]. Гетерогенная эпидемиологическая картина БП объясняется различным дизайном проводимых исследований, а также гиподиагностикой самого заболевания вследствие низкой осведомленности населения, сложностей в дифференциальной диагностике с другими двигательными расстройствами, сопровождающимися развитием синдрома паркинсонизма [7, 9].

Наряду с этим эпидемиологические исследования БП являются актуальным звеном в определении потенциальных факторов риска и улучшении понимания течения болезни. Кроме того, эти данные используются для эффективного планирования медицинского обеспечения и рационально-

го использования ресурсов здравоохранения [10, 11].

**Цель исследования:** изучение эпидемиологической картины БП у населения Республики Саха (Якутия) (РС(Я)).

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на кафедре неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (СВФУ) и клинических базах кафедры: неврологическом отделении ГБУ РС(Я) «РБ№2 – Центр экстренной медицинской помощи» (ЦЭМП), Клинике Медицинского института СВФУ в период с 2015 по 2017 г. Исследование одобрено на заседании Локального комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (протокол № 43 от 9 ноября 2016 г., решение №2).

Для сбора сведений о пациентах с БП в РС(Я) использовались:

1) собственные данные, набранные в ходе очного консультирования пациентов в Клинике МИ СВФУ и неврологическом отделении РБ№2-ЦЭМП;

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф., tata2504@yandex.ru, **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – аспирант, врач невролог Клиники МИ и РБ№2-ЦЭМП, dralex89@mail.ru, **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., зав. кафедрой, tyapic@mail.ru, **ГОВОРОВА Татьяна Гаврильевна** – аспирант, врач невролог Клиники МИ СВФУ; **ОКОНЕШНИКОВА Людмила Тимофеевна** – зав. невролог. отд. РБ№2-Центра экстренной медпомощи; **ПЕТРОВА Аленна Юрьевна** – врач невролог РБ№2-ЦЭМП; **СЕМЕНОВ Артем Аркадьевич** – врач невролог ЦРБ г. Мирный; **ГОГОЛЕВА Людмила Николаевна** – врач невролог поликлиники №1 г. Якутска; **НОЕВА Надежда Петрова** – врач невролог поликлиники №3 г. Якутска; **СОКТОЕВА Туяна Владимировна** – врач невролог Медицинского центра г. Якутска.

2) ретроспективные данные о пациентах, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении РБ№2-ЦЭМП с 2008 г.;

3) сведения о состоявших на учете больных БП, полученные по данным годовых отчетов врачей неврологов РС(Я);

4) результаты совместных выборочных популяционных исследований населения, проведенных кафедрой неврологии и психиатрии МИ СВФУ в районах РС(Я).

Данные, полученные от всех выше-перечисленных источников, вносились в базу данных «Регистр пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Саха (Якутия)».

В конце периода исследования были рассчитаны следующие показатели: распространенность – общее число больных БП в популяции, рассчитанное на 100 тыс. населения; заболеваемость – число новых случаев БП в популяции за 1 год, рассчитанное на 100 тыс. населения.

Эпидемиологические данные рассчитывались как в целом для взрослой популяции РС(Я), так и для отдельных районов, в т.ч. для мужского и женского населения. Отдельно была рассчитана распространенность среди русского и якутского населения.

**Результаты и обсуждение.** Численность населения РС(Я) на момент обработки данных (март 2017 г.) составляла 959 689 чел., в том числе лиц 18 лет и старше – 698 735 чел., лиц 40 лет и старше – 371 637 чел. За период проведения запланированного исследования (2015-2017 гг.) в РС(Я) было зарегистрировано 468 случаев БП. Распространенность заболевания составила 67 чел. (95% ДИ: 60,9-73,0) на 100 тыс. взрослого населения, что практически в 2 раза ниже общемирового показателя.

По гендерной принадлежности БП регистрировалась чаще у женщин (79,7 (95% ДИ: 80,2-100,9) на 100 тыс. населения), чем у мужчин (52,9 (95% ДИ 40,9-55,1) на 100 тыс. населения), что можно объяснить большей обеспокоенностью женщин состоянием своего здоровья, а также меньшей продолжительностью жизни лиц мужского пола. В целом соотношение мужчин и женщин составило 1:1,65 соответственно.

БП была зафиксирована в 29 из 34 административных районов РС(Я) и в г. Якутске. Распространенность заболевания в столице республики, в г. Якутске, составила 76,5 (95% ДИ: 65,7-87,4) на 100 тыс. населения, а в райо-

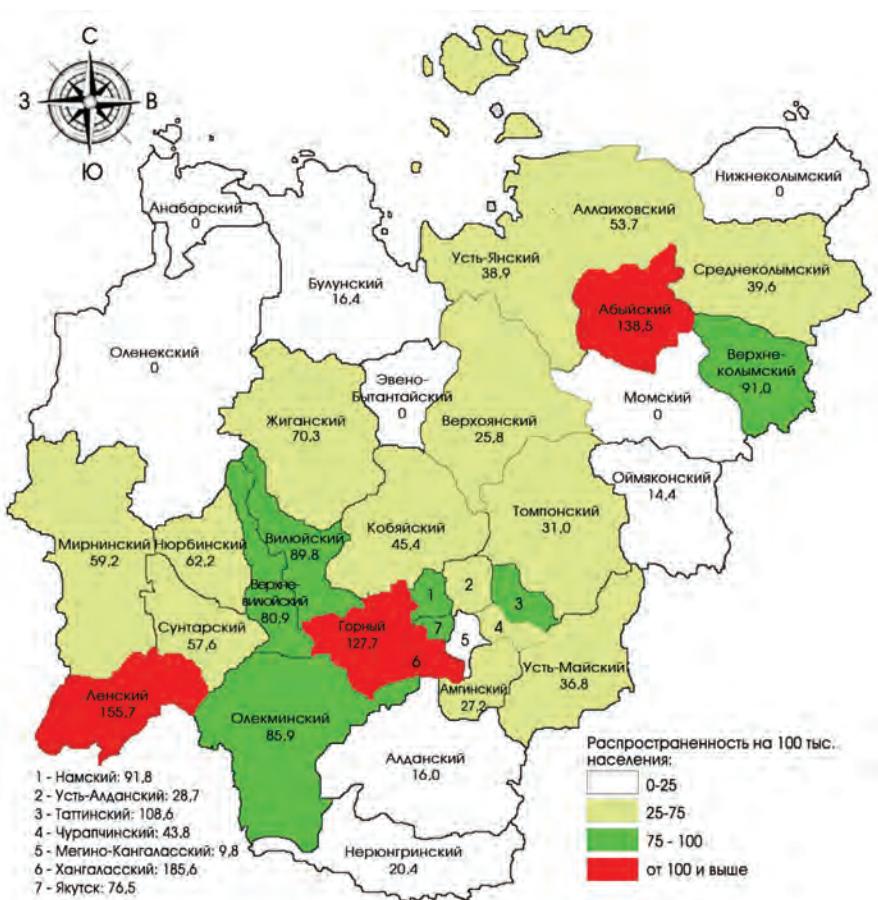


Рис.1. Карта распространенности болезни Паркинсона в РС(Я), на 100 тыс. населения

нах варьировала от 9,8 до 185,6 на 100 тыс. населения (рис. 1).

С наибольшей частотой БП встречалась в центральных районах (Горный, Хангаласский), в районах вилюйской группы (Вилюйский, Верхневилюйский), а также в Таттинском, Абыйском, Верхнеколымском и Ленском районах. В перечисленных регионах РС(Я) показатели распространенности БП сходятся с общемировыми показателями. Более низкие уровни распространенности были зафиксированы в северных районах: Усть-Янском, Булунском, Среднеколымском, Верхоянском и др., а также в двух южных районах – Алданском и Нерюнгринском.

Нами были выявлены районы, «свободные» от БП: Анабарский, Момский, Нижнеколымский, Оленекский, Эвенобытантайский. Отсутствие случаев БП в данных административно-территориальных округах может быть объяснено недостаточной специализированной помощью для пациентов с неврологическими заболеваниями ввиду отсутствия профильного специалиста. Однако данный факт, вероятно, еще обусловлен и низкой численностью населения, включая лиц пожилого и старческого возраста и, соответственно

но, меньшим ожидаемым числом пациентов с БП.

Изучение распространенности БП среди возрастных групп показало, что частота встречаемости заболевания увеличивается в старших возрастных группах: в возрастной группе 40-49 лет распространенность составила 12,9 (95% ДИ: 6,6-19,3) на 100 тыс. населения, в группе 70 лет и старше – 527,5 (95% ДИ: 454,4-600,6) на 100 тыс. населения (рис. 2).

Исследование показало, что распространенность БП у женщин выше во всех возрастных категориях, кроме группы 70 лет и старше, где данный показатель у мужчин составил 560,4 (95% ДИ: 427,6-693,2) на 100 тыс. населения против 511,9 (95% ДИ: 424,5-511,9) на 100 тыс. населения у женщин (рис. 3).

По результатам Всероссийской переписи населения в 2010 г. в РС(Я) проживало 958 528 чел., из которых 466 492 – из якутской этнической группы и 353 649 русских [12]. Нами произведена стандартизация населения по национальной принадлежности на взрослое население республики на 2017 г. для сравнения частоты встречаемости БП. В результате было выяв-

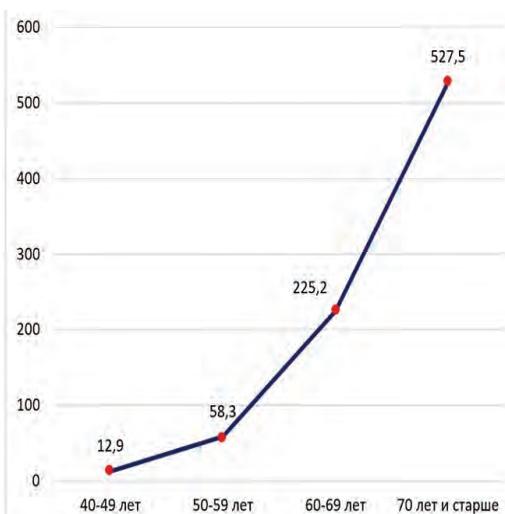


Рис.2. Распространенность БП в различных возрастных группах, на 100 тыс. населения

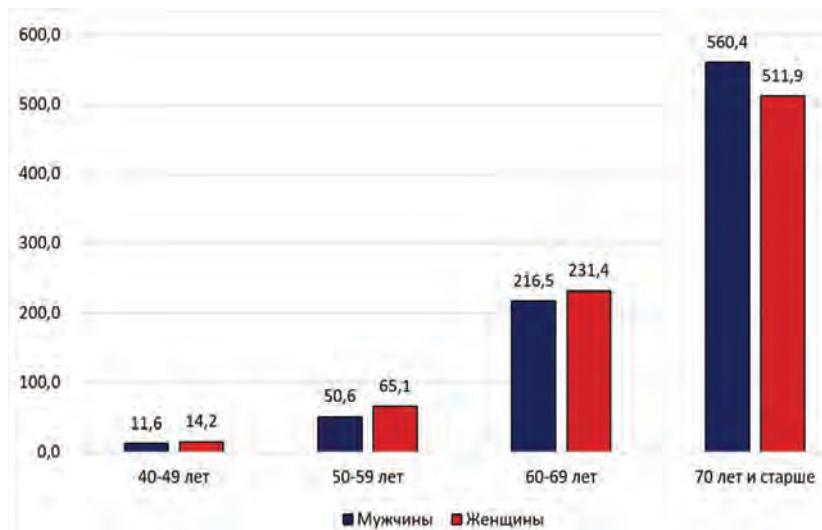


Рис.3. Половозрастное распределение пациентов с болезнью Паркинсона в РС(Я)

#### Заболеваемость болезнью Паркинсона в РС(Я) в 2011-2016 гг., на 100 тыс. населения

Год	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Заболеваемость	1,42	1,25	1,39	2,29	2,58	3,86

лено, что заболевание распространено практически с одинаковой частотой среди якутской этнической группы и среди русского населения Республики Саха (Якутия). Так, данный показатель составил 75,4 (95% ДИ: 66,2-84,6) на 100 тыс. для взрослого населения якутской этнической группы и 73,4 (95% ДИ: 62,9-83,9) на 100 тыс. для русского населения.

Заболеваемость БП в 2011 г. составляла 1,42 на 100 тыс. населения. В течение 5 лет наблюдается стойкое увеличение данного показателя, что отражает улучшение диагностики заболевания. Так, в 2016 г. заболеваемость БП составила 3,86 на 100 тыс. населения (таблица). Однако показатель не достигает должного общемирового уровня, что требует дальнейшего повышения организации качества медицинской помощи у данной категории пациентов.

**Заключение.** Распространенность болезни Паркинсона в РС(Я) носит гетерогенный характер. В целом заболевание больше выявляется в тех сельских районах, где налажена работа врача невролога. Преобладание пациентов с БП женского пола обусловлено обеспокоенностью женщин состоянием своего здоровья и большей продолжительностью жизни. Широкий разрыв между эпидемиологическими показателями в соседствующих районах указывает на роль медицинского обеспечения в активном выявлении БП. К тому же, у части районов, особенно северных, случаи БП не зарегистрированы, что дополнительно может объясняться малочисленностью лиц пожилого и старческого возраста

и низким ожидаемым числом пациентов. Среди якутского и русского населения по частоте встречаемости БП различия обнаружены не были. Рост заболеваемости БП за последние 5 лет связан с появлением врача паркинсонолога в РС(Я). Таким образом, с целью совершенствования организации и повышения доступности специализированной медицинской помощи больным с БП, организации учебно-методической базы для обучения врачей лечебно-профилактических учреждений г. Якутска и республики, внедрения в практику новых методов диагностики и лечения, улучшения помощи в социальной адаптации больных с БП в республике назрела необходимость создания Центра экстрапирамидной патологии.

#### Литература

- Итоги Всероссийской переписи населения 2010 года в отношении демографических и социально-экономических характеристик отдельных национальностей [Электронный ресурс] // [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/perepis2010/cr](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/cr) [дата обращения: 11.03.2017]
- The Results of the All-Russian Population Census of 2010 in relation to the demographic and socio-economic characteristics of individual nationalities [Electronic resource] // [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/perepis2010/cr](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/cr) [date of the application: 2017.03.11]
- Кривонос О.В. Организация медицинской помощи больным болезнью Паркинсона в современных социально-экономических условиях / О.В. Кривонос // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руковод. для врачей по мат-лам III Национальн. конгресса по бо-
- лезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). – М., 2014. – С. 217–220.
- Krivenos O.V. Organization of medical care for patients with Parkinson's disease in modern social and economic conditions / O.V. Krivenos // Parkinsons' disease and movement disorders. Guidelines according the results of 3rd National Congress for Parkinson's disease and movement disorders. – M., 2014. – P. 217-220.
- Левин О.С. Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона / О.С. Левин, Н.Н. Шиндряева, Л.В. Докладина // Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра. М., 2013. – С. 41–52.
- Levin O.S. Clinical epidemiology of Parkinson's disease / O.S. Levin, N.N. Shindryaeva, L.V. Dokladina // Extrapyramidal disorders: yesterday, today and tomorrow – M., 2013. – P. 41-52.
- Левин О.С. Леводопа-индцированные дискинезии при болезни Паркинсона: возможности предупреждения и терапии / О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – № 3 – С. 15–25.
- Levin O.S. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: prevention and therapy / O.S. Levin // Modern therapy in psychiatry and neurology. – 2016. – Vol. 3 – P. 15-25.
- Левин О.С. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона / О.С. Левин, Л.В. Докладина // Неврологический журнал. – 2005. – № 5 – С. 41–49.
- Levin O.S. Epidemiology of parkinsonism and Parkinson's disease / O.S. Levin, L.V. Dokladina // Neurological journal. – 2005. – Vol.5 – P. 41-49.
- Эпидемиология болезни Паркинсона в мире и в России / А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, Т.Я. Николаева [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 4 – С. 151–159.
- Epidemiology of Parkinson's disease in the World and Russia / A.A. Tappakhov, T.E. Popova, T.Ya. Nikolaeva [et al.] // The Transbaikal Medical Herald. – 2016. – Vol. 4 – P. 151-159.

7. Эпидемиология паркинсонизма в Республике Татарстан / О.С. Калашникова, С.Э. Мунасипова, Д.М. Хасанова [и др.] // Практическая медицина. – 2011. – № 7 (55) – С. 210–211.

Epidemiology of parkinsonism in Tatarstan / O.S. Kalashnikova, S.E. Munacipova, D.M. Khasanova [et al.] // Practical medicine. – 2011. – Vol. 7 (55) – P. 210-211.

8. Blin P. Parkinson's disease incidence

and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database / P. Blin, C. Dureau-Pournin, A. Foubert-Samier [et. al.] // Eur. J. Neurol. – 2015. – Vol. 22, T.3. – P.464–471.

9. De Lau L.M. Epidemiology of Parkinson's disease / L.M. de Lau, M.M. Breteler // Lancet Neurol. – 2006. – Vol. 5 – P. 525–535.

10. Khedr E.M. Prevalence of Parkinsonism and Parkinson's disease in Qena governorate/Egypt: a cross-sectional community-based survey

/ E.M. Khedr, G. Fawi, M.A.A. Abbas [et al.] // Neurol. Res. – 2015. – Vol. 37, T. 7 – P.607–618.

11. Pringsheim T. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis / T. Pringsheim, N. Jette, A. Frolkis // Mov. Disord. – 2014. – Vol. 29, T. 13 – P. 1583–1590.

12. Schrag A., Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London / A. Schrag, Y. Ben-Shlomo, N.P. Quinn // BMJ. 2000. – Vol. 321, T. 7252. – P. 21–22.

Э.А. Емельянова, С.Л. Сафонова

## ДИНАМИКА СТРУКТУРЫ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ ДИСПАНСЕРНЫХ ГРУПП 20-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

УДК 611.3:616-036.22(571.56)

Динамика структуры гастроэнтерологической заболеваемости проанализирована на примере 134 пациентов с. Вилючан Сунтарского района, находившихся под диспансерным наблюдением в течение 20 лет и охваченных повторными осмотрами.

**Ключевые слова:** органы пищеварения, структура заболеваемости, диспансерные группы, динамика.

The dynamics of the structure of gastroenterological morbidity is analyzed on the example of 134 patients p. Vilyuchan of the Suntarsky district, who were under clinical observation for 20 years and were subjected to repeated examinations.

**Keywords:** digestive organs, structure of morbidity, dispensary groups, dynamics.

**Введение.** Высокая заболеваемость населения РС (Я) хроническими болезнями органов пищеварения, характеризующимися многообразием этиологических причин и значительным своеобразием клинико-патогенетических особенностей и тяжестью осложнений, необходимость разработки новой стратегии охраны здоровья населения, адекватной современным социально-экономическим и экологическим условиям, определяют актуальность темы. Мониторинг состояния здоровья населения, проводимый с 1980 г., позволил иметь объективную информацию, необходимую для комплексного изучения механизмов формирования болезней желудочно-кишечного тракта в условиях Севера.

**Материалы и методы исследования.** Профилактический медицинский осмотр в 1980 г. прошли 422 жителя с. Вилючан Сунтарского района (171 мужчина и 251 женщина), при общей численности взрослого населения 495 чел., или 85,25% всего населения села. Ко времени повторного осмотра в 1990 г. из первично осмотренных выбыло 189 чел., из них 135 в связи с выездом и 54 по причине смерти. В 1990 г. обследованы повторно 233 чел. Более половины из них были людьми молодого возраста, от 18 до 40 лет. Лица

старшего возраста, от 60 лет и более, составили 17,6%.

В 2001 г. из 422 подлежащих осмотру по списочному составу взрослого населения обследовано 69,19%, в том числе 134 пациента, состоящих на диспансерном учете с 1980 г.

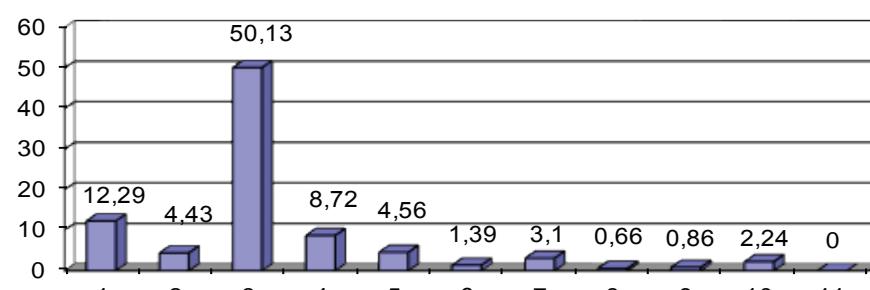
**Результаты и обсуждение.** Согласно данным профилактического медицинского осмотра в динамике, общая заболеваемость взрослого населения с. Вилючан Сунтарского района характеризуется высокими показателями, как в 1980 г., так и в 1990 г., и имеет тенденцию к нарастанию в последующие годы.

В структуре общей заболеваемости болезни органов пищеварения занимают ведущее 1-е место. На 2-м месте находятся болезни системы кровообращения, на 3-м – в 1980 и 1990 гг. болезни органов дыхания.

В 2001 г. на 3-е место вышли болезни мочеполовых органов (рис.1). На 4-м месте в структуре общей заболеваемости взрослого населения – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани.

В динамике за 1980-1990-2001 гг. рост показателей заболеваемости населения наблюдается по многим классам болезней: системы кровообращения, органов пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, нервной системы, мочеполовых органов за счет мочекаменной болезни и мочекислых диатезов. Особо следует отметить рост гельминтозов.

В 1980 г. практически здоровых было 76 чел. (18% от числа осмотренных), в 1990 г. – 14 (3,7%), в 2001 г. практически здоровыми признаны лишь 6 чел. (рис.2).



**Рис.1.** Заболеваемость населения с. Вилючан Сунтарского района по данным профосмотра 2001 г. Болезни: 1 – системы кровообращения, 2 – органов дыхания, 3 – органов пищеварения, 4 – мочеполовых органов, 5 – костно-мышечной системы и соединительной ткани, 6 – эндокринной системы, 7 – крови и кроветворных органов (анемия), 8 – нервной системы, 9 – туберкулез органов дыхания, 10 – гинекологические болезни, 11 – прочие

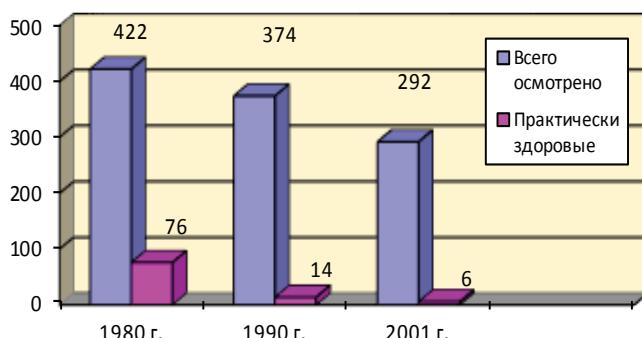


Рис.2. Контингент практически здоровых по данным профосмотров в динамике

Лица, признанные практически здоровыми во время профилактического осмотра, составили 180,1% в 1980 г., 37,7 – в 1990, 20,54% в 2001 г.

Анализ гастроэнтерологической заболеваемости населения с. Вилючан, по данным профилактических осмотров, проведенных в 1980-1990-2001 гг., показывает высокую распространенность болезней органов пищеварения и их неуклонный рост в динамике.

Наиболее распространены болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хотя в последние годы отмечается их снижение по болезненности и по удельному весу (рис. 3).

В то же время отмечается статистически достоверный рост в 1990 г. болезней гепатобилиарной системы, поджелудочной железы и их резкий рост в 2001 г. с 4-кратным увеличением числа больных постхолецистэктомическим синдромом. Распространенность болезней толстой кишки продолжает оставаться на высоком уровне и в 2001 г., но наиболее высокие показатели, превышающие данные 1980 г. в 5,7 раза, были отмечены в 1990 г.

В с. Вилючан в течение 20 лет под диспансерным наблюдением находились 134 чел., охваченные повторным медицинским осмотром, как в 1990 г., так и в 2001 г., из которых 103 были осмотрены в 1997 г.

44 пациента из 103 гастроэнтерологических больных, обследованных в 1997 г., в 1980 г. были практически здоровыми, 11 из них были тогда в детском и подростковом возрасте. По возрасту – это люди, ставшие старше (по сравнению с 1980 г.) на 20 лет.

В структуре заболеваемости преобладает патология органов пищеварения с последовательным ростом показателей (рис. 4).

Наиболее высокие темпы роста показателей заболеваемости харак-

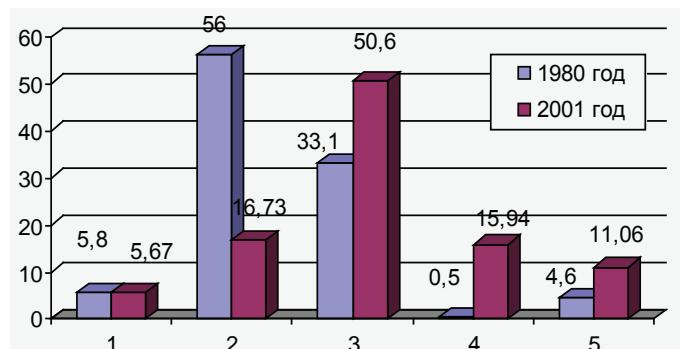


Рис.3. Гастроэнтерологическая заболеваемость населения с. Вилючан. В рис. 3-5 Болезни: 1 – пищевода, 2 – желудка и двенадцатиперстной кишки, 3 – гепатобилиарной системы, 4 – поджелудочной железы (панкреатит), 5 – кишечника

терны для болезней гепатобилиарной системы, поджелудочной железы.

При диспансерном осмотре в 2001 г. гастроэнтерологическое обследование прошли 68 чел. (28 мужчин и 40 женщин) из 103 пациентов предыдущего осмотра 1997 г. В динамике выявлено нарастание болезней желудочно-

кишечного тракта – с 237 случаев в 1997 г. до 293 в 2001 г., главным образом у женщин – со 143 до 181 случая.

В структуре гастроэнтерологической заболеваемости отмечается снижение удельного веса болезней пище-

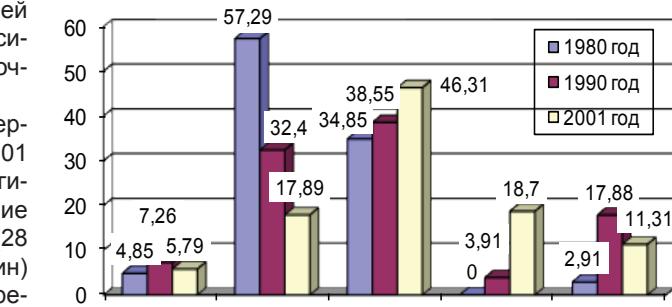


Рис.4. Структура гастроэнтерологической заболеваемости в динамике

вода, желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечника при увеличении болезней гепатобилиарной системы и поджелудочной железы (рис.5).

При одинаковом абсолютном числе больных с патологией пищевода

1997 год

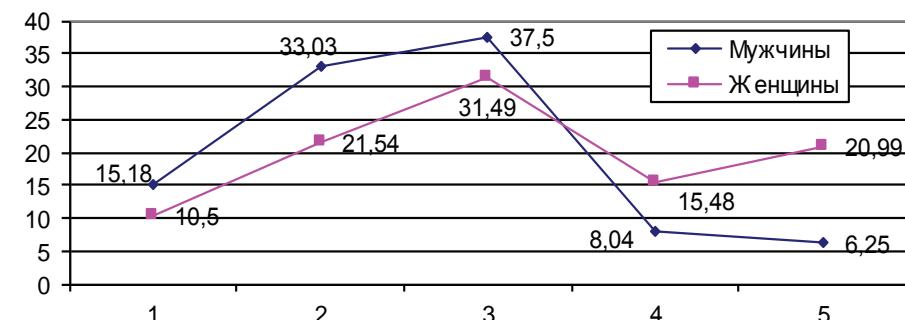
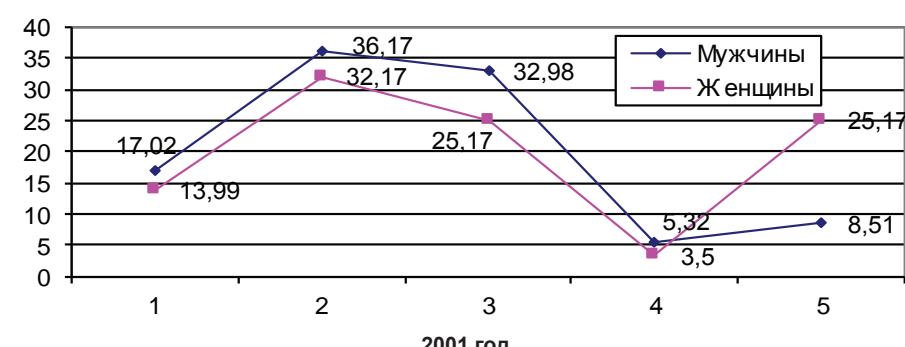


Рис.5. Структура гастроэнтерологической заболеваемости

в сравниваемые годы среди мужчин произошло увеличение случаев гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, главным образом эрозивного эзофагита II и III степени выраженности. Высокий процент хронических гастритов с гипосекрецией и ахлоргидрией в последние десятилетия можно связать с возрастом больных, ставших ко времени последних двух обследований старше на 17-20 лет.

Характер изменений слизистой желудка, подтвержденный морфо-эндоскопическими исследованиями, прослежен на 29 здоровых и 40 больных хроническим гастритом, обследованных в динамике с интервалом 20; 10; 7 лет и 3 года. В динамике четко прослеживается нарастание патоморфологических изменений в слизистой желудка как у практически здоровых, так и у больных поверхностным гастритом. Уже в 1990 г. практически здоровой признана лишь одна женщина, у остальных пациентов, здоровых при первом осмотре, отмечены гастритические изменения слизистой желудка. Усугубление дисрегенераторных деструктивных изменений слизистой желудка со стойким снижением уровня кислотообразования отмечено у 28 из 40 больных хроническим гастритом.

Эзофагогастроудоценоскопия, проведенная в динамике 4 раза с 1980 по 2001 г., свидетельствует о вовлечении в патологический процесс пищевода, двенадцатиперстной кишки, гепатобилиарной системы, а также о нарушении моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта.

Многолетние эндоскопические наблюдения за практически здоровыми лицами и больными с различными формами хронического гастрита подтверждают прогрессирование изменений слизистой желудка с возрастом больного и отсутствие обратного развития атрофического гастрита. У больных хроническим гастритом, независимо от его клинико-морфологического варианта, наслаждение патологии других органов пищеварительного тракта усугубляет течение основной болезни.

Воздействие различных экзогенных и эндогенных факторов на развитие хронических процессов прослежено на 102 больных гастритом с пониженной секрецией, осмотренных в динамике на основании анализа анамнестических данных по 12 факторам. Средний возраст мужчин составил  $49,04 \pm 0,95$  года, женщин –  $50,92 \pm 1,69$  года. За 10 лет (1980-1990 гг.) при сохраненном среднем росте  $154,2 \pm 0,9$  см масса тела увеличилась с  $56 \pm 0,01$  до  $58,7 \pm 0,97$  кг.

Наследственная отягощенность по онкологическим заболеваниям выявлена у 33 больных (32,3%) при отчетливом преобладании отягощенности по отцовской линии ( $19,6 \pm 3,91\%$ ), наследственная отягощенность по материнской линии отмечена у  $8,82 \pm 8,1\%$  больных, по линии обоих родителей и прямых родственников –  $0,98 \pm 0,97$  и  $2,94 \pm 1,67\%$  соответственно.

Из 102 больных не курит большинство, включая бросивших курить по рекомендации врачей в связи с заболеванием ( $59,8 \pm 4,85\%$ ), постоянно курят не менее пачки в день  $38,24 \pm 4,81\%$  больных. Совершенно не употребляют алкогольные напитки  $16,67 \pm 3,19\%$  больных, редко употребляющие составили  $54,9 \pm 4,92\%$ . Употребление алкоголя раз в месяц отмечено у  $7,84 \pm 2,66\%$  больных, регулярно пьющих раз в неделю –  $8,82 \pm 2,81\%$ , бросивших пить по разным причинам было 9 чел. ( $8,82 \pm 2,8\%$ ).

Одним из факторов риска заболевания органов пищеварения является кариес зубов, отмеченный у всех больных, обследованных в динамике. Существенную роль в развитии заболевания органов пищеварения имеют алиментарные факторы. При этом особое место занимает нарушение режима питания ( $62,75 \pm 4,7\%$ ), заключающееся в нерегулярном питании (с длительными промежутками времени между приемами пищи, перееданием в вечернее время). Удовлетворительное по качеству питание отмечено у  $92,16 \pm 2,66\%$  больных, хорошее – у  $6,86 \pm 2,5\%$ , неудовлетворительное питание констатировано у одного. В суточном рационе у больных этой группы преобладают мясо ( $79,41 \pm 4,0\%$ ), молоко и молочные продукты ( $82,35 \pm 3,77\%$ ), хлеб и мучные изделия ( $90,2 \pm 2,94\%$ ). Наличие рыбы в продуктовом наборе отмечается у  $33,3 \pm 6,6\%$  больных. Свежие овощи в питании носят сезонный характер и регулярный их прием в период обследования выявлен у  $8,82 \pm 2,85\%$  больных. Следует отметить некоторую тенденцию к злоупотреблению сладостями и жирной пищей ( $8,82 \pm 2,81$  и  $17,64 \pm 3,77\%$  соответственно).

Сопряженность заболеваний органов пищеварения с группой крови показана на 46 больных хроническим гастритом с пониженной секрецией. Среди обследованных наибольший процент составили люди с А (II) группой крови (41,3%). Больных с 0 (I) и В (III) группой крови было по 11 чел. (23,9%), А (IV) группа крови выявлена у 5 больных (10,9%).

Средний возраст больных хроническим гастритом с пониженной секрецией соответствовал 50 годам, который, возможно, может быть отнесен к факторам онкологического риска в связи с гормональными изменениями и обменными сдвигами, характерными для данного возрастного периода.

На основании обобщения данных изложенные выше экзогенные и эндогенные факторы необходимо рассматривать как факторы, способствующие возникновению патологического процесса и его хронизации.

**Заключение.** Многолетние клинико-эпидемиологические исследования, проведенные в динамике в с. Вильючан Сунтарского района Республики Саха (Якутия), показывают повышение уровня общей заболеваемости взрослых, что свидетельствует о прогрессирующем ухудшении состояния здоровья населения. Полученные данные коррелируются со статданными МЗ РС(Я). За период 1997-2001 гг. произошло увеличение показателей заболеваемости болезнями гепатобилиарной системы, главным образом за счет болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей. Отмечена тенденция к омоложению желчнокаменной болезни. Это связано, как нам кажется, не только с улучшением диагностики, но и прежде всего истинным количественным ростом болезни. Среди причин, приводящих к росту желудочно-кишечных болезней, необходимо выделить обменные нарушения, гиподинамию, изменение образа жизни, связанные с социально-экономическими преобразованиями.

В структуре гастроэнтерологической заболеваемости ведущая роль принадлежит болезням гепатобилиарной системы, поджелудочной железы и кишечника. Динамическое обследование с интервалом 10 лет позволяет оценить степень прогрессирования дисрегенераторных и дистрофических процессов слизистой желудка, риск трансформации в более тяжелые формы хронического гастрита, наслаждение осложнений пищевода и кишечника.

Гипомоторные дискинезии желчевыводящих путей, преобладающие среди коренного населения, независимо от их возраста, приводят к развитию вторичных воспалительных процессов в желчном пузыре. Вызывает особую тревогу рост гельминтозов и болезней желчного пузыря паразитарной этиологии.

Эндоскопические исследования с морфологической верификацией, проведенные в динамике в практически

здоровых людей и у больных хроническим гастритом, подтверждают прогрессирование патоморфологических изменений в слизистой желудка с возрастом пациента, что необходимо учи-

тывать при разработке лечебно-профилактических мероприятий.

Анализ кислотообразующей функции слизистой желудка, проведенный в динамике на одних и тех же больных,

показывает наличие взаимосвязей сокреторной функции желудка с изменением состояния слизистой желудка с возрастом больных.

**А.Р. Байшева, С.Н. Алексеева, Е.Ф. Аргунова, А.Л. Сухомясова, К.К. Павлова, М.Е. Никифорова, Г.И. Данилова, А.Ф. Желобцова**

## РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ В РС(Я) ЗА 10 ЛЕТ

УДК 616.453: 616-072.5

В статье приведены результаты неонатального скрининга на адреногенитальный синдром (АГС) в РС(Я) за 2006-2016 гг. Установлено, что распространенность адреногенитального синдрома в РС(Я) ниже, чем в РФ и других регионах. Анализ данных не выявил достоверных различий по месту жительства, половому признаку, национальности, состоянию здоровья при рождении, физическим параметрам, уровню шкалы Апгар. Во всех случаях встречалась солтериющая форма заболевания. Врачам неонатологам и педиатрам необходимо своевременно направлять на ретест новорожденных с повышенными результатами, иметь настороженность по АГС, внимательно проводить осмотр наружных половых органов. Организация неонатального скрининга на адреногенитальный синдром в РС(Я) позволила добиться высокого процента обследования новорожденных, сокращения сроков обследования и раннего начала заместительной терапии, предотвращения инвалидизации пациентов.

**Ключевые слова:** врожденная дисфункция коры надпочечников, неонатальный скрининг, новорожденный, частота.

The results of neonatal screening in the RS (Ya) on congenital dysfunction of the adrenal cortex (AGS) for 2006-2016 are presented in the article. We revealed, that the prevalence of adrenogenital syndrome in the RS (Ya) was lower than in the Russian Federation and other regions. Analysis of the data did not reveal any specific features by place of residence, gender, nationality, state of health at birth, physical parameters and by the Apgar score. All patients have a salt-losing form of disease. It is necessary for doctors neonatologists and pediatricians to send timely to the retest of newborns with increased results, to be wary of AGS, carefully inspect the external genitalia. The organization of neonatal screening for adrenogenital syndrome in the RS (Y) allowed achieving a high percentage of the survey of newborns, reduction of the period of examination and early initiation of substitution therapy, prevention of disability of patients.

**Keywords:** congenital adrenal cortex dysfunction, neonatal screening, newborn, frequency.

**Введение.** Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, адреногенитальный синдром (АГС), врожденная надпочечниковая гиперплазия) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников [3].

Впервые заболевание описано Phillips в 1886 г. как псевдогермафро-

дитизм у девочки в возрасте 19 дней. В 1924 г. О.В. Верещинский впервые в отечественной литературе привел сведения о 12 случаях надпочечно-полового синдрома. В 1950-1952 гг. F.C. Bartter, F. Albright, A. Leaf, E. Dempsey, E. Carroll, L. Wilkins была расшифрована сущность этого заболевания – нарушение биосинтеза гидрокортизона. ВДКН – наиболее частая патология надпочечников у детей (1 случай на 5000 родившихся).

Неонатальный скрининг способствует ранней диагностике АГС, особенно у мальчиков до развития клинических симптомов, раннему началу заместительной терапии и благополучной социальной адаптации детей. Охват новорожденных неонатальным скринингом в РС(Я) ежегодно растет. При своевременном лечении адреногенитального синдрома темпы физического развития и полового созревания ребенка приближаются к норме.

**Материалы и методы исследования.** С целью организации скрининга, внедрения новых методов, организации диагностической и лечебной помощи изданы: приказ Министерства здравоохранения РС (Я) от 20 марта 2006 г. 01-8/4-134а «О ходе реали-

зации мероприятий раздела национального проекта «Здоровье» по обследованию новорожденных детей на наследственные заболевания»; приказ РБ№1-НЦМ от 31 августа 2006 г. №01-0108/91 «Об оказании медицинской помощи детям с муковисцидозом, адреногенитальным синдромом, галактоземией, фенилкетонурией и врожденным гипотиреозом, выявленные по неонатальному скринингу» [5]. Процедура скрининга включает в себя забор крови у доношенных новорожденных на 4-е сут жизни, у недоношенных – на 7-е сут и определение в образцах уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) с помощью специальных наборов для скрининга. Уровень 17-ОНП в образцах крови определяется иммунофлюоресцентным методом (тест-наборы «Delfia 17- $\alpha$ -ОН Прогестерон», Финляндия и «17- $\alpha$ -ОН-Прогестерон-Иммunoскрин», Россия). При интерпретации показателей 17-ОНП учитываются следующие положения:

уровень 17-ОНП для доношенных детей (срок гестации более 37 недель, масса тела более 2000 г) в норме составляет до 30 нмоль/л;

при уровне 17-ОНП 30-90 нмоль/л

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **БАЙШЕВА Антонина Реворьевна** – врач ординатор, chemporova91@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВА Сарылана Николаевна** – доцент, sargylana@mail.ru, **АРГУНОВА Елена Филипповна** – доцент, eargunova@mail.ru, **СУХОМЯСОВА Айалина Лукична** – зав. учебно-науч.лаб. «Геномная медицина», зав. Медико-генетическим центром РБ№1-НЦМ, AitalinaS@yandex.ru; РБ№1-НЦМ: **ПАВЛОВА Кюннай Константиновна** – врач-лаборант генетик Медико-генетического центра ПнЦ, kunnna\_pavlova@mail.ru, **НИКИФОРОВА Маргарита Егоровна** – зав. отд. ПЦ, N\_kupnnei@mail.ru, **ДАНИЛОВА Галина Ивановна** – к.м.н., детский эндокринолог ПЦ, гл. внештатный детский эндокринолог МЗ РС(Я), dan\_galina@mail.ru, **ЖЕЛОБЦОВА Аяна Федотовна** – врач детский эндокринолог ПЦ, aynazhe@gmail.ru.

результат расценивается как сомнительный (ложноположительный), требуется повторное определение 17-ОНП в контрольном пятне;

при уровне 17-ОНП более 90 нмоль/л результат считается положительным, информация передается по месту нахождения ребенка.

Для недоношенных детей (срок гестации 33-36 нед., масса тела менее 2000 г) нормативный показатель 17-ОНП составляет до 60 нмоль/л. В случаях, когда у недоношенного ребенка уровни 17-ОНП в пределах 60-100 нмоль/л, результат является сомнительным (ложноположительным). У недоношенных детей при уровне 17-ОНП более 100 нмоль/л результат является положительным, информация передается по месту нахождения ребенка. У детей с глубокой недоношенностью (срок гестации 23-32 нед.) результат следует считать положительным при уровне 17-ОНП выше 150 нмоль/л. В этом случае следует направить информацию в стационар или детскую поликлинику, где находится ребенок, и провести повторное взятие и скрининг-тестирование образца крови [2].

Данные о неонатальном скрининге за 2006-2016 гг. предоставлены лабораторией медико-генетического центра (МГЦ) Перинатального центра, данные о пациентах – эндокринологическим отделением Педиатрического центра ГБУ РС (Я) «Республиканской больницы №1-Национального центра медицины». Проведено ретроспективное исследование стационарных карт детей с диагнозом врожденная дисфункция коры надпочечников. Сведения о больных взяты из журнала учета приема больных эндокринологического отделения (форма 001/у).

**Результаты и обсуждение.** В 2006-2016 гг. по программе неонатальный скрининг в РС(Я) было обследовано всего 160 626 новорожденных, диагноз ВДКН был установлен у 11 детей, охват составил 99,5%. Частота ВДКН 1:14 602 новорожденных. В 2006 г. у 5559 новорожденных, прошедших исследование, АГС не выявлен. В 2012 г. из 16832 исследуемых новорожденных выявляемость АГС была самой высокой и составила 4 чел. в год с частотой 1:4208 новорожденных (табл.1). Таким образом, распространенность АГС в Республике Саха (Якутия) – 1 случай на 14 602 (рис. 1) – ниже, чем в Российской Федерации (1:7650) и ее регионах: в Уральском ФО – 1:5781, Сибирском ФО – 1:9681. Самая частая встречаемость АГС наблюдает-

**Таблица 1**  
**Массовый скрининг новорожденных на АГС в РС (Я) в 2006–2016 гг.**

Год	Число родившихся в РС (Я)	Обследовано	Охват, %	Выявлено, п	Частота
2006	13623	5559	40,8	-	-
2007	15152	14931	98,5	1	1:14931
2008	15254	10746	70,4	2	1:5373
2009	15783	15468	98	-	-
2010	15877	15662	99	-	-
2011	16173	16092	99,5	1	1:16092
2012	16922	16832	99,5	4	1:4208
2013	16611	16546	99,6	1	1:16546
2014	16964	16946	99,8	2	1:8473
2015	16469	16459	99,9	-	-
2016	15418	15385	99,8	-	-
	Всего	160 626	98,9	11	1:14 602

ся у жителей Аляски – 1:280 новорожденных, самая низкая – в Китае (1:28000) [3].

Анализ больных, выявленных по неонатальному скринингу, не определил достоверных отличий по половому признаку – 5 мальчиков (45%), 6 (55%) девочек, соотношение по полу 1:1,5, месту жительства – городских 5 (45%), сельских 6 (55%), национальности – 4 (36%) ребенка якутской национальности, 5 (46%) русских, 2 (18%) других национальностей.

За 10 лет у 376 (0,23%) детей был повышенный уровень 17-ОНП. Ретест проведен 214 детям с повышенным уровнем 17-ОНП, среди них доношенных детей 101 (47%), недоношенных – 113 (53%) (табл. 2). В результате проведения ретеста повышенный уровень 17-ОНП выявлен у 56 детей, среди них недоношенных детей 43 (77%), доношенных – 13 (23%). АГС установлен у 11 детей, соответственно 45 детей имели транзиторное повышение 17-ОНП. Уровень повышения 17-ОНП в этих случаях при рождении варьировал от 65 до 1158 нмоль/л. Концентрации 17-ОНП могут быть повышенными, даже когда дефицита данного фермента нет. Это связано с особенностями надпочечникового стеноидогенеза, незрелостью оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и встречается у недоношенных; детей с родовыми травмами или тяжелыми соматическими заболеваниями; на фоне внутривенной инфузии; у новорожденных с высокими показателями были



**Рис.1.** Частота АГС в РС(Я) по сравнению с другими регионами РФ и странами

рубина крови; у появившихся на свет с низкой массой тела при нормальных сроках гестации. Ложноотрицательные результаты могут также определяться, если мать во время беременности принимала дексаметазон для профилактики (терапии) заболеваний легких плода или так лечили новорожденного (при недостатке сурфактанта). В по-

**Таблица 2**

**Анализ ретестирования неонатального скрининга**

Год	Ретестировано детей	Повышенный уровень 17-ОНП в результате ретеста	Выявлено АГС
2006	1	-	-
2007	34	1	1
2008	9	5	2
2009	5	1	-
2010	119	31	-
2011	3	1	1
2012	10	4	4
2013	5	3	1
2014	8	3	2
2015	12	5	-
2016	8	2	-

добных случаях рекомендуется проверить гормональный показатель повторно – через 5–7 дней [2].

У 9 детей с АГС состояние при рождении отмечалось как удовлетворительное, 2 детям требовалась реанимационные мероприятия. По шкале Апгар почти у всех были высокие баллы. Физические параметры новорожденных соответствуют нормальным показателям.

Уровень 17-ОНП по итогам неонатального скрининга у выявленных больных в среднем составил  $235,26 \pm 1,09$  нмоль/л (пределы колебаний от  $67,17 \pm 1,09$  нмоль/л до  $413,34 \pm 1,09$  нмоль/л). У всех пациентов отмечалась сольтеряющая форма заболевания. Диагноз ВДКН у 3 мальчиков поставлен на 21-е сут и 1-м мес. жизни на фоне сольтеряющего криза, у 2 мальчиков выявили ВДКН по неонатальному скринингу. У 4 девочек диагноз ставился сразу после рождения по наличию вирильного синдрома (степень вирилизации по шкале Прадера был II-III). У 1 девочки с вирилизацией наружных половых органов (НПО) III-IV степени был неправильно определен пол при рождении, и она с диагнозом гипоспадия поступила на II этап лечения Перинатального центра. У 1 девочки АГС подтвержден в 5-месячном возрасте, во время обследования в психоневрологическом отделении №2 в связи с неправильным строением наружных половых органов (рис. 2).

Цель заместительной терапии при ВДКН в детском возрасте заключается не в имитации физиологической секреции, а в восстановлении дефицита кортикоидероидов, секреция которых снижена в результате ферментативного дефекта с подавлением повышенной секреции кортикотропин-рилизинг гормона и АКТГ, в предупреждении вирилизации, оптимизации роста больных, обеспечении нормального полового созревания и потенциальной fertильности [1].

Все пациенты получали заместительную терапию глюко- и минералокортикоидами (кортеф, кортинефф) с момента установления диагноза в индивидуальной дозировке в зависимости от возраста (рис. 3). Ускорение костного возраста отмечалось только у 1 (9%) ребенка, у которого в возрасте 8 лет костный возраст соответствовал таковому детей 11-12 лет. Этому ребенку требовалось снижение дозы заместительной терапии. У 3 (27%) детей отмечались снижение скорости роста и недостаток массы тела. В данной группе детей требовалось увеличение дозы гормональных препаратов.

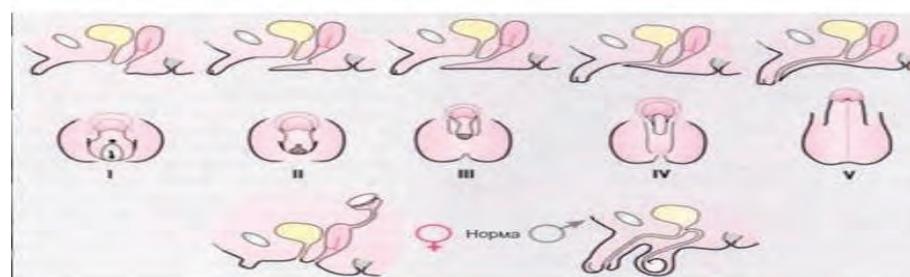


Рис.2. Вирилизация наружных половых органов по Прадеру у девочек

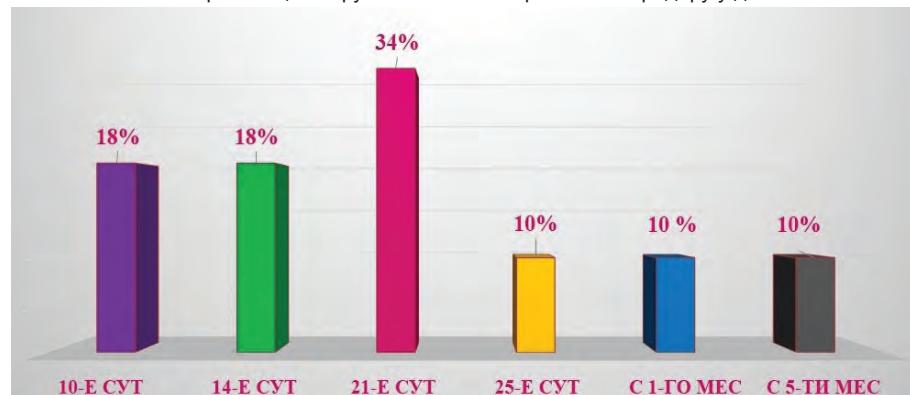


Рис.3. Время начала заместительной терапии

чение дозы гормональных препаратов. У остальных 5 (45%) детей отмечался нормальный темп роста и костного созревания, что свидетельствует об адекватной терапии.

#### Заключение:

1. Охват неонатальным скринингом повысился с 40,8% в первые годы его введения до 99,8%. В период с 2006 по 2016 г. частота АГС составила 1:14602, что показывает низкий уровень заболеваемости по сравнению с другими регионами РФ.

2. Анализ анамнеза, распределение по месту жительства, половому признаку, национальности, состоянию здоровья при рождении, по физическим параметрам, оценка по шкале Апгар особенностей не выявили. Во всех случаях встречается сольтеряющая форма заболевания. У девочек диагноз АГС предполагается при рождении ввиду вирилизации НПО, у лиц мужского пола диагноз выставляется на основании клинических симптомов и по неонатальному скринингу. В боль-

шинстве случаев клиника начинается на 21-е сут жизни, врачам неонатологам и педиатрам необходимо своевременно направлять на ретест новорожденных с повышенными результатами, иметь настороженность по АГС, внимательно проводить осмотр наружных половых органов. Средний уровень 17-ОНП по итогам неонатального скрининга составил  $235,26 \pm 1,09$  нмоль/л.

3. Правильно подобранная и своевременная терапия ГКС и МКС обеспечивает нормальные темпы роста, костного созревания, полового развития и нормальную репродуктивную функцию.

#### Литература

- Арки Р.А. Врожденная гиперплазия коры надпочечников / Пер. с англ. под ред. д. м. н., проф. Н.А. Смирнова. – М.: Невский диалект, изд-во БИНОМ, 2010. – 225 с.
- Arki R.A. Congenital hyperplasia of the adrenal cortex / Transl. from Engl. Ed. MD, prof. ON. Smirnova. – M.: Nevsky dialect, publishing house BINOM, 2010. – 225 p.

2. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей (этиология, патогенез, диагностика, лечение) / В.А. Петеркова, Т.В. Семичева, Э.С. Кузнецова, М.А. Карева [и др.]. – М., 2010. – 187 с.

Congenital dysfunction of the adrenal cortex in children (etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment) / V.A. Peterkova, T.V. Semicheva, E.S. Kuznetsova, M.A. Kareva [et al.]. – M., 2010. – 187 p.

3. Карева М.А. Адреногенитальный синдром: современные аспекты диагностики и лечения / М.А. Карева // Фарматека. – 2011. – №9. – 34–38 с.

Kareva M.A. Adrenogenital syndrome: modern

aspects of diagnosis and treatment / M.A. Kareva // Pharmateka. –2011. – №9. – 34-38 p.

4. Новиков П.В. Первые итоги расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ в Российской Федерации / П.В. Новиков, А.А. Ходунова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – №5. – 22-27 с.

Novikov P.V. The first results of expanded neonatal screening for hereditary metabolic diseases in the Russian Federation / P.V. Novikov, A.A. Khodunova // The Russian herald of perinatology and pediatrics. – 2012. – №5. – 22-27 p.

5. Сухомясова А.Л. Реализация приоритет-

ного национального проекта «Здоровье»: массовое обследование новорожденных на наследственные болезни обмена в Республике Саха (Якутия) / А.Л. Сухомясова, К.К. Павлова, А.А. Ноговицына // Якутский медицинский журнал. – 2009. – №2. – 69-72 с.

Sukhomyssova A.L. Realization of the priority national project «Health»: a mass examination of newborns for hereditary metabolic diseases in the Republic of Sakha (Yakutia) / A.L. Sukhomyssova, K.K. Pavlova, A.A. Nogovitsyna // Yakutsk medical journal. – 2009. – №2. – 69-72 p.

## ПИТАНИЕ НА СЕВЕРЕ

УДК 614, 613.287.1, 613.287.8

# Л.В. Абольян, У.М. Лебедева, К.М. Степанов, С.В. Новикова ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА, БЛАГОПОЛУЧИЯ И УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ ОБЩЕСТВА: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ

В статье представлены современные данные по эпидемиологии грудного вскармливания в странах, отличающихся уровнем дохода, дана оценка влияния грудного молока на состояние здоровья матери и ребенка, приводятся прогнозы о возможных сохраненных детских и материнских жизнях в результате мероприятий по достижению оптимальных уровней грудного вскармливания.

**Ключевые слова:** грудное вскармливание, эпидемиология, профилактика, дети, матери, сохраненные жизни, «Цели устойчивого развития».

In this article there are presented the modern data about the breastfeeding epidemiology in the countries with the different level of income, its influence on the mother's and children's health, the possible saved children's and women's lives.

**Keywords:** breastfeeding, epidemiology, prevention, children's and women's health, saved lives, «Goals for the sustainable development».

**Введение.** Грудное вскармливание не потеряло своей актуальности и в наше время. Оно чрезвычайно важно для выживания и дальнейшего развития ребенка [19, 37]. Репродуктивный цикл не случайно состоит из двух продолжительных составляющих – беременности и грудного вскармливания. На протяжении десятилетий медицинская практика наиболее развитых западных стран недооценивала грудное вскармливание. Существовало мнение

что его можно легко и безболезненно заменить искусственными смесями [35]. В итоге сложилась ситуация, когда развивающиеся страны по показателям распространенности грудного вскармливания оказались в лучшей ситуации, нежели развитые страны мира. Современные эпидемиологические и биологические исследования подтверждают тот факт, что решение матери кормить грудью имеет положительные долгосрочные эффекты для здоровья, питания и развития детей, а также для здоровья матерей. Возможно, нет других форм поведения в отношении здоровья, которые могли бы иметь такие разнообразные последствия для двух существ, которые в них вовлечены – матери и ребенка. Открытия в области иммунологии, эпигенетики, микробиома матери и ребенка, стволовых клеток, которые были сделаны за последние два десятилетия, проливают свет на потенциальные механизмы влияния грудного вскармливания на формирование здоровья. Возможны и другие более удивительные механизмы исключительного

влияния грудного молока на здоровье и развитие человека с рождения с позиций персонифицированной медицины.

Учитывая исключительную важность грудного вскармливания для здоровья матери и ребенка, а также его влияние на социальную и экономическую сферы жизни человека, международная группа исследователей провела анализ существующих англоязычных систематических обзоров и мета-анализов по данной проблеме. Результаты этой работы были опубликованы в начале 2016 г. в журнале «Lancet» в виде серии статей по грудному вскармливанию и имели широкий отклик среди специалистов всего мира, занимающихся вопросами грудного вскармливания [6, 42].

Настоящая публикация представляет собой перевод и изложение основных положений англоязычных статей этой серии – «Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect/Грудное вскармливание в 21 веке: эпидемиология, механизмы и отдаленный эффект» и «Why

Департамент общественного здоровья Института лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»: АБОЛЬЯН Любовь Викторовна – д.м.н., гл. спец., labolyan@mail.ru, НОВИКОВА Светлана Викторовна – магистр, аспирант, ms.s.novikova@gmail.com; ЛЕБЕДЕВА Ульяна Михайловна – к.м.н., доцент, руковод. Центра питания НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, гл. диетолог МЗ РС(Я) и МЗ РФ в ДВФО, председатель ЯРО «Российский союз диетологов, нутрициологов и специалистов пищевой индустрии», ulev@bk.ru; СТЕПАНОВ Константин Максимович – д.с.-х.н., гл.н.с. НИИ здоровья СВФУ.

invest, and what it will take to improve breastfeeding practices?/Почему нужно инвестировать и что потребуется для улучшения практики грудного вскармливания?», включая вопросы эпидемиологии грудного вскармливания, его значения для здоровья матери и ребенка, а также роли в достижении благополучия и устойчивого развития общества.

**Эпидемиология грудного вскармливания в странах, отличающихся уровнем дохода: уровни и тренды.** Для оценки и анализа эпидемиологии грудного вскармливания важно иметь четкое представление об используемых индикаторах. Всемирная организация здравоохранения предлагает следующие индикаторы: раннее начало грудного вскармливания – доля детей, которые были приложены к груди в течение первого часа после родов; исключительно грудное вскармливание до 6 мес. – доля детей в возрасте от 0 до 5 мес., которые кормятся исключительно грудным молоком; продолжающееся грудное вскармливание в 1 год – доля детей в возрасте 12-15 мес., которые получают грудное молоко, и продолжающееся грудное вскармливание в 2 года – доля детей в возрасте 20-23 мес., которые получают грудное молоко [43].

Поскольку лишь некоторые из богатых стран (с высоким уровнем дохода) в своих отчетах используют вышеперечисленные индикаторы, то для возможности сравнения с данными других стран применялись дополнительные индикаторы: доля детей, когда-либо находившихся на грудном вскармливании; грудное вскармливание в 6 мес. – доля детей, которые находились на грудном вскармливании с рождения и до 6 мес. или старше, и грудное вскармливание в 12 мес. – доля детей на грудном вскармливании в 12 мес. и дольше.

Для стран со средним и низким уровнем дохода, в стандартизованных исследованиях использовались следующие дополнительные индикаторы – доля детей на грудном вскармливании в возрасте 4-7 мес. (медиана 6 мес.) и доля детей на грудном вскармливании в возрасте 10-13 мес. (медиана 12 мес.).

Общее число стран, данные которых подвергались анализу, составило 127 из 139 стран с низким и средним уровнем дохода (на их долю приходится до 99% от общего числа детей в этих странах) и 37 из 75 стран с высоким уровнем дохода. Показатели грудного вскармливания оценивались для популяции детей в возрасте младше 2 лет. Для оценки динамики показа-

телей грудного вскармливания были использованы модели множественной линейной регрессии, также оценивались отклонения от линейного распределения [33].

Показатели грудного вскармливания свидетельствуют, что наибольшая распространенность грудного вскармливания среди детей в возрасте 12 мес. имеет место в странах Африки к югу от Сахары и в Южной Азии, а также в некоторых странах Латинской Америки (рис. 1). В большинстве богатых стран этот показатель ниже 20% и колеблется в широких пределах – от 35% в Норвегии и 25% в США до 16% в Швеции и менее 1% в Объединенном Королевстве.

Была проведена оценка показателей грудного вскармливания в 4 группах стран в зависимости от уровня их дохода (низкий, ниже среднего, выше среднего и высокий). Данные получены из национальных обзоров 153 стран с использованием стандартных индикаторов для популяции детей в возрасте до 2 лет. Анализировались следующие 6 индикаторов – раннее начало грудного вскармливания, доля детей когда-либо находившихся на грудном вскармливании, исключительно грудное вскармливание в 0-5 мес. и в 6 мес., грудное вскармливание в

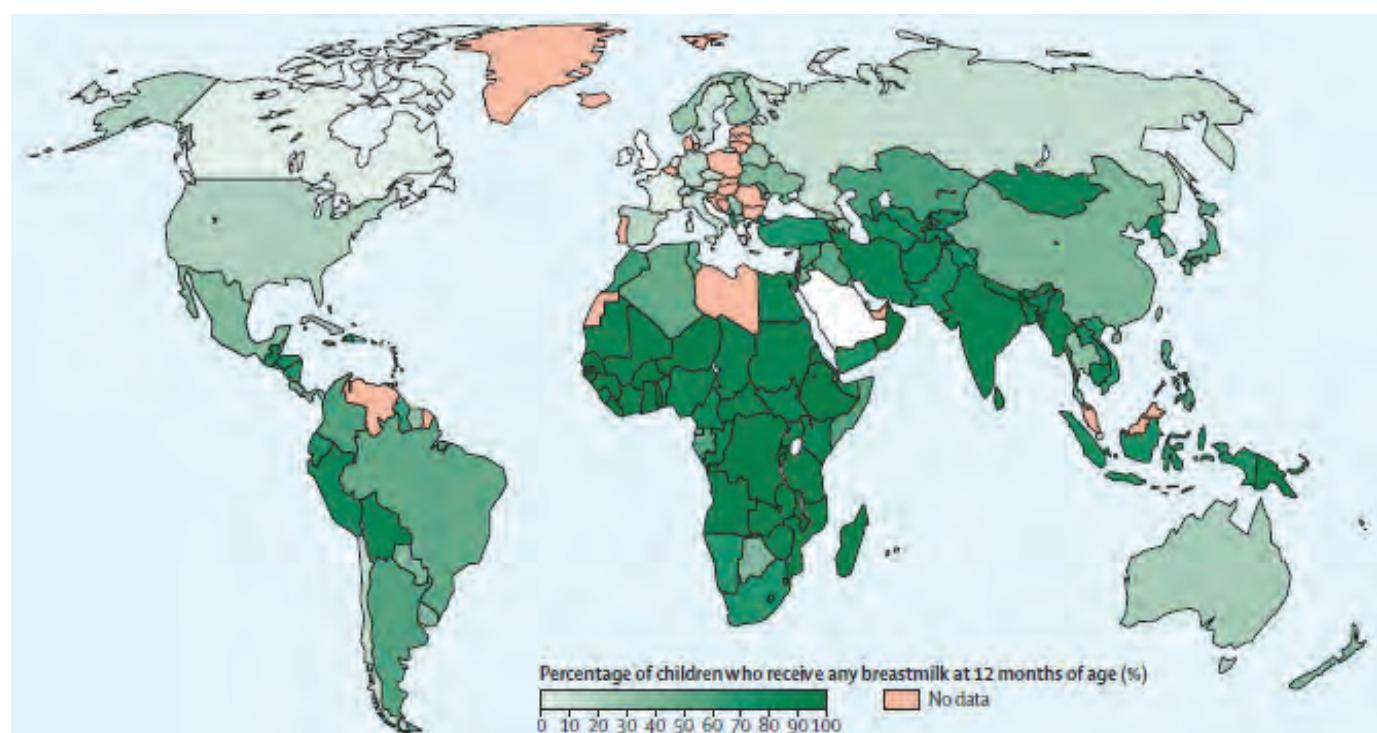
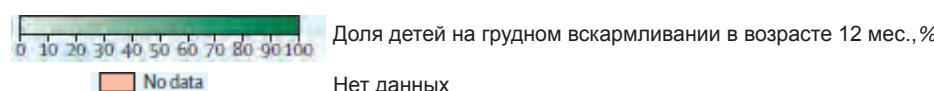


Рис.1. Распространенность грудного вскармливания среди детей в возрасте 12 мес., данные по 153 странам за период с 1995 по 2003 г., %



12 мес. и продолжающееся грудное вскармливание в 20-23 мес. (рис. 2). Выявлена сильная отрицательная взаимосвязь между показателями грудного вскармливания в 6 мес. и величиной внутреннего валового дохода на человека (коэффициент корреляции Пирсона:  $r=-0,84$ ;  $p<0,0001$ ). Удвоение внутреннего валового дохода было связано со снижением на 10% доли детей на грудном вскармливании в 12 мес.

Во всех странах, независимо от уровня дохода, большинство матерей начинали кормить своих детей грудью. Только в трех странах – Франции, Испании и США, доля детей, когда-либо находившихся на грудном вскармливании, была ниже 80%. Тем не менее показатели раннего начала и исключительно грудного вскармливания были низкими для всех стран.

За исключением раннего начала грудного вскармливания, распространенность грудного вскармливания по всем индикаторам снижалась с повышением благосостояния стран. Страны с низким уровнем дохода имели высокие показатели грудного вскармливания во всех возрастных группах, но даже в этих странах показатели раннего начала и исключительно грудного вскармливания являлись неудовлетворительными.

Удивительно, но большинство индикаторов грудного вскармливания не были взаимосвязаны между собой. Была выявлена лишь умеренная корреляционная связь между исключительно грудным и продолжающимся грудным вскармливанием в 1 год в странах с низким и средним уровнем дохода ( $r=0,54$ ). Показатели исключительно грудного вскармливания среди детей в возрасте 0-5 мес. в этих странах составляли в среднем 37%.

За 20 лет, с 1993 по 2013 г. в странах с низким и средним уровнем дохода показатели исключительно грудного вскармливания незначительно выросли, с 24,9 до 35,7%. В самых богатых семьях (верхний квинтиль) это увеличение было значительно более выражено, в то время как среди самых бедных семей (нижний квинтиль) оно соответствовало общему тренду. Продолжающееся грудное вскармливание в 1 год в среднем снизилось в этих странах – с 76,0 до 73,3%, в значительной степени за счет снижения этого показателя среди самых бедных семей.

Интерес представляют данные о различиях в показателях грудного вскармливания между семьями с разным уровнем достатка внутри самих

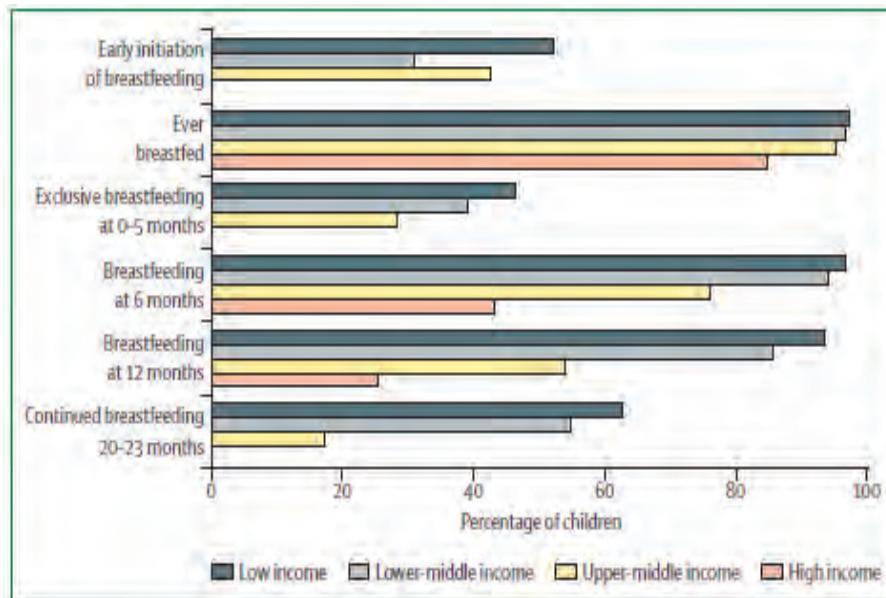


Рис.2. Показатели грудного вскармливания в странах, отличающихся по уровню дохода, 2010 г. %

По оси абсцисс:

Доля детей, %  
Низкий уровень дохода  
Ниже среднего уровня  
Выше среднего уровня  
Высокий доход

По оси ординат:

Ранее начало грудного вскармливания  
Когда-либо грудное вскармливание  
Исключительно грудное вскармливание в 0-5 мес.  
Грудное вскармливание в 6 мес.  
Грудное вскармливание в 12 мес.  
Продолжающееся грудное вскармливание в 20-23 мес.

стран, отличающихся по уровню дохода. В странах с низким и средним уровнем дохода не было выявлено различий между богатыми и бедными семьями по показателям исключительно грудного вскармливания. Однако по показателям продолжающегося грудного вскармливания выявлено, что в бедных семьях кормили грудью больше по сравнению с богатыми. Эта тенденция была более выражена в странах со средним уровнем дохода [32]. Низкие показатели распространенности продолжающегося грудного вскармливания среди более обеспеченных семей повышают вероятность того, что менее обеспеченные мамы развернутся в сторону заменителей грудного молока, если увеличится их доход – вопрос, который набирает силу в связи со снижением уровней грудного вскармливания в бедных популяциях. В богатых странах выявлены различия в показателях грудного вскармливания в зависимости от образования женщин. Среди образованных матерей было больше кормящих грудью, чем среди женщин с несколькими годами образования [13, 20, 27]. Например, в США до 60-х гг. доля образованных матерей, начинавших кормить грудью, была больше, чем среди матерей с низким уровнем образования, но с тех пор этот социальный тренд сме-

нил свою направленность на противоположную.

**Краткосрочные эффекты грудного вскармливания: заболеваемость и смертность среди детей раннего возраста.** Рассматривалось влияние грудного вскармливания на следующие показатели здоровья детей раннего возраста: смертность, частота инфекционных заболеваний (диареи, инфекции нижних дыхательных путей, острый отит среднего уха), частота аллергических заболеваний (экзема, пищевая аллергия, аллергический ринит, бронхиальная астма), физическое развитие (рост, вес, индекс массы тела), здоровье зубов (кариес, оценка прикуса).

На примере стран с низким и средним уровнем дохода было показано, что грудное вскармливание значительно снижает риск смерти от инфекционных заболеваний. Вероятность смерти среди младенцев на исключительно грудном вскармливании в первые 6 мес. жизни составляет лишь 12% по сравнению с детьми, не получающими грудного молока [34]. В других исследованиях было показано, что среди детей младше 6 мес. без грудного вскармливания были более высокие показатели смертности – выше в 3,5 раза среди мальчиков и в 4,1 раза среди девочек по сравнению с детьми, получавшими грудное молоко даже

небольшом количестве. Однако защитные свойства грудного молока снижаются с возрастом [41]. Эти результаты были подтверждены исследованиями среди детей в возрасте 6-23 мес., в которых с грудным вскармливанием связывали снижение смертности на 50%. Около половины всех случаев диареи и треть респираторных инфекций могли бы быть предотвращены благодаря грудному вскармливанию [15]. Кроме того, грудное вскармливание могло бы предотвратить 72% случаев госпитализации по причине диареи и 57% госпитализаций по причине респираторных инфекций.

Исследования, проведенные в странах с высоким уровнем дохода, показали, что грудное вскармливание, независимо от его длительности, приводит к снижению на 36% вероятности внезапной смерти среди младенцев. На 58% снижалось число случаев некротизирующего энтероколита [18], заболевания с высоким риском смертельного исхода в любой стране [14]. Грудное вскармливание имеет важное значение для профилактики отита среднего уха среди детей младше 2 лет, но не найдено убедительных данных относительно детей более старшего возраста [5]. Относительно профилактики аллергических заболеваний, таких как экзема и пищевая аллергия, отсутствуют убедительные доказательства роли грудного вскармливания, и есть лишь несколько исследований относительно его значения для профилактики аллергического ринита среди детей младше 5 лет [23]. Также было показано, что грудное вскармливание снижает вероятность развития бронхиальной астмы на 9% или, по результатам более строгого анализа результатов когортных исследований, на 5-6%.

Исследования, проведенные в странах с низким и средним уровнем дохода показали, что грудное вскармливание снижает вероятность нарушений прикуса на 68% [28]. Большинство исследований были ограничены детьми раннего возраста с молочными зубами, но нарушение прикуса в этой возрастной группе является фактором риска нарушения прикуса у взрослых [29]. Однако грудное вскармливание дольше 12 мес. и ночные кормления ассоциировались с возрастанием в 2-3 раза случаев кариеса молочных зубов, что может быть связано с неадекватной гигиеной полости рта после кормления грудью [36].

В исследованиях, проведенных в странах со средним уровнем дохода,

не было выявлено различий в росте и весе младенцев к 6 мес. жизни [11]. Но имело место некоторое снижение индекса массы тела у детей, матери которых участвовали в программах вмешательства по поддержке грудного вскармливания.

#### **Отдаленные эффекты грудного вскармливания: ожирение, неинфекционные заболевания и интеллект**

Здоровье детей более старшего возраста, а также подростков и взрослого населения оценивалось по следующим показателям: уровни артериального давления (систолическое и диастолическое) и общего холестерина, наличие избыточной массы тела и ожирения, диабета 2-го типа, также проводилась оценка интеллекта (IQ коэффициент).

Анализ научных исследований по изучению отдаленного влияния грудного вскармливания на величину систолического и диастолического артериального давления, общего холестерина крови, риск развития избыточной массы тела и ожирения, сахарного диабета 2-го типа приводится в систематическом обзоре и метаанализах, представленных В.Л. Норт и соавт. [17]. Взятые в анализ исследования были проведены среди детей, подростков и взрослого населения, большинство из них – в странах с высоким уровнем дохода. Выявлено, что более длительный период грудного вскармливания сокращает на 13-20% риск развития избыточной массы тела и ожирения. Причем это влияние распространяется и на страны с низким и средним уровнем дохода. Грудное вскармливание снижает риск развития сахарного диабета 2-го типа на 14%. Однако не было выявлено взаимосвязи между длительностью грудного вскармливания и величинами систолического и диастолического артериального давления, а также содержанием общего холестерина в крови.

Доказано влияние грудного вскармливания на интеллектуальное развитие детей и подростков. Грудное вскармливание увеличивает коэффициент интеллектуального развития (IQ) на 3,4 пункта с учетом занятий с детьми дома [16]. В других исследованиях, в которых учитывалось интеллектуальное развитие матери, влияние грудного вскармливания на повышение IQ коэффициента оценивалось в 2,6 пункта. Проспективные исследования по оценке интеллекта среди детей в возрасте 6,5 лет, рожденных недоношенными, выявили увеличение

IQ коэффициента на 7 пунктов среди детей, получавших грудное молоко по сравнению с детьми, которые вскармливались смесями [21, 24]. Положительное влияние грудного вскармливания на успеваемость детей в школе было показано в исследованиях, проведенных в Великобритании [25, 31], Новой Зеландии [12] и Бразилии [38]. Исследование, которое проводилось в Бразилии на протяжении 30 лет, позволило выявить положительное влияние грудного вскармливания на интеллект, успеваемость в школе и зарплату взрослого человека, причем влияние грудного вскармливания на величину получаемой зарплаты связывалось с увеличением IQ коэффициента [39].

Высказывается мнение о возможном профилактическом эффекте грудного вскармливания в отношении сахарного диабета 1-го типа [18]. Кроме того, получены данные, что грудное вскармливание снижает на 19% риск развития лейкемии у детей [1].

**Грудное вскармливание и здоровье женщин.** Влияние грудного вскармливания на здоровье женщин проводилось с учетом следующих показателей: длительность лактационной аменореи, изменение массы тела после родов, наличие рака груди и яичников, диабета 2-го типа и развитие остеопороза (минерализация костей).

В 2015 г. был опубликован современный обзор по оценке влияния грудного вскармливания на здоровье матерей по таким его показателям, как лактационная аменорея, рак молочной железы и яичников, сахарный диабет 2-го типа и остеопороз [7]. Кроме того, имеются и другие публикации относительно роли грудного вскармливания в профилактике сахарного диабета и послеродовой депрессии у матерей, а также в восстановлении массы тела после родов. Большинство исследований проводились в странах с высоким уровнем дохода, за исключением исследований по лактационной аменорее.

Доказана роль грудного вскармливания как естественного метода контрацепции. Подсчитано, что в странах, где превалирует длительное грудное вскармливание, например, в Уганде и Буркина Фасо, можно было бы ожидать 50% дополнительных рождений при отсутствии грудного вскармливания [3]. Увеличение длительности грудного вскармливания, особенно исключительно и преимущественно грудного вскармливания, связывают с более длительным периодом лактационной аменореи [7]. Рандомизированные контролируемые исследования

по оценке программ вмешательства, направленных на повышение уровня грудного вскармливания, подтверждают этот эффект [22].

Грудное вскармливание является профилактикой рака груди. Анализ 47 исследований, проведенных в 30 странах, в которых наблюдалось более 50000 женщин с раком груди и около 97000 здоровых женщин, позволил предположить, что каждые 12 мес. кормления грудью снижают риск развития инвазивного рака груди на 4,3. [8]. Среди рожавших женщин при одинаковом числе родов более длительное грудное вскармливание снижает риск развития рака груди на 7% [7].

Анализ 41 исследования по изучению влияния грудного вскармливания на риск развития рака яичников и остеопороза у женщин показал, что длительное грудное вскармливание снижает риск рака яичников на 30% [7]. Исключение из анализа нерожавших женщин и стандартизация полученных данных по числу родов позволили предположить, что снижение риска рака яичников может составлять 18%. Не было выявлено взаимосвязи между грудным вскармливанием и минеральной плотностью кости.

Грудное вскармливание может быть профилактикой диабета 2-го типа среди кормящих женщин [2]. Однако не было выявлено влияния грудного вскармливания на снижение массы тела женщин после родов [26]. Тем не менее имеются исследования, подтверждающие отдаленное влияние грудного вскармливания на профилактику ожирения. Исследования по наблюдению за 740000 британских женщин в течение длительного времени выявили, что в среднем индекс массы тела снижается на 1% на каждые 6 мес. кормления грудью [4].

Выявлена достоверная взаимосвязь между грудным вскармливанием и депрессией у матерей [10]. Но остается неясным, грудное вскармливание снижает депрессию или отсутствие депрессии увеличивает вероятность того, что мать будет кормить грудью.

**Оценка сохранных жизней среди детей и матерей.** Для прогнозирования числа сохранных жизней среди детей и матерей за счет достижения оптимального уровня грудного вскармливания в глобальном масштабе использовалась специальная методика «Инструменты по оценке сохранных жизней/Lives Saved Tools» [40]. Был проведен расчет потенциально сохранных жизней к 2015 г. по сравнению с 2013 г. [30, 34]. За оптимальные показатели грудного вскармливания

были приняты следующие: исключительно грудное вскармливание среди детей младше 1-го мес. – 95% и среди детей младше 6 мес. – 90%, а также грудное вскармливание среди детей 6-23 мес. – 90%. Учитывалось потенциально возможное число предотвращенных смертей по причине всех инфекционных заболеваний среди детей до 2 лет, а также 15% смертей среди недоношенных детей, которые могли быть связаны с осложнениями после первой недели жизни среди этой категории младенцев. Среди женщин оценивалось потенциально возможное число предотвращенных смертей по причине рака груди.

Использование специального инструмента для оценки сохранных жизней позволило подсчитать, что при оптимальных уровнях грудного вскармливания к 2015 г. можно было бы предотвращать ежегодно 823000 или 13,8% смертей среди детей младше 2 лет в 75 странах с самыми высокими показателями младенческой смертности [6]. Из них 87% приходились бы на младенцев до 6 мес., так как именно в этом возрасте отмечаются наиболее высокие уровни смертности и большое значение для их профилактики имеет исключительно грудное вскармливание.

Было подсчитано, что существующий в настоящее время глобальный уровень грудного вскармливания предупреждает 19464 смерти от рака груди ежегодно по сравнению с условным сценарием, если бы женщины не кормили грудью [6, 8]. В регионах с низким уровнем дохода, но с длительным грудным вскармливанием (Африка и Южная Азия) ежегодно предотвращается 58% смертей от рака груди по сравнению с 36% от общей популяции, включенной в анализ. Также было рассчитано, что можно было бы сохранить дополнительно 22216 жизней ежегодно, если бы длительность грудного вскармливания была бы увеличена до 12 мес. для каждого ребенка в богатых странах и до 2 лет в странах с низким и средним уровнем дохода.

Можно предположить, что эффект сохранных жизней будет отличаться в разных странах. Например, в странах Латинской Америки, Центральной и Восточной Европы, Странах Независимого Содружества, а также богатых странах эффект сохранных жизней будет более значимым, поскольку в этих странах отмечаются более высокая распространенность рака груди и меньшая продолжительность кормления грудью.

Для достижения полного эффекта от грудного вскармливания оно должно продолжаться до 2 лет. Результаты этнографических исследований показывают, что общая длительность кормления грудью варьирует от 2 до 4 лет в наиболее традиционных сообществах [9], что дает материал для современных международных рекомендаций относительно его длительности.

**Грудное вскармливание, благополучие и устойчивое развитие общества.** Значение грудного вскармливания не ограничивается только его влиянием на здоровье матери и ребенка, но также затрагивает важные социальные и экономические сферы жизни человека [42].

Отсутствие грудного вскармливания ассоциируется с более низким интеллектом и экономическими издержками, которые ежегодно составляют примерно 302 млрд. дол. или 0,49% от мирового валового национального дохода.

Грудное вскармливание и использование грудного молока – экологически чистая деятельность, позволяющая получать продукт в течение всего года, и потому должны рассматриваться как важная экологическая задача национального и глобального уровня. Подсчитано, что для производства всего 1 кг порошковой смеси требуется более 4 000 л воды. В США для упаковки смесей ежегодно используется 550 млн. банок, 86 000 т металла и 364 000 т бумаги, которые, в конце концов, оказываются на свалке.

Грудное вскармливание не упоминается явным образом в «Целях устойчивого развития» (ОНН), однако имеющиеся научные данные показывают, что совершенствование сферы грудного вскармливания будет способствовать достижению целей в других сферах, таких как здравоохранение, продовольственная безопасность, образование, равенство, развитие и охрана окружающей среды.

**Заключение.** Грудное вскармливание важно для всех матерей и детей, независимо от того, где они живут и являются ли бедными или богатыми. Оно защищает детей от таких заболеваний, как диарея, респираторные инфекции и отит среднего уха. В странах, где инфекционные заболевания являются основной причиной смерти, грудное вскармливание обеспечивает значительную защиту, но даже в развитых странах оно снижает смертность от некротизирующего энтероколита и синдрома внезапной смерти младенцев. Грудное вскармливание увеличивает человеческий капитал за счет повыше-

ния интеллекта. Кроме того, грудное вскармливание снижает вероятность избыточной массы тела и ожирения, сахарного диабета и лейкоза у детей, а также снижает риск развития у матерей рака молочной железы и яичников, сахарного диабета.

Значение грудного вскармливания не ограничивается только его влиянием на здоровье матери и ребенка, но также затрагивает важные социальные и экономические сферы жизни человека, являясь важной составляющей для достижения «Целей устойчивого развития» (ООН) в области здравоохранения, продовольственной безопасности, образования, равенства, развития и охраны окружающей среды.

## Литература

1. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and childhood leukemia incidence: a meta-analysis and systematic review. *JAMA Pediatr.* 2015; 169: e151025.
2. Aune D., Norat T., Romundstad P., Vatten L.J. Breastfeeding and the maternal risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24: 107–15.
3. Becker S., Rutstein S., Labbok M.H. Estimation of births averted due to breast-feeding and increases in levels of contraception needed to substitute for breast-feeding. *J. Biosoc. Sci.* 2003; 35: 559–74.
4. Bobrow K.L., Quigley M.A., Green J., Reeves G.K., Beral V. Persistent effects of women's parity and breastfeeding patterns on their body mass index: results from the Million Women Study. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2013; 37: 712–17.
5. Bowatte G., Tham R., Allen K.J., Tan D.J., Lau M.X.Z., Dai X., Lodge C.J. Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr. Suppl.* 2015; 104: 85–95.
6. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387: 475–490.
7. Chowdhury R., Sinha B., Sankar M.J., Taneja S., Bhandari N., Rollins N., Bahl R., Martines J. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr. Suppl.* 2015; 104: 96–113.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187–95.
9. Dettwyler K.A. A time to wean: the hominid blueprint for the natural age of weaning in modern human populations. In: Stuart-Macadam P., Dettwyler K.A. *Breastfeeding: biocultural perspectives*. New York: Aldin de Gruyter; 1995: 39–73.
10. Dias C.C., Figueiredo B. Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. *J. Affect. Disord.* 2015; 171: 142–54.
11. Giugliani E.J., Horta B.L., de Mola C.L., Lisboa B.O., Victora C.G. Effect of breastfeeding promotion interventions on child growth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Paediatr. Suppl.* 2015; 104: 20–29.
12. Horwood L.J., Fergusson D.M. Breastfeeding and later cognitive and academic outcomes. *Pediatrics* 1998; 101: E9.
13. Haggkvist A.P., Brantsaeter A.L., Grjibovski A.M., Helsing E., Meltzer H.M., Haugen M. Prevalence of breast-feeding in the Norwegian Mother and Child Cohort Study and health service-related correlates of cessation of full breast-feeding. *Public Health Nutr.* 2010; 13: 2076–86.
14. Holman R.C., Stoll B.J., Curns A.T., Yorita K.L., Steiner C.A., Schonberger L.B. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2006; 20: 498–506.
15. Horta B.L., Victora C.G. Short-term effects of breastfeeding: a systematic review of the benefits of breastfeeding on diarrhea and pneumonia mortality. Geneva: World Health Organization; 2013.
16. Horta B.L., de Mola C.L., Victora C.G. Breastfeeding and intelligence: systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr. Suppl.* 2015; 104: 14–19.
17. Horta B.L., de Mola C.L., Victora C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure, and type-2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr. Suppl.* 2015; 104: 30–37.
18. Ip S., Chung M., Raman G., Chew P., Magula N., DeVine D., Trikalinos T., Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007. *Evidence Report/Technology Assessment (Full Rep.)* 2007; 153: 1–186.
19. Jelliffe D.B., Jelliffe E.F.P. *Human milk in the modern world*. Oxford: Oxford University Press; 1978.
20. Kohlhuber M., Rebhan B., Schwegler U., Koletzko B., Fromme H. Breastfeeding rates and duration in Germany: a Bavarian cohort study. *Br. J. Nutr.* 2008; 99: 1127–32.
21. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, et al, and the Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 2008; 65: 578–84.
22. Kramer M.S., Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 8: CD003517.
23. Lodge C.J., Tan D.J., Lau M.X., Dai X., Tham R., Lowe A.J., Bowatte G., Allen K.J., Dharmage S.C. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr. Suppl.* 2015; 104: 38–53.
24. Lucas A., Morley R., Cole TJ., Lister G., Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992; 339: 261–64.
25. Martin R.M., Goodall S.H., Gunnell D., Davey Smith G. Breast feeding in infancy and social mobility: 60-year follow-up of the Boyd Orr cohort. *Arch. Dis. Child.* 2007; 92: 317–21.
26. Neville C.E., McKinley M.C., Holmes V.A., Spence D., Woodside J.V. The relationship between breastfeeding and postpartum weight change—a systematic review and critical evaluation. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2014; 38: 577–90.
27. Oakley L.L., Henderson J., Redshaw M., Quigley M.A. The role of support and other factors in early breastfeeding cessation: an analysis of data from a maternity survey in England. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 88.
28. Peres K.G., Cascaes A.M., Nascimento G.G., Victora C.G. Effect of breastfeeding on malocclusions: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr. Suppl.* 2015; 104: 54–61.
29. Peres K.G., Peres M.A., Thomson W.M., Broadbent J., Hallal P.C., Menezes A.B. Deciduous-dentition malocclusion predicts orthodontic treatment needs later: findings from a population-based birth cohort study. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 2015; 147: 492–98.
30. Requejo J.H., Bryce J., Barros A.J., Berman P., Bhutta Z., Chopra M., Daelmans B., Francisco A., Lawn J., Maliqui B., Mason E., Newby H., Presern C., Starrs A., Victora C.G. Countdown to 2015 and beyond: fulfilling the health agenda for women and children. *Lancet* 2015; 385: 466–76.
31. Richards M., Hardy R., Wadsworth M.E. Long-term effects of breast-feeding in a national birth cohort: educational attainment and midlife cognitive function. *Public Health Nutr.* 2002; 5: 631–35.
32. Roberts T.J., Carnahan E., Gakidou E. Can breastfeeding promote child health equity? A comprehensive analysis of breastfeeding patterns across the developing world and what we can learn from them. *BMC Med.* 2013; 11: 254.
33. Royston P., Sauerbrei W. *Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables*. Chichester: Wiley; 2008.
34. Sankar M.J., Sinha B., Chowdhury R., Bhandari N., Taneja S., Martines J., Bahl R. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality. A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015; 104: 3–13.
35. Task Force on the Assessment of the Scientific Evidence Relating to Infant-Feeding Practices and Infant Health. *Pediatrics* 1984; 74: 579–762.
36. Tham R., Bowatte G., Dharmage S.C., Tan D.J., Lau M.X., Dai X., Allen K.J., Lodge C.J. Breastfeeding and the risk of dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr. Suppl.* 2015; 104: 62–84.
37. Vahlquist B. Introduction. *Contemporary patterns of breast-feeding Report of the WHO Collaborative Study on Breast-feeding*. Geneva: World Health Organization; 1981.
38. Victora C.G., Barros F.C., Horta B.L., Lima R.C. Breastfeeding and school achievement in Brazilian adolescents. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 1656–60.
39. Victora C.G., Horta B.L., de Mola C.L., Quevedo L., Pinheiro R.T., Gigante D.P., Gonçalves H., Barros F.C. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet Glob. Health* 2015; 3: e199–e205.
40. Walker N., Tam Y., Friberg I.K. Overview of the Lives Saved Tool (LiST). *BMC Public Health* 2013; 13 (suppl 3): S1.
41. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet* 2000; 355: 451–55.
42. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet* 2016; 387: 491–504.
43. World Health Organization. *Indicators for assessing infant and young child feeding practices. Part I: definition*. Geneva: World Health Organization; 2008.

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

М.М. Шац, Ю.Б. Скачков, А.П. Черепанова

## УЛИЧНЫЙ ТРАВМАТИЗМ г. ЯКУТСКА КАК ПРОИЗВОДНАЯ СОСТОЯНИЯ ДОРОЖНЫХ СИСТЕМ

УДК 551.345

Цель публикации – осветить проблему уличного травматизма г. Якутска, обусловленную недостаточной надежностью и безопасностью его тротуаров. Показаны природные и геотехнические причины ненадлежащего состояния тротуаров. К числу основных причин природного характера отнесено обводнение поверхности территории г. Якутска, обусловленное нарушением путей миграции многочисленных водоемов с застойным режимом вод, изменением вертикальной планировки и приводящее к негативному перераспределению поверхностных и грунтовых вод. Показаны геотехнические проблемы, связанные с ненадёжностью состояния тротуаров, низкой культурой их строительства и качества используемых материалов, а также недостаточным контролем состояния. В результате значительная часть городских тротуаров, особенно в переходные периоды, представляют серьёзную опасность для пешеходов, получающих на них травмы разной степени тяжести. Отмечено, что вопросы безтравматичного передвижения по тротуарам в Якутске актуальны круглый год, но отличаются в зависимости от его сезона. В теплое время основная опасность связана с техническим состоянием тротуаров и при перемещении на участках тротуара с дефектами или провалами покрытия достаточно внимания и осторожности. Часто передвижение по частично нарушенным покрытиям усугубляет процесс их разрушения. В переходные периоды избежать опасности гораздо сложнее, а порой просто невозможно. В сентябре-октябре и марте-апреле в городе обычны перепады температур воздуха с переходами через 0°C, с частичным таянием ранее выпавшего снега. В результате этого при сильном холодном ветре на значительной части тротуаров формируется слой льда, представляющий особую опасность для пешеходов. С первыми снежными осадками, в медицинские учреждения города обращения пострадавших возрастают. На обледеневших тротуарах, во дворах жилых домов и на ступеньках лестниц общественных организаций люди ломают кости рук и ног, ребра, получают и более серьезные травмы. Рекомендованы пути исправления ситуации, обеспечивающие устойчивость и надёжность городских тротуаров, а также уменьшающие опасность уличного травматизма правила поведения.

**Ключевые слова:** уровень уличного травматизма; причины ненадёжности тротуаров; правила поведения.

The purpose of the publication is to highlight the problem of street injuries in Yakutsk, due to the lack of reliability and safety of its sidewalks. The main causes of natural origin include flooding of surface areas of Yakutsk, geotechnical problems low quality of construction and quality of materials used, as well as the lack of control of the state. As a result, a significant part of the city sidewalks, especially in the transitional periods are a major hazard to pedestrians who receive varying degrees of injuries. It was noted that the issues of safe, non-traumatised movement on the sidewalks in Yakutsk are relevant all year round, but they vary depending on the season. During the warmer months the main risk is related to the technical condition of the sidewalks and for moving around the pavement areas with defects or uneven surface. During the transition periods it is much more difficult, and sometimes impossible to avoid the danger. In September-October and March-April in the city melting of the previously fallen snow are common. As a result, when there's a strong cold wind on a large part of the sidewalk there is an ice layer, which is a special danger to pedestrians. With the first snowfall, in medical institutions there is a large number of injured people. On the icy sidewalks, in yards of houses and on the steps of the stairs in public organizations people break the bones of hands and feet, ribs, and receive more serious injuries. There are ways recommended to remedy the situation to ensure the stability and reliability of urban pavements, as well as behaviour rules reducing the risk of injury in the street.

**Keywords:** level of street injury, causes of unreliability of sidewalks, behavior rules.

**Введение.** Вот уже многие десятилетия состояние и безопасность дорожных систем г. Якутска является одной из основных инфраструктурных проблем. Ненадлежащее состояние транспортных объектов города, в том числе тротуарных систем, приводит к ухудшению состояния здоровья населения, включая повышение уровня уличного травматизма. Ранее мы осветили экстремальные природные условия, на фоне которых функционирует городская инфраструктура [1-3]. Было отмечено, что одним из основных негативных природных явлений, вызывающих подобные ситуации, является обводнение [4], т.е. широкое развитие водоёмов застойного типа, своего рода «техногенные болота», непосредственно занимающие до 25%

некоторых районов города. Территория города на протяжении последних сорока лет активно заболачивается, меняется тепловой баланс и химический состав подстилающих отложений. Именно процессы переувлажнения, а чаще и заболачивания городских геосистем, приводят в застроенной части города к интенсивному обводнению, засолению и оттаиванию пород, вызывая неравномерные деформации грунтов оснований. Вследствие постоянных утечек минерализованных агрессивных сточных вод из систем канализации происходит не только деградация мерзлых грунтов, но и разрушение железобетонных несущих конструкций фундаментов.

Ещё одним фактором, влияющим на состояние инфраструктуры Якутска, является изменение климата, в той или степени усложняющее условия эксплуатации различных геотехнических объектов [5]. История трансформации дорожных покрытий Якутска от примитивного грунта до современных конструкций была прослежена в работах [6-7]. В данной публикации освещаются

проблемы уличного травматизма, возникающие при перемещении населения по тротуарным покрытиям, выполненным как из традиционного асфальта, так и из тротуарной плитки, интенсивно разрушающимся в экстремальных природно-климатических условиях города и представляющим опасность для жителей.

Установлено, что эта проблема связана не только со следующими техническими причинами: экстремальные и контрастные природно-климатические, в том числе инженерно-геологические условия эксплуатации тротуаров; несоблюдение технологий подготовки основания ложа и укладки плиточного покрытия; низкое качество плитки; недостаточный контроль за состоянием тротуаров, но и с неосторожным поведением.

**Состояние уличного травматизма в Якутске.** Уличный травматизм является одной из злободневных социально-экономических проблем населения районов с экстремальными природными условиями. Социальная значимость проблемы заключается в



Рис.1. Сергеевское шоссе, берег оз. Сайсары: а – 2013 г., б – 2015 г., в – 2016 г. Фото Ю.Б. Скачкова

том, что, в отличие от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, она решаема. Ежегодно до 18% жителей России получают травмы, при этом каждый седьмой из них – с повреждением костей. Среди взрослого населения Якутии уровень травматизма наиболее высок – 126,6 чел. на 1000 населения, превышает среднероссийский показатель на 43,5% [10]. Падение на тротуаре является преобладающей причиной травм – 70%. В итоге переломы костей, растяжения и деформации суставов и прилегающих мышц, ушибы мягких тканей, с локализацией в верхних и нижних конечностях. Способствуют получению уличных травм вредные привычки, особенно, употребление алкоголя. При этом среди пострадавших зафиксировано 80% мужчин и 20% женщин [10].

По г. Якутску прирост травматизма за период с 2007 по 2009 г. достиг 9,6%, что превышает аналогичные показатели по ДФО и РФ в целом. Основными факторами, способствующими потерям равновесия, являются: неудовлетворительное содержание улиц, опледенение тротуаров, ступенек лестниц, недостаточное уличное освещение, неогороженные канавы, ямы и т.п., и безответственное поведение самих пострадавших: торопливость, невнимательность, неосторожность, шалости, баловство, а в отдельных случаях, и хулиганство.

**Уличный травматизм и безопасность тротуаров.** Остановимся на ещё одном аспекте, тесно связанном с проблематикой уличного травматизма – состояние тротуаров города, т.е. их надёжность и безопасность.

Две первые причины разрушения тротуаров: природно-климатические условия эксплуатации тротуаров и несоблюдение технологий укладки плиточного покрытия освещены ранее [7] с возможной детальностью. Отметим и качество самой плитки – одно из главных условий успешной эксплуатации и надежности покрытия в целом. Вы-

сокая устойчивость к механическим нагрузкам и достаточная влагопроводимость – обязательные условия его высокого качества. Нельзя забывать, что изготовление и укладка плиточных покрытий – высокодоходный бизнес, где неразумная экономия одних приводит к нерациональным затратам других.

Укладывать тротуарную плитку, на первый взгляд, легко, совершенно не требуется применения асфальтоукладчиков и другой тяжелой техники. При эксплуатации этого материала, на первый взгляд, почти не возникает проблем. Но это мнение неспециалистов. Как показывает опыт пермских специалистов (устное сообщение С.А. Онорина), первые признаки последствий негативных процессов проявляются после 70-80 циклов промерзания-оттаивания, затем появившиеся на поверхности плитки микротрещины резко активизируют её разрушение и, в зависимости от природных, главным образом климатических, условий местности, за несколько лет приводят к её разрушению. В Якутске на это разрушение хватило 3 года (рис. 1, а-в).

Вопросы безтравматичного передвижения по тротуарам в Якутске актуальны круглый год, но отличаются в зависимости от его сезона. В теплое время основная опасность связана с техническим состоянием тротуаров, и при перемещении на участках тротуара с дефектами или провалами покрытия достаточно внимания и осторожности.



Рис.2. Гололед на площади Ленина. Фото А. Маркова

сти. Часто передвижение по частично нарушенным покрытиям усугубляет процесс их разрушения. В переходные периоды избежать опасности гораздо сложнее, а порой просто невозможно. В сентябре-октябре и марте-апреле в городе обычны перепады температур воздуха с переходами через 0°C, с частичным таянием ранее выпавшего снега. В результате этого при сильном холодном ветре на значительной части тротуаров формируется слой льда (рис.2), представляющий особую опасность для пешеходов. С первыми снежными осадками, в медицинские учреждения города начинают обращаться многочисленные пострадавшие. На обледеневших тротуарах, во дворах жилых домов и на ступеньках лестниц общественных организаций люди ломают кости рук и ног, ребра, получают и более серьезные травмы (рис.3).

В переходные периоды травматологические медицинские учреждения переполнены с раннего утра и медики с трудом справляются с потоком пострадавших. Так, по сообщению работников травматологического отделения ГБУ республики ЯГБ, только за неделю в середине октября ежегодно число поступивших в отделение экстренных пациентов составляло более 500 чел. Из них пострадавших, получивших травмы на улице вследствие гололеда – 253 чел. Ежедневно около



Рис.3. Падение на обледеневшем тротуаре. Фото А. Макеев Электронный ресурс: Доступ – Fc2285873\_9253794\_г.

90 чел. обращались за экстренной медицинской помощью, из них до 70% получают уличные травмы. А во время выходных дней количество пострадавших намного увеличивается, так как люди в это время более активны. В основном получают ушибы, растяжения, переломы голеностопа, нижней трети предплечья, крестца, копчика, ушибы грудной клетки и т.д.

Руководство Управления здравоохранения г. Якутска при Минздраве РС(Я) считает, что сравнение количества уличных травм у жителей города за одни и те же периоды нескольких последних лет свидетельствует, что статистика практически не меняется. В основном жители города падают и получают травмы на подъезде к различным учреждениям, магазинам и прочим организациям. Это говорит о недостаточности принимаемых мер со стороны администраций этих учреждений. Та же точки зрения высказывается руководством административной комиссии г. Якутска: «Согласно с «Правилами благоустройства Якутска», ответственность за состояние прилегающей территории несут хозяйствующие субъекты. Границы прилегающей территории ограничиваются кромкой проезжей части дороги, и должны быть убраны от снега до 8 часов утра. В их обязанности входит очистка пешеходной части, тротуаров от снега и наледей, обработка противогололедными материалами. Юридические и физические лица обязаны обеспечивать ежедневную уборку территории, находящейся в их ведении, поддерживать чистоту и безопасность на протяжении всего дня».

К счастью, для Якутска нехарактерно грозное природное явление «ледяной дождь», периодически происходившее во многих городах РФ (Москва, Краснодар, Чебоксары и т.д.) и в разных странах мира (Канада, США, Австрия и т.д.) при выпадении жидких осадков с последующим быстрым понижением температур воздуха до отрицательных значений. При этом страдает как городская инфраструктура – слоем льда покрываются не только провода вплоть до их обрыва, но и здания и иные объекты на поверхности, в том числе дороги с тротуарами. Но и без этого катализма проблем у пешеходов, а вместе с ними и у медиков Якутска, хватает. Вот и в середине апреля 2017 г. в отдельные дни в травмпункт поступало более 100 пострадавших. При этом городские службы обычно не берут на себя всю ответственность за резкий рост травматизма. В качестве профилактики

песком посыпаются только заезды на автобусные остановки, пешеходные переходы и перекрестки. Все остальные пути передвижения пешеходов должны обрабатывать предприятия, за которыми закреплены территории.

#### **Рекомендации по безопасности.**

Несколько полезных советов специалистов-медиков по поведению на улице в период гололёда.

1. При передвижении по льду будьте предельно внимательными, старайтесь передвигаться осторожно, увеличивая коэффициент трения подошв обуви и льда, акцентируйте внимание на каждом шаге, не спешите. Наступайте на всю подошву, не поднимая высоко ноги, идите шаркающей походкой с короткими шашками.

2. Не отвлекайтесь на посторонние дела – общение по мобильному телефону или просто со знакомыми и др.

3. Всегда смотрите прямо перед собой под ноги, при этом ноги должны быть расслаблены и слегка согнуты в коленях. Выбирайте безопасный маршрут, там, где путь посыпан песком, золой, где имеется голая земля или обочина, или просто возможность на что-то опереться. Нельзя бегать или прыгать.

4. Женщинам необходим правильный выбор обуви: избегать высоких каблуков и платформ, у всех обувь должна быть на ровной подошве, выполненной из нескользкого материала с нанесением рифлёного узора. Хорошо наклеить на подошву пластины, на ждачную бумагу или купить специальные съемные подошвы с шипами т.д.

5. Не держите руки в карманах, это позволит вам удержать равновесие.

6. Проезжую часть переходите с особой бдительностью, под прямым углом и ни в коем случае не перебегайте дорогу перед приближающимся транспортным средством.

7. Помните, что остановки автобусов, ступеньки при входе в магазины и организации, даже крыльца собственного дома – это места, где чаще всего получают травмы.

Если вы всё же почувствовали, что теряете равновесие и падение неизбежно, то постараитесь выполнить следующее.

1. Резко присядьте, при этом центр тяжести смещается, и падение произойдет с наименьшей высоты. Наиболее безопасным будет падение вперед на раскрытые ладони.

2. Локтевые суставы прижмите к бокам и максимально втяните голову в плечи, спину постараитесь выпрямить.

3. Страйтесь падать вперед или на бок, при этом расслабьте мышцы.

4. При падении на бок не следует выставлять руки.

Трудно представить, как всё это можно сделать синхронно в доли секунды, но выполнив даже пару советов, вы сможете избежать или максимально снизить тяжесть полученной травмы.

Несколько слов о первой доврачебной помощи при травмах и ушибах.

1. Обеспечьте неподвижность травмированной конечности.

2. На место ушиба или перелома приложите холод.

3. По возможности доставьте пострадавшего в ближайшее медицинское учреждение.

Если до приезда скорой помощи вы испытываете нестерпимую боль, можно принять любой обезболивающий препарат, но об этом обязательно сообщить прибывшему врачу – какой препарат и в какое время вы принимали.

**Пути исправления ситуации.** Пока в Якутске в холодное время вопрос с дорогами, остановками общественного транспорта и подъездными путями остается открытым. А между тем, согласно ГОСТам [8,9], «нормативный срок ликвидации зимней скользкости и окончания снегоочистки составляет от 4 до 6 ч. часов. После очистки проезжей части снегоуборочные работы должны быть проведены на остановочных пунктах общественного транспорта, тротуарах и площадках для стоянки и остановки транспортных средств. В городах уборку тротуаров и пешеходных дорожек следует осуществлять с учетом интенсивности движения пешеходов после окончания снегопада или метели сроком не более трех часов».

Всё это хорошо выглядит на бумаге, но не влияет на высокий уровень уличного травматизма. Прирост уровня травматизма в целом за период с 2007 по 2009 г. по г. Якутску составил 9,6%, что превышает аналогичные показатели по Дальневосточному федеральному округу и Российской Федерации [10]. Женщины наиболее подвержены травмам в возрасте 18-29 лет и 40-49 лет, а мужчины – в возрасте 18-29 лет и 30-39 лет. В структуре непроизводственных травм лидируют бытовые и уличные травмы. Дорожно-транспортный травматизм также занимает большой удельный вес в структуре повреждений.

Пик временной утраты трудоспособности приходится на апрель и октябрь, т.е. именно на отмеченные ранее переходные периоды. Инвалидность вследствие травм за рассматриваемый период сократилась, но она «молодеет» [10].

**Заключение.** Основными факторами, способствующими получению уличных травм, являются: неудовлетворительное содержание улиц, опледенение тротуаров, ступенек лестниц, недостаточное уличное освещение, неогражденные канавы, ямы и т.п., и безответственное поведение самих пострадавших: торопливость, невнимательность, неосторожность, шалости, а, в отдельных случаях, и хулиганство.

Важным условием снижения уровня уличного травматизма в Якутске и других городах со сходными суровыми природными условиями является безопасность улиц и тротуаров, достигаемая при использовании качественных покрытий, контроле их состояния и уходе за ними, а также соблюдении правил поведения [11]. Исполнение этих относительно простых условий поможет жителям города избежатьувечий на скользких покрытиях и позволит сохранить своё здоровье.

## Литература

1. Об инженерных и эколого-геокриологических проблемах градостроительства на Севере (на примере г. Якутска) / Шац М.М., Шепелев В.В., Алексеева О.И. [и др.] // СЕВЕР: Арктический вектор социально-экологических исследований. – Сыктывкар, 2008, с.97-109.
2. Shatz M.M. Engineering and environmental problems of urban development of permafrost in the North (on the example of Yakutsk) / M.M. Shatz, V.V. Shepelev, O.I. Alekseeva [et al.]/ SEVER: Arctic vector of social and environmental studies. -Syktyvkar, 2008. – P. 97-109.
3. Шац М.М. Геоэкологические проблемы селитебных северных территорий / М.М. Шац // Теоретическая и прикладная экология». – М., 2009. – №3. – С.46-51.
4. Shatz M.M. Geoenvironmental problems of residential northern territories / M.M. Shatz// Theoretical and applied ecology. – М., 2009. – №3. – Р. 46-51.
5. Шац М.М. Современное состояние городской инфраструктуры г. Якутска и пути повышения её надежности / М.М. Шац // Геориск. – М., 2011. – №2. – С.40-46.
6. Shatz M.M. The present state of urban infrastructure of Yakutsk and ways to improve its reliability/ M.M. Shatz // Georisk. – M., 2011. – №2. – Р. 40-46.
7. Шац М.М. Современное обводнение территории г. Якутска / М.М. Шац, С. И. Сериков // Наука и образование. – 2009. – №4. – С.162-171.
8. Shatz M.M. Modern flooding of Yakutsk / M.M. Shatz, S.I. Serikov// Science and Education, 2009. – №4. – Р. 162-171.
9. Шац М.М. Состояние городской инфраструктуры Якутска и его связь с изменением климата / М.М. Шац, Ю.Б. Скачков // Экология урбанизированных территорий, М., Изд. дом «Камертон». – 2011, №4. – С. 18-23.
10. Shatz M.M. Yakutsk city infrastructure condition and its relation to climate change/ M.M. Shatz, Yu.B. Skachkov // Ecology of the urbanized territories. – Publ. House «Kamerton», 2011. -№4. – Р. 18-23.
11. Шац М.М. Эх, дороги: электронный ресурс, источник: sakhalife / М.М. Шац, Ю.Б. Скачков, А.П. Черепанова // код доступа: <http://sakhalife.ru/eh-dorogi>. дата доступа:17 апреля 2016.
12. Shatz M.M. Oh, roads.../ M.M. Shatz, Yu.B. Skachkov, A.- P. Cherepanova // Electronic resource, source: sakhalife,! access code: <http://http://sakhalife.ru/eh-dorogi>. access date: April 17, 2016.
13. Шац М.М. Тротуары в Якутске (состояние проблемы и пути решения): электронный ресурс / М.М. Шац, Ю.Б. Скачков, А.П. Черепанова // источник: sakhalife; код доступа:
14. Shatz M.M. Sidewalks in Yakutsk (the state of problems and solutions) / M.M. Shatz, Yu.B. Shatz M.M. Oh, roads.../ M.M. Shatz, Yu.B. Skachkov, A.- P. Cherepanova // Electronic resource, source: sakhalife,! access code: <http://http://sakhalife.ru/eh-dorogi>. access date: April 17, 2016.
15. Шац М.М. Тротуары в Якутске (состояние проблемы и пути решения): электронный ресурс / М.М. Шац, Ю.Б. Скачков, А.П. Черепанова // источник: sakhalife; код доступа:
16. Shatz M.M. The present state of urban infrastructure of Yakutsk and ways to improve its reliability/ M.M. Shatz // Georisk. – M., 2011. – №2. – Р. 40-46.
17. Шац М.М. Современное обводнение территории г. Якутска / М.М. Шац, С. И. Сериков // Наука и образование. – 2009. – №4. – С.162-171.
18. Shatz M.M. Modern flooding of Yakutsk / M.M. Shatz, S.I. Serikov// Science and Education, 2009. – №4. – Р. 162-171.
19. Шац М.М. Состояние городской инфраструктуры Якутска и его связь с изменением климата / М.М. Шац, Ю.Б. Скачков // Экология урбанизированных территорий, М., Изд. дом «Камертон». – 2011, №4. – С. 18-23.
20. Shatz M.M. Yakutsk city infrastructure condition and its relation to climate change/ M.M. Shatz, Yu.B. Skachkov // Ecology of the urbanized territories. – Publ. House «Kamerton», 2011. -№4. – Р. 18-23.
21. Шац М.М. Эх, дороги: электронный ресурс, источник: sakhalife / М.М. Шац, Ю.Б. Скачков, А.П. Черепанова // код доступа: <http://sakhalife.ru/eh-dorogi>. дата доступа:17 апреля 2016.
22. Shatz M.M. Oh, roads.../ M.M. Shatz, Yu.B. Skachkov, A.- P. Cherepanova // Electronic resource, source: sakhalife,! access code: <http://http://sakhalife.ru/eh-dorogi>. access date: April 17, 2016.
23. Шац М.М. Тротуары в Якутске (состояние проблемы и пути решения): электронный ресурс / М.М. Шац, Ю.Б. Скачков, А.П. Черепанова // источник: sakhalife; код доступа:
24. Shatz M.M. Sidewalks in Yakutsk (the state of problems and solutions) / M.M. Shatz, Yu.B. Shatz M.M. Oh, roads.../ M.M. Shatz, Yu.B. Skachkov, A.- P. Cherepanova // Electronic resource, source: sakhalife,! access code: <http://http://sakhalife.ru/eh-dorogi>. access date: November 17, 2015.

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**А.А. Чахов, И.Д. Ушницкий**

# РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ АНАТОМО-ТОПОГРАФИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МАНДИБУЛЯРНОЙ АНЕСТЕЗИИ

УДК 616.314-089.5-031.85

В работе представлена характеристика анатомо-топографических особенностей нижней челюсти. Также представлены особенности анатомического строения нижней челюсти в зависимости от пола. Кроме того имеются сведения об изменении структуры костной ткани тела нижней челюсти в течение жизни человека. Изложенное диктует необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на совершенствование блокады нижнего лунечкового нерва с учетом анатомо-топографических особенностей нижней челюсти.

**Ключевые слова:** нижняя челюсть, анатомия и топография, возрастно-половые различия, нижнечелюстное отверстие, нижнечелюстной канал, подбородочное отверстие, нижний лунечковый нерв, мандибулярная анестезия.

The work presents the characteristic of anatomy-topographic peculiarities of the lower jaw. The article speaks about features of anatomical structure of the lower jaw depending on gender. Besides there are data on structure change of the bone tissue of the body of the lower jaw during human life. All this dictates need of carrying out the further researches directed to the improvement of blockade of the lower alveolar nerve, taking into account anatomy-topographical peculiarities of the lower jaw.

**Keywords:** lower jaw, anatomy and topography, age and gender distinctions, mandibular foramen, mandibular channel, mental foramen, lower alveolar nerve, mandibular anesthesia.

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: ЧАХОВ Александр Александрович – к.м.н., доцент, [alex-alex41169@mail.ru](mailto:alex-alex41169@mail.ru), УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой, [incadim@mail.ru](mailto:incadim@mail.ru).

На сегодняшний день адекватное местное обезболивание и врачебные вмешательства базируются на знаниях анатомо-топографических особенностей нижней челюсти, которые имеют свои возрастные, половые различия [4, 5, 7, 33, 40, 42]. В связи с этим исследования, направленные на совершенствование блокады нижнего луночкового нерва с учетом анатомических особенностей, имеют важное теоретическое, научное и практическое значение [17, 19, 83].

Одна из анатомо-топографических особенностей ветви нижней челюсти – их возрастные изменения [1, 2, 21]. Так, в молодом возрасте величина угла нижней челюсти в среднем составляет  $125,4^\circ$ , а в зрелом –  $127,3^\circ$ , тогда как у лиц пожилого и старческого возраста –  $128,8^\circ$ , что характеризует определенные морфологические изменения, которые должны учитываться при проведении обезболивания нижней челюсти. При этом значение угловой ширины нижней челюсти в молодом возрасте в среднем равняется 96,05 мм, в зрелом – 98,9, а в пожилом и старческом возрастах данный показатель составляет 97,8 мм. Аналогичные данные имеются в показателях наименьшей ширины ветви нижней челюсти. Так, в молодом возрасте показатель составляет 31,45 мм, в зрелом – 31,47, а в пожилом и старческом – 30,94 мм [21, 38, 62]. Такие возрастные особенности ветви нижней челюсти диктуют необходимость проведения дальнейших исследований для поиска более эффективных методов и средств местной анестезии в челюсто-лицевой области.

Имеются особенности анатомического строения нижней челюсти в зависимости и от пола [37, 58]. Так, показатель угловой ширины ветви нижней челюсти у мужчин больше на 6,42 мм, чем у женщин, и составляет 100,92 и 94,5 мм соответственно. Также имеются незначительные отличия в значениях величины угла нижней челюсти, где у мужчин данный показатель в среднем составляет  $126,74^\circ$ , у женщин –  $127,48^\circ$  [21]. Кроме того, по данным П.Г. Пивченко, А.И. Холамова [38], имеются достоверные возрастно-половые различия в показателях нижней челюсти, таких как квадратный контур подбородка, выраженные подбородочное возвышение и наружные бугорки, отклонение вершин углов кнаружи и бугристость края углов.

Известно, что структура костной ткани тела нижней челюсти в течение

жизни человека изменяется [50]. Имеются сведения об особенностях строения, анатомии и топографии нижнечелюстного канала [6, 13, 24, 25, 34, 35, 39, 50, 65]. Так, были установлены существенные половые различия в топографии нижнечелюстного канала. У мужчин расстояние от верхушек корней первого и второго моляра до нижнечелюстного канала больше, чем у женщин, на 1–3 мм и 0,5–1,2 мм соответственно [24, 66, 75]. Устойчивым ориентиром для определения положения нижнечелюстного канала служит расстояние от нижнечелюстной, альвеолярной и язычной границ до наружной кортикальной пластинки. Расстояние от верхушек корней разных групп зубов до нижнечелюстного канала у мужчин и женщин неодинаково, поскольку анатомические размеры нижних челюстей женщин существенно меньше, что не только позволяет определить положение сосудисто-нервного пучка, но и повысить безопасность стоматологических вмешательств [24].

Необходимо отметить, что нижнечелюстной канал, начиная с отверстия нижней челюсти до подбородочного отверстия, имеет свои анатомо-топографические особенности [9, 24]. Так, нижнечелюстной канал в теле нижней челюсти изгибается S-образно, максимально прилегая к язычной кортикальной пластинке в области третьего и второго моляров, поворачивает на  $45^\circ$  в районе первого моляра, подходит к щечной кортикальной пластинке и под прямым углом выходит из ментально-го отверстия. S-образную форму канал сохраняет и в вертикальной плоскости, у 25% исследованных челюстей имелся мощный дополнительный канал с отверстием в ретромолярной области, а у 12% – несколько ментальных отверстий [42, 50, 51]. У лиц с полной адентией отмечается уменьшение расстояния между нижнечелюстным каналом и альвеолярным отростком нижней челюсти [51].

Для проведения адекватной местной анестезии нижней челюсти определенное значение имеет положение язычка, расположенного спереди от отверстия нижней челюсти, в различных возрастных периодах [42, 84]. Были выявлены некоторые особенности, связанные с его анатомо-топографической вариабельностью. Так, имеются выявленные факты наличия полного прикрытия язычком нижнечелюстного отверстия спереди (8%). Кроме того язычок может прикрывать отверстие частично (60%), а также бы-

вает абсолютно не прикрытым (32%). Нижнечелюстное отверстие относительно границ ветви нижней челюсти по расположению также имеет свои особенности. Так, в 54% случаев оно находится на 1-2, а в 25% – на 3-5 мм кзади от средней линии, проведенной вдоль ветви нижней челюсти. В 18% случаев нижнечелюстное отверстие попадает прямо на среднюю линию, и лишь в 2,5-3% случаев оно смещено на 2-3 мм кпереди от нее [28]. При этом выявляются случаи раздвоения нижнечелюстного отверстия, которые характеризуются вхождением в нижнечелюстной канал двумя ветвями через раздвоенное отверстие нижнего луночкового нерва. Аналогичные изменения могут наблюдаться в нижнечелюстном канале в виде раздвоения, которые встречаются в 0,95% случаев. Кроме того, крайне редко встречается наличие задней луночковой веточки, отделяемой от нижнего луночкового нерва до его вступления в канал нижней челюсти. Эта веточка иннервирует третий моляр на нижней челюсти [18, 28]. У подростков 15-17 лет нижнечелюстное отверстие расположено приблизительно на 1 см выше окклюзионной поверхности, так же, как у взрослых, поэтому вкол иглы при мандибулярной анестезии делаю на 1 см выше жевательных поверхностей моляров нижней челюсти [36]. Размеры нижнечелюстного отверстия колеблются от 2 до 5 мм.

Надо помнить, что крайне важное практическое и клиническое значение имеет анатомо-топографическое обоснование язычного нерва, поскольку это знание обеспечивает проведение адекватной анестезии и профилактику травмы при выполнении стоматологических вмешательств [46]. Проведенными исследованиями установлено, что поперечное сечение язычного нерва на всем его протяжении различно по форме. Так, в ретромолярной области поперечное сечение данного нерва в 40,6% случаев круглое, а в 40,6% – овальное. В области третьего моляра в 59,4% случаев форма нерва овальная, в 25% – круглая, а в 18,7% – плоская. В области второго моляра нижней челюсти в большинстве случаев встречается ленточная форма. При этом диаметр нерва варьирует от 1,5 мм до 3,5 мм и в среднем составляет 2,3 мм [46].

Следует отметить, что, по мнению некоторых авторов, среднее расстояние от язычной поверхности до язычного нерва в ретромолярной области

составляет 4,45 мм [89], в области третьего моляра – 2,28-3,01 мм [67, 81]. В то же время, согласно исследованиям S. Kim с соавторами, расстояние между теми же анатомическими структурами в данных областях составляет 10 мм [46]. Коллатеральные ветви язычного нерва иннервируют ретромолярное пространство и область нижнего третьего моляра в 81% случаев [46, 88, 91, 93, 95].

Важно подчеркнуть, что в области передней границы крыловидно-челюстного пространства язычный нерв располагается в «футляре», образованном сухожилием височной мышцы, латеральной крыловидной мышцей и альвеолярным возвышением области третьего моляра [46]. При этом область выхода язычного нерва из крыловидно-челюстного пространства расположена на уровне окклюзионной поверхности моляров нижней челюсти при открытом рте [4, 14, 42, 46]. При нарушении техники выполнения мандибулярной анестезии возможна травма язычного нерва, когда вкол иглы проводится на уровне окклюзионной поверхности зубов нижней челюсти, тогда как должен проводиться на 1 см выше. Кроме того установлено, что вероятность травмы язычного нерва зависит от его мобильности, которая в свою очередь зависит от степени открывания рта. Так, при максимальном открывании рта нерв прижат к внутренней поверхности ветви нижней челюсти сухожилием височной мышцы и наружной крыловидной мышцей [57]. При этом мобильность нерва снижена и высока вероятность его травмы иглой. Среди основных причин развития неврологических нарушений после блокады нижнего луночкового нерва можно выделить: прямое травмирование нерва иглой (особенно при повторной анестезии, так как при этом отсутствует защитный болевой рефлекс), травмирование деформированным острием иглы (рыболовный крючок), эндоневральное введение анестетика, эндо- и периневральная гематомы, быстрое введение раствора анестетика (гидропрепарирование), при котором происходит расслоение оболочек нерва и нейротоксическое действие анестетика [45, 46, 57].

Необходимо отметить, что повреждение язычного нерва наблюдается в 0,06-10% случаев при выполнении различных стоматологических вмешательств, таких как блокада нижнего луночкового нерва, неаккуратная работе элеватором и отслаивание слизи-

сто-надкостничного лоскута с язычной стороны при удалении нижнего зуба мудрости, а также дентальная имплантация [64, 67, 69, 70, 72, 73, 76, 78, 85, 94]. При этом 75% травм язычного нерва наблюдается при удалении зубов мудрости.

Также имеются свои анатомо-топографические особенности нижнего альвеолярного нерва [22, 48, 60, 77, 82]. Так, выявлены возрастные и половые различия в топографии нижнечелюстного канала, нижнего луночкового и подбородочного нервов [35]. При этом нижнечелюстной канал сохраняет свое положение по отношению к основанию нижней челюсти, независимо от возраста и степени атрофии ее альвеолярной части. Нижний луночковый нерв после выхода через подбородочное отверстие вариабельно и ассиметрично на разных сторонах нижней челюсти – от одного мощного ствола, без ответвлений, до серии мелких веточек, рассыпающихся в области ментального отверстия [23, 35, 48]. При убыли альвеолярной части нижней челюсти изменяется топография ментального отверстия, что необходимо учитывать при проведении блокады подбородочного нерва, особенно у лиц пожилого и старческого возраста с частичной или полной вторичной адентией, для профилактики внутрисосудистого введения анестетика и травмы нервно-сосудистого пучка [23].

Для эффективности местного обезболивания стоматологических вмешательств необходимо учитывать все вариации иннервации нижней челюсти [86, 71]. Так, по данным А.В. Кузина [26], проведенный анализ данных лучевых методов исследования пациентов при помощи компьютерного программного обеспечения язычной поверхности альвеолярной части нижней челюсти ближе к гребню выявил питательные отверстия в 65% при наличии фронтальных зубов нижней челюсти, реже они выявлялись при отсутствии зубов (3%). Такую особенность автор связывает с явлениями атрофии альвеолярной части нижней челюсти вследствие потери зубов. Тем временем, в иннервации зубов могут принимать участие ветви челюстно-подъязычного и язычного нервов, подходящие к верхушечным отверстиям корней резцов через питательные отверстия язычной поверхности нижней челюсти [68, 71, 92]. Проведенными экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что нижний альвеолярный нерв не является единственным

источником иннервации зубов нижней челюсти. Данный факт наиболее полно прослеживается в области резцов и третьих моляров нижней челюсти, где «другие» нервы могут формировать зубное сплетение через питательные отверстия альвеолярной части и ретромолярный треугольник [10, 12, 13, 27, 49, 59, 60]. Кроме того, было установлено наличие перекрестной иннервации фронтальных зубов нижней челюсти, что характеризует недостаточность проведения односторонней анестезии нижнего альвеолярного нерва и дополнительно требует проведения инфильтрационной анестезии [26]. При этом тройничный нерв имеет двигательные и чувствительные волокна, которые часто переплетаются, и травмирование периферического отрезка нерва может дать сенсорный эффект и наоборот [3].

На сегодняшний день крыловидно-челюстное пространство является самой используемой зоной в практической стоматологии, где эффективность и безопасность анестезии зависит от знаний этой анатомической области [8, 17, 29, 31, 32, 42, 52-56, 74, 80]. При проведении проводниковых видов анестезии нижнего альвеолярного нерва имеется вероятность травмирования сухожилия височной мышцы, медиальной крыловидной мышцы, клиновидно-нижнечелюстной и крыловидно-нижнечелюстной связок, сосудисто-нервного пучка, входящего в канал нижней челюсти, крыловидного венозного сплетения, верхнечелюстной артерии и др., что может способствовать образованию гематомы в крыловидно-челюстном пространстве и нарушению движения нижней челюсти [11, 20, 30, 47, 62, 90]. При этом непосредственное введение анестетика с вазоконстриктором в толщу медиальной крыловидной мышцы спазмирует сосуды, и в случае нарушения техники проведения проводниковой анестезии нижнего луночкового нерва вызывает участок некроза в зоне инъекции по типу «инфаркта» [15, 43, 44, 79].

Таким образом, анатомо-топографические особенности нижней челюсти, связанные с возрастными и половыми различиями, функциональными ее изменениями, диктуют необходимость проведения постоянного поиска эффективных методов и средств блокады нижнего луночкового нерва в стоматологической практике.

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

А.Г. Егорова, А.Н. Романова

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРОДУКТОВ ПЧЕЛОВОДСТВА В КАРДИОЛОГИИ: ОПЫТ, ПРОБЛЕМЫ ВНЕДРЕНИЯ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ

УДК 615.3:616.12-008.1(571.56)

В статье представлены основные вопросы применения апитерапии в кардиологии от истоков до настоящего времени. Изложены современные представления об эффективности применения продуктов пчеловодства при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены показания и основные методы апитерапии в кардиологии. Данна характеристика якутского меда.

**Ключевые слова:** апитерапия, кардиология, якутский мед.

The main questions of apitherapy application in cardiology from the beginning up to the present are presented in this article. Modern ideas about the efficiency of bee products application in treatment of cardiovascular diseases are presented. The indications and basic methods of apitherapy in cardiology are provided. The characteristic of the Yakut honey is given.

**Keywords:** apitherapy, cardiology, the Yakut honey.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) во всем мире занимают лидирующее положение в структуре причин как заболеваемости, так и смертности населения. Республика Саха (Якутия) не является исключением. По данным Госкомстата республики, в 2012 г. по сравнению с предыдущим годом повысилась общая заболеваемость взрослого населения артериальной гипертензией (АГ) на 7,8% и ишемической болезнью сердца (ИБС) – на 1%. Также на 1% вырос показатель смертности от ИБС (2012 г. – 178,1; 2011 – 165,1; 2010 – 176,4), в т.ч. от острого инфаркта миокарда (ИМ) – на 4,1% (2012 г. – 25,3; 2011 – 22,0; 2010 – 24,3). В то же время смертность от цереброваскулярных болезней снизилась на 0,4% (2012 г. – 82,7; 2011 – 83,2; 2010 – 83,0) [4]. Особого внимания заслуживает рост заболеваемости и смертности от ИМ и мозгового инсульта (МИ) коренного населения республики с явной тенденцией «омоложения» данных патологий [3, 5].

Учитывая высокую заболеваемость и смертность населения РС(Я), и в целом России, поиск новых подходов к профилактике и лечению ССЗ является актуальной и социально-значимой проблемой современной медицины. Апитерапия (от лат. apis «пчела») – общее название методов лечения продуктами пчеловодства (ПП), начиная развиваться тысячи лет назад, благодаря ей, эффективно протекают процессы восстановления организма. Основными продуктами апитерапии являются мед, цветочная пыльца, прополис, маточное молочко, перга, воск, пчелиный подмор, пчелиный яд и трутневый гомогенат. На основе целебных продуктов, вырабатываемых пчелами,

изготавливаются различные средства (крема, мази, настои, таблетки и пр.). Апипрепараты используются в терапии наряду с пчеложалением. Апитерапия – универсальное направление медицины, позволяющее бороться с огромным числом заболеваний. Сегодня эффективность и безопасность данного метода не вызывает сомнений. ПП издавна применялись при лечении ССЗ. Подтверждением тому являются письменные источники Византии, где при императоре Константине VII была составлена своеобразная энциклопедия по пчеловодству. На глиняных шумерских табличках, датируемых III тысячелетием до н.э., есть данные о меде как о лекарстве. В Индии 5-7 тыс. лет назад были известны лечебные свойства меда и прополиса. Широко и успешно применяли пчелиный мед при лечении многих заболеваний Гиппократ (430-377 гг. до н.э.), Аристотель (IV-III вв. до н.э.), Клавдий Гален (131-201 гг.), Александр Траппийский (525-605 гг.) и многие другие философы, врачи древних времен. До эры антибиотиков мед применяли при заживлении ран. Ибн Сина (Авиценна) в своей терапевтической практике применял мед и пчелиный воск, в том числе и для лечения сердечных недомоганий. Он считал, что людям в возрасте старше 45 лет необходимо употреблять мед, особенно с толченым греческим орехом, содержащим много жиров для продления молодости, восстановления памяти и обострения разума.

В России с давних времен занимались пчеловодством. Первое научное обоснование апитерапии в медицине состоялось в 1864 г., когда профессором Санкт-Петербургской академии лесного хозяйства М.И. Лукомским было предложено лечение ревматизма и подагры при помощи пчелиного яда. Позднее профессор Н.М. Арте-

мов занялся исследованиями применения пчелиного яда и сделал доклад о том, что пчелиный яд действует на две важнейшие системы: нервную и сосудистую, и в несколько меньшей степени – на иммунную. В 1959 г. была уже готова и правовая база по этому направлению – ученым совет Минздрава СССР утвердил Инструкцию по применению апитерапии путем пчеложаления [1].

В 1961 г. В.М. Карицкая в кандидатской диссертации показала эффект венапиолина (пчелиный яд) при атеросклерозе и гипертонической болезни. Н.М. Кадысева с положительным эффектом лечила маточным молочком стенокардию. Исследования Корневой и Асафовой показали влияние пчелиного яда на сократительную способность миокарда. В.Ф. Киреева (1968) показала в кандидатской диссертации влияние пчелиного яда на белковый состав сыворотки крови и проницаемость кровеносных сосудов.

Основополагающими работами были исследования Де Карли с сотр. (1974) по действию маточного молочка у кроликов с нарушениями коронарного кровообращения. Авторы выявили на ЭКГ значительное улучшение питания миокарда, что подтвердили клинические наблюдения Л.Э. Марцивчене с сотр. (1988).

В кандидатской диссертации В.Н. Крылова исследовалось кардиотропное действие пчелиного яда (пептид кардиопеп). Б.Н. Орлов установил, что при введении пчелиного яда увеличивается объем выброшенной крови и улучшаются рефлекторные реакции, стимулируется действие автономной системы. Ст. Младенов в 1971 г. предложил для лечения кардионевроза мед в холодной воде. С.А. Безбородько с сотр. (1991) считали, что пчелиному яду принадлежит большая роль в профилактике ССЗ, улучшаются ЭКГ,

реологические качества крови и показатели липидного обмена [1].

Несколько работ Б.А. Охотского и Н.Б. Охотской посвящены лечению стенокардии пчелиным ядом и маточным молочком. Они считали, что эти ПП уменьшают возбудимость симпатической нервной системы, что ведет к расширению сосудов, улучшению сердечного ритма, повышению функциональной способности миокарда, возрастаю тормозного влияния на кору больших полушарий, блокированию болевых ощущений [1].

Е. Габерманн (1972) выявил, что пчелиный яд улучшает венозный отток. Дж. Филипос с сотр., Лич Си с сотр. (1975) установили четко выраженную взаимосвязь влияния пчелиного яда на гемодинамику. Е. Георгиева и В. Василев в Бухаресте (1976) доложили о положительном влиянии цветочной пыльцы на атеросклероз коронарных сосудов за счет снижения гиперлипидемии. А.Ф. Синяков (1990) полагал, что маточное молочко играет большую роль в качестве адаптогена. А.А. Горбаченков с сотр. (1988) установили, что цветочная пыльца и мед играют видную роль в реабилитации больных с инфарктом миокарда месячной давности (40 г пыльцы и 50 г меда). Ад. Рафф (цит. по В.Ф. Костоглодову) при длительном употреблении меда по 700 г у больных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией наблюдали улучшение общего состояния, повышение процента гемоглобина, а также сердечно-сосудистого тонуса. И. Турк с сотр. (1979) предложили апифит для лечения кардиологических больных. В.Ф. Лупачев лечил апилаком 80 больных ИБС по 30-60 мг в сут один месяц. У больных отмечалось полное прекращение болей, уменьшение частоты приступов, снижение уровня холестерина, повышение фосфолипидов крови. В.Г. Макарова (1974) также установила, что маточное молочко снижает уровень холестерина, увеличивает уровень фосфолипидов в крови, тканях мозга и печени. Аналогичные данные были получены и другими исследователями (И. Добровода (1976), М.М. Джорджеску (1976), Б.А. Охотский и А.Т. Коврига (1984)). Последние лечили апилаком (10 мг) 243 больных со стенокардией, 412 больных ИБС, 49 – в стадии реабилитации после инфаркта и получили выраженный положительный эффект [2].

Значительный вклад в развитие отечественной апitherапии внес профессор и врач невропатолог Э.А. Лудянский. В 1972 г. в г. Вологда им

был открыт пункт апitherапии при неврологическом отделении местной больницы. Э.А. Лудянский был одним из первых, кто показал на многочисленных примерах, что апitherапию можно применять при лечении различных заболеваний и что она может сочетаться с традиционными методами лечения. Он создал первое крупное Руководство по апitherапии (лечение пчелиным ядом, медом, прополисом, цветочной пыльцой и другими ПП) для врачей, студентов медицинских вузов и пчеловодов (1994). Организовал Всесоюзную конференцию по апitherапии в Вологде в 1987 г. Организовал школу апitherапевтов в Вологодской ОБ №1, в которой прошли подготовку около ста врачей. Впервые из врачей в России получил учченую степень по апitherапевтической теме. В 1995 г. Эдуард Аверьянович блестяще защитил докторскую диссертацию «Продукты пчеловодства в комплексном лечении заболеваний нервной системы».

Сегодня над исследованиями по применению ПП в кардиологии работают во многих российских и зарубежных клиниках и научно-исследовательских институтах. ПП способствуют профилактике атеросклероза (влияют на липидный обмен), улучшают реологические свойства крови, расширяют коронарные сосуды, оказывают противоишемическое, гипотензивное, противомикробное и адаптогенное действия. Включение апitherапевтических препаратов (пчелиный яд, маточное молочко, цветочная пыльца, перга, прополис) в схемы медикаментозного лечения ССЗ повышает эффективность терапии. Курсовое назначение апикомплекса (пчелиный яд+маточное молочко+прополис) наряду с назначением лекарственных средств пациентам с ИБС после перенесенного инфаркта миокарда, особенного пожилого возраста, улучшает общее состояние, снижает частоту приступов стенокардии и артериальное давление, повышает переносимость физических нагрузок, нормализует липидный спектр крови. Маточное молочко и перга – ценные метаболические средства, содержат большое количество калия и магния. ПП могут оказать помощь в комплексной профилактике и лечении нарушений ритма сердца [2].

Продукты пчеловодства, такие как маточное молочко, прополис, перга и, в первую очередь, пчелиный яд, весьма успешно используются в Рязанском областном клиническом кардиологическом диспансере для лечения больных с заболеваниями сердечно-сосудистой

системы. Так, Е.С. Солдатов провел клиническое испытание эффективности ПП при АГ в гериатрической практике. Пчелиный яд, маточное молочко, прополис, пергу, мед назначали пациентам в возрасте 65-79 лет, страдающим гипертонической болезнью II, III стадии с проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии. Среди них были 70 мужчин и 72 женщины. Длительность заболевания от 7 до 25 лет. Диагноз устанавливали на основании клинических и инструментальных методов исследования. ПП были дополнением к медикаментозной терапии, включающей использование гипотиазида (суточная доза 12,5-25 мг один раз в неделю) и коринфара-ретард (20-40 мг на протяжении месяца). Назначение ПП было вызвано недостаточной эффективностью медикаментозной терапии в средних терапевтических дозах, побочными эффектами, а также гипотензивным, метаболическим, противосклеротическим и дезагрегационным действием апипрепаратов. Всех больных разделили на 6 групп по 24 чел. Больные 1-й, контрольной, группы получали только медикаментозную терапию. Во 2-й группе всем пациентам проводили сеансы апикотокситерапии (по 6-8 пчелоужалений на воротниковую зону, затылочную область, дистальные отделы конечностей), через день на протяжении 30 дней. Курсовая доза составила от 90 до 140 пчелоужалений. В 3-й – использовалось маточное молочко в виде 2%-ного раствора апитонуса в дозе 75-100 мг/сут однократно, под язык, на протяжении 30 дней. В 4-й – больные получали пергу (30 г/сут в два приема в первой половине дня за 30 мин до еды) на протяжении 4 недель. Пациентам 5-й группы назначали 30%-ный спиртовый раствор прополиса (30-40 капель три раза в день за 30 мин до еды). В 6-ю группу вошли пациенты, которые получали электрофорез с 20%-ным раствором меда с обоих полюсов (по Щербакову №10) на воротниковую зону. Клинический эффект оценивали через 30 дней после лечения по уровню снижения верхних показателей артериального давления, общей симптоматике. Во всех группах к концу второй недели у больных улучшились общее самочувствие, сон, уменьшились головные боли и раздражительность. В результате выяснилось, что применение пчелиного яда в комплексе совместно с традиционной терапией приводит к снижению артериального давления в среднем на 20%, маточного молочка – на 14, перги – на 10, прополиса – на

7, электрофореза с медом – на 5% по сравнению с контрольной группой [2].

Таким образом, исследования показали, что применение ПП благоприятно влияет на течение АГ, оказывает выраженный терапевтический эффект, позволяющий уменьшить дозу гипотензивных препаратов и проявления дисциркуляторной энцефалопатии у пожилых людей. ПП могут быть рекомендованы как дополнение к комплексной терапии АГ в пожилом возрасте.

Лечение пчелиным ядом в настоящее время проводится в 170 странах мира. В таких странах, как Франция, Румыния, Австрия, Канада, Япония, Китай разработаны сотни лекарственных средств из ПП, причем, в разных лекарственных формах. В Южной Корее системные исследования по вопросам апитерапии проводят три клиники, а в Японии существует даже ассоциация врачей-апитерапевтов, специализирующихся на лечении различных заболеваний исключительно с помощью пчелиных ужалений. Заслуживает внимание и тот факт, что все японские школьники с 10-го по 12-й класс ежедневно получают за счет государства по 15-20 г меда к школьному завтраку. В Румынии много лет работает крупнейшая в мире платная специализированная поликлиника, где с помощью апитерапевтических, а также апифитотерапевтических средств излечивают многочисленные заболевания, не поддающиеся воздействию лекарственных препаратов. В США с 1989 г. существует апитерапевтическое общество, основные направления деятельности которого сбор, анализ и распространение информации о применении данного метода в других странах. Для лечения больных атеросклерозом американские врачи довольно давно применяют пчелоужаления.

А вот Россия, располагающая всеми ресурсами для развития пчеловодства, таких достижений, к сожалению, пока не имеет. Россия в настоящее время отстает от многих зарубежных стран как по заготовке и переработке этих продуктов, так и по внедрению их в медицинскую практику, несмотря на безусловное лидерство в научно-исследовательских работах и возможность производства биологически активных ПП. Надо заметить, что в нашей стране апитерапия и гирудотерапия считаются традиционными методами лечения, а в США – альтернативными. Это правильно, потому что Россия в прежние времена производила значительное количество ПП и

славилась краснощекими красавцами, здоровыми детьми и отличными солдатами, хотя питались они в основном медом, молоком и овощами. По какой-то неведомой причине апитерапия не входит в перечень медицинских услуг.

Правовая база апитерапии в России была заложена Инструкцией по применению апитерапии путем пчелоужаления, утвержденной Ученым медицинским советом Министерства здравоохранения СССР в 1959 г. Апитерапия и апирефлексотерапия были включены в официальный Перечень видов медицинской деятельности Минздрава РФ его Приказом от 01.07.96 № 270, однако последний в 1998 г. уже был признан недействующим.

Причиной, по которой официальная медицинская наука держит дистанцию с апитерапией, является в основном то, что апипрепараты не могут быть стандартизированы, так как их природный состав может изменяться в зависимости от времени и места их образования. В то же время профессор Н.Д. Скичко считает, что химический состав продукции пчеловодства может незначительно изменяться в зависимости от месторасположения пасеки и видов цветущих растений [1].

Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами в результате антропогенной деятельности в настоящее время является актуальной экологической проблемой во всем мире. Медоносные пчелы и ПП являются индикаторами загрязнения окружающей среды. Ткани пчел, а также мед, воск, пыльца, перга, прополис, в которых накапливаются радиоактивные нуклиды, тяжелые металлы, пестициды и другие вредные вещества, дают информацию о загрязнении внешней среды. Пчелы, посещая растения, непосредственно соприкасаются с окружающей средой и подвергаются опасности аккумулировать в себе различные поллютанты. Исследования российских ученых показали,

что загрязнение окружающей среды токсичными элементами существенно отражается на чистоте прополиса и пыльцы, а в меде и воске тяжелые металлы не накапливаются. Однако мед, воск и пыльца могут являться биоиндикаторами, накапливающими в себе различные дозы радиоактивных цезия-137 и стронция-90, в зависимости от характера загрязнения радионуклидами окружающей среды. Высокое содержание меди и цинка в теле пчел свидетельствует об аккумулировании ими этих элементов.

Таким образом, качество и экологическая безопасность ПП зависят от месторасположения пасеки и видов цветущих растений.

В Республике Саха (Якутия) в течение 26 лет пчеловодством занимается потомственный пасечник и дипломированный пчеловод Роман Очеретянный. Пасека его расположена в лесу в 25 км от г. Якутск. По итогам аналитического исследования медов, присыпаемых в Москву в течение всего года со всех концов России, якутский мед Романа Очеретяного решением Центрального совета Российского национального союза пчеловодов в 2015 г. был награжден золотой медалью «За высокое качество меда». А в 2011 г. наш мед как самый экологически чистый попал во Всемирный музей мирового пчеловодства, который находится в Токио. Так, в якутском меде фактически не обнаружены мышьяк, кадмий и радионуклиды. Свинец в 2,7 раза ниже нормы по СанПин (табл. 1-2).

Таким образом, апитерапия является одним из самых эффективных и перспективных немедикаментозных методов лечения и профилактики, в частности заболеваний сердечно-сосудистой системы. Считаем, что апитерапия в России заслуживает пристального внимания и поддержки со стороны власти имущих и может занять достойное место в перечне медицинских услуг. Необходимо широко

Таблица 1

Протокол испытаний меда из хозяйства Очеретяного Р.Н. (Якутия) №8-1-П  
от 3 апреля 2014 г. И.Л ГНУ НИИ пчеловодства Россельхозакадемии

Наименование определяемого показателя	НД на метод испытаний	Значение показателя		Погрешность, % отн
		Норма по СанПиН, мг/кг	Фактическая	
Массовая доля токсичных элементов, мг/кг:				
Мышьяк	ГОСТ Р 52097-2003	0,5	Не обнаруж.	1,0
Свинец	ГОСТ 30178-96	1,0	0,37	5,0
Кадмий	ГОСТ 30178-96	0,5	Не обнаруж.	5,0

Таблица 2

**Протокол испытаний меди из хозяйства Очеретяного Р.Н. (Якутия) №2015/2015  
от 23 октября 2006 г. Аккредитованная испытательная лаборатория  
по агрохимическому обслуживанию сельскохозяйственного производства  
ФГУ Центр агрохимической службы «Хабаровский»**

Наименование показателя	Ед. изм.	Результаты испытаний	НД на метод испытания	СИ	№ и дата поверки
Массовая доля кадмия	мг/кг	0,03	ГОСТ 26929-94 ГОСТ 30178-96	AAS-30	АЮ 006668 до 13.10.07
Массовая доля свинца	мг/кг	0,2	ГОСТ 26929-94 ГОСТ 30178-96	AAS-30	АЮ 006668 до 13.10.07
Массовая доля мышьяка	мг/кг	0,04	ГОСТ 26929-94 ГОСТ 26930-86	КФК-3	АЮ 008033 до 14.11.06
Активность радионуклида: Cs-137	бк/кг	0	МУК 2.6.1.717098	Компл. прогресс	№03 136124-187 до 27.03.07
Содержание суммы летучих N-нитрозамин	мг/кг	0			

применять многолетний опыт использования продуктов пчеловодства в кардиологии.

### Литература

1. Аптерапия сегодня (сборник 16): материалы XVI Всероссийской научной конференции

ции «Успехи аптерапии». – Рыбное: НИИП, РГМУ, 2013. – 244 с.

Apiotherapy today (collection 16): Materials of the XVI All-Russian scientific conference «Progress of Apiotherapy». – Rybnoe: NIIP, RGMU, 2013. – 244 p.

2. Аптерапия сегодня (сборник 17): материалы XVII Всероссийской научной конференции

ции «Аптерапия сегодня». – Рыбное: НИИП, РГМУ, 2014. – 141 с.

Apiotherapy today (collection 17): Materials of the XVII All-Russian scientific conference «Apiotherapy today». – Rybnoe: NIIP, RGMU, 2014. – 141 p.

3. Аргунов В.А. Патологическая анатомия и морфогенез атеросклероза аорты и коронарных артерий у жителей Якутии / Аргунов В.А. – Новосибирск: Наука, 2006. – 184 с.

Argunov V.A. Pathological anatomy and morphogenesis of the atherosclerosis of aorta and coronary arteries among inhabitants of Yakutia / Argunov V.A. – Novosibirsk: Science, 2006 – 184 p.

4. Демографический ежегодник Республики Саха (Якутия): Официальное издание. Госкомстат РС (Я). – Якутск, 2013. – 58 с.

Demographic Yearbook of the Republic of Sakha (Yakutia): Official publication. Goskomstat of the RS (Ya). – Yakutsk, 2013. – 58 p.

5. Николаева Т.Я. Эпидемиология и факторы риска инсульта в Якутске / Т.Я. Николаева, Н.Н. Третьякова // Наука и образование. – 2006. – № 2. – С. 96-100.

Nikolaeva T.Ya. Epidemiology and risk factors of stroke in Yakutsk / T.Ya. Nikolaeva, N.N. Tret'yakova // Science and education. – 2006. – №2. – P. 96-100.

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.211-002.193

Данная статья посвящена редкому заболеванию – синдрому Альпорта у детей. Синдром Альпорта имеет неблагоприятный прогноз, так как приводит к развитию хронической почечной недостаточности. В статье приведено клиническое наблюдение синдрома Альпорта у ребенка 16 лет.

**Ключевые слова:** тугоухость, наследственное заболевание, почечная недостаточность, врожденные аномалии, неблагоприятный прогноз.

This article focuses on a rare Alport syndrome disease in children. Alport syndrome has a poor prognosis as it leads to the development of chronic renal failure. The article presents a clinical observation of Alport syndrome in a child of 16 years.

**Keywords:** hearing loss, hereditary disease, renal insufficiency, congenital anomalies, poor prognosis.

Наследственный нефрит (более известное название – синдром Альпорта) – патология достаточно редкая. По официальным данным, в России на 100 000 новорожденных малышей приходится 17 с такой аномалией развития. В Европе 1% всех больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) – это именно люди с наследственным нефритом. Главная и единственная причина, по которой дети рождаются с синдромом Альпорта, – это

генетическая мутация. Повреждается один из трех генов – *COL4A5*, *COL4A4*, *COL4A3*. Ген *COL4A5* находится на X хромосоме и кодирует коллагеновую цепь а5-цепь. «Место жительства» генов *COL4A3* и *COL4A4* – II хромосома. Врожденный наследственный нефрит развивается при недостатке коллагена, одного из главнейших структурных элементов соединительной ткани. В результате коллагенового дефицита базальные мембранны почечных клупчиков, внутреннего уха и глазного аппарата истончаются и расщепляются, а сами органы перестают полноценно справляться со своей функцией. Изолированный мочевой синдром у детей можно не сразу заметить. Видимые сигналы появляются только на 3-м – 5-м году жизни, бывает и в 7-10 лет. Но мельчайшие капельки крови в моче

присутствуют всегда, даже если поначалу их не видно – это бессимптомная микрогематурия. Поэтому гематурия считается основным специфическим признаком синдрома Альпорта.

Внепочечные симптомы врожденного нефрита проявляются позднее: тугоухость (сначала ребенок перестает различать высокие звуки, потом обычную речь); различные глазные нарушения; отставание в физическом развитии; врожденные аномалии (деформированные уши, высокое небо, сращенные или дополнительные пальчики – не более 7 признаков); редко – лейомиоматоз (разрастание гладких волокон мышц) пищевода, трахеи, бронхов [1].

**Цель наблюдения** – показать особенности течения синдрома Альпорта у ребенка 16 лет.

**ГОРОХОВА Александра Васильевна** – зав. отделением Педиатрического центра РБ№1-НЦМ; **САМСОНОВА Елена Васильевна** – врач ординатор ПЦ РБ №1-НЦМ; **АРГУНОВА Елена Филипповна** – доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ, olgadocor@list.ru.

Больная 16 лет поступила в нефрологическое отделение РБ№1- Национального центра медицины (г. Якутск) с жалобами на периодические головокружения, слабость, утомляемость, снижение слуха.

Из анамнеза заболевания: находится на диспансерном наблюдении у нефролога с 2006 г., сурдолога с 2008 г. с диагнозом: тугоухость 1-й степени. С дошкольного возраста наблюдается рецидивирующая макрогематурия, с годами нарастала протеинурия. В 2007 г. было проведено лечение преднизолоном в течение 6 мес., эффективности не было. С конца 2008 г. отмечалось снижение слуха и был поставлен диагноз: двусторонняя сенсочувствительная тугоухость 1-й степени. В 2009 г. весной была обследована в Национальном центре здоровья детей (НЦЗД) в Москве, где поставили диагноз: наследственная нефропатия (синдром Альпорта). Последняя госпитализация была в ноябре 2016 г. экстренно, в связи со значительными отклонениями в анализах мочи. Постоянно получает эральфон по схеме, омепразол, фолиевую кислоту. Планово поступает на контрольное обследование и лечение в нефрологическое отделение РБ №1 Педиатрического центра РБ №1-НЦМ.

Из анамнеза жизни: Ребенок от первой беременности, протекавшей в 1-й половине с токсикозом, во 2-й – с гестозом. Роды на 38-й нед., оперативные. Оценка по шкале Апгар 8/8. Масса тела при рождении 2880, рост 50 см. Закричала сразу, крик громкий. Сыпь, опрелостей не было. Желтуха новорожденных появилась на 3-й день, держалась 6 дней, умеренно выраженная. К груди приложили на первые сутки, сосала активно. Пуповинный остаток отпал на 5-й день. Выписаны домой на 7-й день. Вскрмливание естественное, до 12 мес. Ввод прикорма с 6 мес. Психомоторное развитие по возрасту до 1 года. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ОРЗ, ветряная оспа, пневмония, рецидивирующий бронхит. Профилактические прививки все по возрасту. БЦЖ в родильном доме 23.08.2000. Реакция Манту от 14.11.08 -7 мм, 22.10.10 – отрицательно. Наличие медицинского отвода с 2010 г. Наследственность не отягощена, мать 34 года, имеет хроническое заболевание – пиелонефрит. Аллергический анамнез отягощен. Пищевая аллергия на цитрусовые.

Объективный статус при осмотре: состояние ребенка средней степени

тяжести, гармоничное физическое развитие. ИМТ =17,1, что является нормой. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, суховатые. Волосы сухие. На левой руке в верхней трети предплечья в области запястья и локтевого сустава имеется артериовенозная fistула для гемодиализа. Ребенок пониженного питания. Подкожно-жировой слой слабо выражен. Периферические лимфоузлы не выражены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, звучные. ЧСС 76 уд./в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Больной проведено обследование.

УЗИ почек от 26.01.2017. Заключение: Выраженные диффузные изменения паренхимы почек с уменьшением возрастных размеров. Уплотнение почечных синусов.

Общий анализ крови от 23.01.2017 HGB – концентрация гемоглобина – 116 г/л.

Биохимический анализ крови от 25.01.17г: креатинин сыворотки крови – 377,2 мкмоль/л, уровень железа крови – 7,1мкмоль/л, ферритин сыворотки крови – 8,2 мкг/л; уровень фосфора крови – 1,5мкмоль/л. Кровь на паратгормон от 25.01.17г – 195 пг/мл.

КОС крови (от 25.01.17г): ctHb – 177 г/л ммоль/л.

Общий анализ мочи от 25.01.17г: белок – 1,67 г/л; лейкоциты 3-5 в п/ зр; эритроциты измененные сплошь в поле зрения; эритроциты неизмененные сплошь в поле зрения.

Консультация оториноларинголога от 27.01.17г. Диагноз: Сухой ринит.

Хелик-тест от 27.01.17 г: Нр (++) . Заключение: результат положительный.

ФЭГДС от 27.01.17г: Заключение: Дуоденогастральный рефлюкс. Катаральный дистальный эзофагит. Застойная гастродуоденопатия. Рентгенография грудной клетки в прямой проекции от 27.01.17г: Заключение: В легких без очаговых и инфильтративных изменений.

ЭКГ от 27.01.17г: Заключение: ритм синусовый с ЧСС 57 уд./мин, брадикардия. Вертикальное положение ЭОС.

Консультации специалистов: Гастроэнтеролог от 27.01.17г: Диагноз: Основной: Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом нижней трети пищевода. Сопутствующий: хронический поверхностный распространенный гастродуоденит, активная стадия, ассоциированный с *H.pylori*.

В результате обследования был поставлен клинический диагноз:

Основной: Наследственный нефрит. Синдром Альпорта.

Сопутствующие: Двусторонняя тугоухость нейросенсорная, 1-й ст. Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом нижней трети пищевода. Хронический поверхностный распространенный гастродуоденит, активная стадия, ассоциированный с *H.pylori*. Сухой ринит.

Осложнение: Хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия.

За время пребывания в стационаре проведено лечение: Режим палатный, стол №7г, дополнительное питание. Гемодиализ в течение 4 ч, через день. Омепразол 20мг-по 1 капсуле 2 раза в день. Эральфон 2000 МЕ, 3 раза в неделю. Альфакальцидол 0,5 мкг по 2 табл. 1 раз в день. Линекс по 1 капс. 3 раза в день. Контроль артериального давления 2 раза в день.

За время пребывания в стационаре динамика состояния пациента положительная, эффективность проводимого лечения стабильная.

Ребенок направляется в отделение трансплантологии РДКБ (г. Москва), для проведения трансплантации почки (06.02.17г).

**Выводы:** 1. В условиях отсутствия специфического лечения главной целью становится замедление развития почечной недостаточности. Детям запрещаются физические нагрузки, назначается полноценное сбалансированное питание.

2. Применение гормональных препаратов и цитостатиков не приводит к значимому улучшению состояния. Основным методом лечения остается трансплантация (пересадка) почки.

## Литература

1. Игнатова М.С. Наследственный нефрит (синдром Альпорта) / М.С. Игнатова, Ф.Д. Цаликова // Нефрология: руковод. для врачей – М.: Медицина, 2000. – С. 340–345.

Ignatova M.S. Hereditary nephritis (Alport syndrome) / M.S. Ignatova, F.D. Calikova// Nephrology: a guide for physicians. – M.: Medicina, 2000. – P. 340-345.

2. Соловьев А.А. Наследственные гломерулопатии с дефектом гломерулярной базальной мембрани / А.А. Соловьев, А.В. Папаян // Клиническая нефрология детского возраста: руковод. для врачей – СПб: Левша. Санкт-Петербург, 2008. – С. 387-393.

Soloviev A. A. Hereditary glomerulopathy with defective glomerular basement membrane / A. A. Soloviev, A. V. Papayan // Clinical childhood nephrology: a guide for physicians. – SPb: Lefsha. Saint-Petersburg, 2008. – P. 387-393.

О.Г. Сидорова, А.В. Захарова, О.А. Москвина, Н.Л. Павлова, М.Л. Крутикова, М.В. Корякина, Т.С. Суздалова, Л.В. Готовцева, И.В. Шиц, Е.Н. Москвитина, А.З. Шведова, А.А. Андреев, С.К. Кононова

## СЛУЧАИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ОБРАТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ В ЯКУТИИ

УДК 618.3-07

Представлены шесть случаев ультразвуковой пренатальной диагностики синдрома обратной артериальной перфузии (акардии) за период с 2009 по июль 2013 г., один из которых наблюдался при беременности тройней.

**Ключевые слова:** беременность, пренатальная ультразвуковая диагностика, осложненияmonoхориальной двойни, синдром обратной артериальной перфузии, акардия.

The authors reported six cases of ultrasound prenatal diagnosis of reverse arterial perfusion (acardia) syndrome for the period from 2009 to July 2013, one of which was observed in triple pregnancy.

**Keywords:** pregnancy, prenatal ultrasound diagnosis, complications of monochorionic twins, reverse arterial perfusion syndrome, acardia.

**Введение.** Синдром обратной артериальной перфузии (СОАП, или синдром акардии) – одно из редких осложнений monoхориальной двойни (частота 1: 35 000), характеризуется наличием артерио-артериальных и артерио-венозных анастомозов сосудов пуповины близнецов [3,4]. При синдроме обратной артериальной перфузии плод с акардией/ацефалией (плод-реципиент) нежизнеспособен, и единственным источником его кровоснабжения является кровеносная система второго плода-донора. Термин «обратная артериальная перфузия» используется для описания характера кровотока к плоду-реципиенту: оксигенированная кровь поступает к нему не по вене пуповины, как в норме, а через артерию пуповины, а деоксигениро-

ванная кровь поступает в плаценту по вене пуповины [1,5].

С увеличением срока гестации у плода-реципиента повышается потребность в оксигенированной крови. Это приводит к значительному нарастанию нагрузки на сердце плода-донора и развитию у него сердечной недостаточности [2].

Без проведения внутриутробной коррекции в 50-75% случаев следует потеря плода-донора, особенно если предполагаемая масса плода-реципиента составляет более 50% предполагаемой массы плода-донора [6].

Представляем шесть различных случаев синдрома акардии с ноября 2009 по июль 2013 г., один из которых наблюдался при беременности тройней.

Беременные были направлены ЦУБ Республики и ЛПУ г. Якутска на комплексное пренатальное исследование в Медико-генетическую консультацию РБ №1-НЦМ. УЗИ-исследования на аппарате Voluson E8, Toshiba-Hario и пренатальное кариотипирование проводились на базе МГК РБ №1-НЦМ.

Во всех случаях выбрана тактика активного невмешательства, т.к. лазерная коагуляция артерии пуповины плода-реципиента в условиях РБ №1 в описанный период не проводилась.

В двух из шести описанных случаев беременность завершилась рождением детей. В одном из них – неонатальная потеря на 10-е сут жизни, в другом – рождение ребенка с ДЦП.

Интересен факт высокой частоты встречаемости данной патологии в Якутии, если учесть, что за период с 2009 по 2012 г. число родов составило 64833 (2009 г. – 15 848, 2010 г. – 15 868, 2011 г. – 16195, 2012 г. – 16922).

### Клинические наблюдения

#### Случай №1

Беременная И. 35 лет, жительница пригорода Якутска, направлена в МГК РБ №1-НЦМ от ООО «Виктори Клиник» с заключением УЗИ: Беременность 13,4 нед. Monoхориальная, monoамниотическая двойня. Синдром акардии – для решения о дальнейшей тактике ведения беременности. Пациентка соматически здоровы. В гинекологическом анамнезе одни срочные роды, ребенок здоров; 3 артифициальных абортов в раннем сроке беременности, без осложнений. Данная беременность пятая. Вредных привычек нет. Супруг здоров.

В МГК при УЗИ диагноз полностью подтвержден. При пренатальном кариотипировании – карийотип плодов 46,ХУ{11} – норма. Проведено пренатальное медико-генетическое консультирование. Семье предложено дальнейшее ведение беременности в одном из федеральных центров пренатальной диагностики, учитывая редкий тип порока и высокий риск антенатальной потери, но в сроке 17,5 нед. на динамическом УЗ исследовании выявлена антенатальная гибель плодов.

#### Результаты

На аутопсии плодов данные УЗИ подтверждены. I плод (донор) мужского пола, массой 120 г, ростом 21 см, без морфологических нарушений.

II плод (реципиент) массой 10 г, ростом 8 см. Обнаружены следующие нарушения развития: отсутствие сноска черепа в лицевой части, отсутствие глазниц, носа, ушных раковин, слуховых проходов. В ротовой полости определяется маленьких размеров языка. Туловище резко отечное. Плечевые кости «замурованы» в кожной склад-

**СИДОРОВА** Оксана Гаврильевна – н.с. ЯНЦ КМП, okssi66@mail.ru; **ЗАХАРОВА** Александра Вячеславовна – врач УЗ диагностики ООО «Виктори Клиник», РБ №1-НЦМ; **МОСКВИНА** Ольга Антоновна – к.м.н., врач УЗ диагностики ООО «Виктори Клиник»; **ПАВЛОВА** Нюргустана Лазаревна – зав. отд. пренатальной диагностики РБ №1-НЦМ; **КРУТИКОВА** Маргарита Львовна – врач УЗ диагностики ООО «Виктори Клиник»; **КОРЯКИНА** Мария Николаевна – врач УЗ диагностики РБ №1-НЦМ; **СУЗДАЛОВА** Туяра Степановна – врач УЗ диагностики РБ №1-НЦМ; **ГОТОВЦЕВА** Люция Васильевна – к.м.н., врач акушер-гинеколог МГЦ РБ №1-НЦМ; **ШИЦ Ирина Витальевна** – к.м.н., врач УЗ диагностики ГБУ «Поликлиника №1»; **МОСКВИТИНА** Евдокия Николаевна – врач УЗ диагностики ГБУ РС (Я) «Намская ЦУБ»; **ШВЕДОВА** Анна Захаровна – зав. отд. детской патологии ПАО РБ №1-НЦМ; **АНДРЕЕВ Анатолий Афанасьевич** – врач ПАО РБ №1-НЦМ; **КОНОНОВА** Сардана Кононовна – к.б.н., с.н.с. ЯНЦ КМП.

ке туловища; свободно определяются предплечья и кисти. Верхние и нижние конечности без костного скелета, легко складываются (сгибаются) по оси.

Плацента, пуповина: плацента одна, массой 50 г, размер 10x8,5x1 см, фрагментирована с дефектом ткани, оболочки отсутствуют. Место прикрепления пуповин не определяется ввиду грубых дефектов плаценты. У II плода (реципиента) – единственная гипоплазированная артерия пуповины.

### Случай №2

Беременная А., 32 лет, направлена в женский Клинико-консультативный отдел РБ№1-НЦМ из Жиганского улуса по поводу аномалии развития плодов при двойне и отягощенного акушерского анамнеза. Из ЖККО НЦМ беременная направлена в кабинет УЗИ НЦМ, где выявили: Беременность 27/5 нед. Монохориальная, диамниотическая двойня. Выраженное многоводие I плода. Аномалия развития двойни: синдром обратной артериальной перфузии (акардия). Утолщенная плацента. Отёк вартонова студня пуповины I плода.

Из анамнеза: Беременность пятая. Первые две беременности завершились срочными родами, дети здоровы. Третья беременность прервана в сроке 17-18 нед. по медицинским показаниям ввиду ВПР ЦНС плода – акрания, spina-bifida. 4-я беременность завершилась поздним самопроизвольным выкидышем на 20-й нед., без ВПР.

По данной беременности на учёте с 10 нед. На УЗИ плода в сроке 11,5 нед. в улусном ЛПУ I уровня ВПР не был обнаружен. Пациентка страдает ожирением III степени. Замужем в повторном браке, супруг, со слов, здоров. Вредные привычки – курение до 5 нед. текущей беременности. Профессиональных вредностей не имеет.

В МГК НЦМ проведено клинико-геноалогическое обследование. Учитывая срок беременности, пренатальное кардиотипирование не проведено.

В дальнейшем госпитализирована в ОПБ Якутской городской клинической больницы, где в сроке 30 нед. беременности с перикардиальным выпотом и отёком вартонова студня I плода (донора) проведено плановое оперативное родоразрешение.

### Результаты

Особенность данного порока в том, что пораженный плод не имеет некоторых частей тела, а также внутренних органов, в том числе сердца. Питание его происходит за счет здорового плода. Используя специальные формулы, можно определить вес акардиального плода, что является определяющим моментом для дальнейшего пролонгирования беременности. По достижении определенного веса значительно возрастает нагрузка на сердечно-сосудистую систему здорового плода.

При гестационном сроке беременности 27/5 нед. на ультразвуковом исследовании плод-реципиент описан так: «....Близко к плодовой поверхности определяется плод причудливой формы – отсутствуют голова, частично верхняя часть туловища, органы грудной клетки и брюшной полости. Удалось визуализировать одну верхнюю конечность, пальцы не дифференцируются. Нижних конечностей две. В брюшной полости определяется почка. Масса 980 г. Пуповина II плода короткая, до 20 мм. Место прикрепления пуповины II плода находится в непосредственной близости у места прикрепления пуповины I плода. В режиме ЦДК определяется широкая сеть анастомозов, объединяющих их. Соотношение массы акардиального плода к массе анатомически здорового плода составляет 64%».

В сроке 30 нед. беременная была родоразрешена оперативно.

Масса акардиального монстра составила к моменту родов 1190 г. Из протокола аутопсии II плода (реципиента): плод женского пола, массой 1140 г, ростом 23 см. Голова отсутствует, туловище деформировано, укорочено. Позвоночник изогнут кпереди, верхняя часть заканчивается сплесом. Правая верхняя конечность отёчная, кисть гипоплазирована, имеется 5rudиментарных пальцев. Левая верхняя конечность отсутствует, имеется хрящевой вырост d 0,5 см, длиной 0,8 см. Нижние конечности сrudиментарными ступнями, имеются 2 пальца на левой и 3 пальца на правой ступне.

Плацента одна, весом 520 г, размер 24x20x2,0 см. Дольчатость чёткая, материнская поверхность шероховатая. Пуповины: I плода (донора) – диаметром до 3 см, вартонов студень резко отчленен; II плода (реципиента) – в диаметре 1,3 см. Определяются по 3 сосуда (!).

Прикрепление пуповин: пуповина I плода (донора) – парацентральное, II плода (реципиента) – оболочечное.

I плод (донор) женского пола, массой 1760 г, ростом 43 см. При рождении оценка по шкале Апгар 6/6. Находилась на ИВЛ в реанимационном отделении. На 10-е сут со стабилизацией состояния девочка переведена в отделение патологии новорожденных Центра охраны материнства и детства РБ №1-НЦМ. В данное время ребенок состоит на инвалидности по поводу ДЦП.

### Случай №3

Беременная Ж., 25 лет, направлена в МГК РБ№1-НЦМ из Намского улуса в сроке 24 нед. с заключением УЗИ: Беременность 20,5 нед. Монохориальная



Акардиальный монстр в режиме 3Д



Многоплодная беременность в сочетании с СОАП

моноамниотическая двойня. Акардия II плода. Многоводие.

Из анамнеза: первая беременность завершилась срочными родами в срок, ребенок здоров. Далее следовали два случая самопроизвольных выкидыша в сроке до 12 нед. Четвертая беременность завершилась оперативным родоразрешением по поводу отслойки нормально расположенной плаценты в сроке 29 нед. Данная беременность пятая. На учёте с 20-й нед. Соматически здоровья. Вредные привычки отрицают. Состоит во втором гражданском браке. Со слов, супруг здоров.

#### Результаты

По данным УЗИ в МГК НЦМ при гестационном сроке 24,2 нед., выявлена монохориальная двойня, при этом у II плода определялись только нижние конечности, часть кишечника и тазовые кости. Отсутствовали голова, верхняя часть туловища и верхние конечности. Подкожная клетчатка выражено отёчна. Пуповина II плода короткая. Определяется в фиксированном положении у плодовой поверхности плаценты. Пуповины плодов прикрепляются к плаценте в непосредственной близости друг к другу, создавая впечатление, что петли переплетены. Первый плод без морфологических нарушений, соответствовал сроку 23/3 нед.

Амниотическую перегородку визуализировать не удалось. Плацента одна, утолщена, с признаками преждевременной зрелости.

Заключение УЗИ: Беременность 24/2 нед. Монохориальная, моноамниотическая двойня. Аномалия развития: синдром акардии II плода (acardia acerphalus). Не исключается ЗВРП I плода, симметричная форма. Умеренная асимметрия боковых желудочков головного мозга I плода. Многоводие. Утолщение и преждевременное созревание небольшой по площади плаценты.

С согласия семьи и ввиду отсутствия возможности выезда беременной в федеральные центры пренатальной диагностики проведено оперативное прерывание беременности малым кесаревым сечением.

При аутопсии плодов данные пренатального ультразвукового обследования были полностью подтверждены.

Первый плод женского пола, массой 104 г, ростом 37 см, без морфологических нарушений.

Второй плод (донор) массой 80 г, представлен некой аморфной массой с нижними конечностями, с тазом до поясничного отдела. Остальная часть

туловища не сформирована. Пол не определяется – нет наружных половых органов. Анус присутствует. Выраженные отёки конечностей. От тазовой части до нижней трети голени определяются кожно-мышечные складки, препятствующие разгибанию коленных суставов (птеригиумы).

#### Случай №4

Беременная С. 37 лет, впервые направлена в МГК РБ№1-НЦМ из НПЦ «Фтизиатрия» в сроке 28/5 нед. с подозрением на ВПР плода при двойне. Госпитализирована в НПЦ «Фтизиатрия» из Эвено-Бытантайского улуса с диагнозом: Беременность 28 нед. Двойня. Инфильтративный туберкулёз правого легкого. Хронический гепатит В. Данная беременность вторая, желанная. Роды в 1994 г. здоровым мальчиком (отдан на усыновление). На «Д» учёте по данной беременности с 16 нед.

В МГК проведено УЗИ плода с заключением: Беременность 25,1 нед. Монохориальная, диамниотическая двойня. Асцит и антенатальная гибель II плода. Гиперэхогенные фокусы сердца I плода. Укорочение длинных трубчатых костей I плода. Отёк вартона студня I. Выраженное многоводие I плода. Маловодие II плода. Нельзя исключить фето-фетальный трансфузионный синдром.

С данным заключением беременная госпитализирована в ОПБ Якутской городской клинической больницы, где было проведено оперативное родоразрешение в сроке 28 нед. Родилась живая девочка (I плод – донор) массой 1144 г, ростом 38 см, с оценкой по шкале Апгар 6/6. Прожила 10 сут. Второй плод причудливой формы с массой 2400 г (плод-донор).

#### Результаты

В данном случае налицо ошибочное заключение, хотя специалист попыталась описать акардиальный плод: « ... При осмотре второго плода ЧСС и двигательная активность не определяются. Визуализируются выраженные отёки мягких тканей шириной полосы на уровне головы до 60 мм, на уровне передней брюшной стенки – до 50 мм. В отёчных тканях визуализируются множественные кистозные структуры, наибольшая размером 90x72 мм. Размеры плода без отёка мягких тканей соответствуют 23 нед. беременности. Место прикрепления пуповины II плода не удалось визуализировать. Пуповина I плода с признаками отёка вартона студня».

На аутопсии II плода: МВПР – акардия (гемикардиус) аплазия мозоли-

стого тела, лобная мозговая грыжа, гидроцефалия, анофталмия, агенезия носа, ушных раковин и слуховых проходов. Гипоплазия верхней и нижней челюсти, с фрагментацией. Агенезия трахеи, главных бронхов и легких. Левосторонняя ложная диафрагмальная грыжа с эвентрацией петель кишечника в грудную полость. Агенезия пищевода, печени и селезёнки. Атрезия ануса и прямой кишки и половых органов. Агенезия верхних конечностей, синдактилия IV-V пальцев левой стопы, агенезия IV пальца правой стопы. Кистозная лимфангома мягких тканей задней поверхности шеи и спины. Пуповина II плода имеет 2 сосуда и краевое прикрепление к плаценте.

#### Случай №5

Беременная А., 20 лет, направлена в МГК НЦМ с многоплодной беременностью (тройней) и замершим I плодом, в сроке 12,3 нед. из ЛПУ I уровня. Настоящая беременность третья, желанная, которая наступила в следующий менструальный цикл после прерывания второй неразвивающейся беременности. Мужу 21 год. Супруги соматически здоровы, профессиональных вредностей и вредных привычек не имеют.

#### Результаты

При первом ультразвуковом исследовании в МГК, в сроке 12/4 нед. вынесено заключение: Беременность 12,4 нед. Дихориальная диамниотическая тройня. Внутриутробная гибель, отёк III плода. Увеличение II плода. Проведено пренатальное кариотипирование плодов. Кариотип плодов 46, XY [11] и 46, XY [20] – норма. Хромосомная патология плодов исключена. В сроке 14-15 нед. женщина госпитализирована в гинекологическое отделение НЦМ для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения беременности.

По данным УЗИ в сроке 15 нед. выявлено: в полости матки три плода. Третий плод с КТР 74 мм (13,4 нед.) ... В «энергорежиме» регистрируются сосуды. Сердце плода не визуализируется, но отмечается движение плода. При осмотре структуры головного мозга – мозжечок в форме «банан». Мочевой пузырь не определяется. Определяется значительный отёк мягких тканей, гидроторакс. Лицевые структуры чётко не визуализируются из-за отёка. Амниотическая перегородка чётко не визуализируется. При осмотре пуповины II и III плодов обнаружено, что сосуды пуповины тесно прилегают друг к другу на расстоянии 12-15 мм от передней брюшной стенки. Частота пульсации сосудов акардиального

плода 167 уд. в мин, а «плода донора» – 160 уд. в мин.

При исследовании в динамике в сроке 22,5 нед. выявлены признаки сердечно-сосудистой недостаточности II плода (донора) – свободная жидкость в грудной и брюшной полостях, в связи с чем с согласия семьи было проведено прерывание беременности.

На аутопсии ультразвуковой диагноз акардия III плода подтверждён. Из протокола – плод массой 360 г, ростом 21 см. Голова плода определяется. Глазных щелей нет. Кости носа не определяются. Имеется двусторонняя расщелина верхней губы и твердого нёба. В области шеи, груди до эпигастрия и спины до поясницы – плотный отёк тканей. Ушные раковины гипоплазированы, расположены низко. Сердце, пищевод, желудок, печень, поджелудочная железа отсутствуют. Легкие без долевого деления. В области почек три округлых образования d 1,3 см. Надпочечники в типичном месте не определяются.

Плацента II и III плодов одна. Прикрепление двух пуповин краевое, третья пуповина прикреплена оболочечно, с анастомозом одного сосуда к близлежащей пуповине и с перекрутом вокруг неё.

### Случай №6

Беременная П., 29 лет, направлена в МГК НЦМ с многоплодной беременностью (двойней) и акардиальным I плодом в сроке 13,5 нед. ООО «Виктори Клиник». Настоящая беременность четвертая, незапланированная, желанная. В анамнезе одни физиологические роды, два абортов. Настоящая беременность осложнилась ранним токсикозом, ОРВИ с повышением температуры до 39,2°C, урогенитальной микст-инфекцией. Супруги соматически здоровы, профессиональных вредностей и вредных привычек не имеют. Обследование проводилось на УЗ-аппарате Voluson Pro и Voluson E8.

### Результаты

При первом УЗИ в «Виктори Клиник» в сроке 13 нед. было вынесено заключение: Беременность 13 нед. 5 дней. Монохориальная диамниотическая двойня. Синдром акардии: макроцефалия, подкожный отек, шейная гигрома, гидроторакс, омфалоцеле у

I плода. Оболочечное прикрепление пуповин с аномальным количеством сосудов.

В условиях МГК ультразвуковое заключение было подтверждено. При сроке 19 нед. дополнительно были обнаружены: аплазия лучевых костей, олиго- и клинодактилия у акардиального плода. Проведено пренатальное кариотипирование плодов. Хромосомная патология исключена.

В сроке 19 нед. с согласия семьи беременность прервана по медицинским показаниям. На аутопсии ультразвуковой диагноз акардия II плода подтверждён.

Из протокола – плод массой 250 г, ростом 18 см. Ткани, окружающие голову, плечи, туловище, верхние конечности до кистей представлены сосудистой опухолью (лимфангиома). Голова плода: правая теменная кость не сформирована, головной мозг прикрыт твердой мозговой оболочкой. Глазница справа прикрыта мягкими тканями, выбуخает. Кости носа отсутствуют, расщелина срединных мягких тканей верхней губы. Сердце и легкие не определяются. В грудной клетке «ослизненная» желтоватая ткань. Легкие, печень, селезенка отсутствуют. Имеются почки с обеих сторон (гистологически незрелые). По опорно-двигательной системе: правая верхняя конечность укорочена за счет укорочения костей предплечья, кисть ротирована внутрь с анкилозом лучезапястного сустава, имеет 4 пальца. Левая конечность укорочена за счет костей предплечья, на кисти 4 искривленных пальца. Нижние конечности: левая стопа с 3 пальцами, правая с 4 пальцами.

### Выводы:

1. За описанный период частота СОАП в Якутии составила 1:10 805 родов, что более чем в три раза превышает описанные показатели в других странах.

2. Одной из причин высокой частоты выявляемости синдрома обратной артериальной перфузии является повышение уровня качества дородовой диагностики в Республике Саха (Якутия).

3. С целью уменьшения частоты СОАП в РС (Я) лечебно-профилактическим учреждениям первичного звена

рекомендуется проводить работу для снижения эндокринной патологии среди женщин репродуктивного возраста и широко применять периконцепционную профилактику.

4. При выявлении СОАП до развития волемических осложнений рекомендуется провести лазерную коагуляцию артерии пуповины у плода-реципиента.

### Литература

1. Блинов А.Ю. Синдром акардии: случай благоприятного перинатального исхода / А.Ю. Блинов, В.М. Гольцфарб // Пренатальная диагностика. – 2007. – Т.6, №2. – С.150-152.

Blinov A.Y. Acardia syndrome: a case of a favorable perinatal outcome / A.Yu.Blinov, V.M. Goltsfarb // Prenatal Diagnostics. – 2007. – V.6, № 2. – P.150-152.

2. Волков А.Е. Пренатальная диагностика обратной артериальной перфузии / А.Е. Волков, А.Н. Рымашевский // Там же. – 2009. – Т.8, №3. – С. 230-236

Volkov A.E. Prenatal diagnosis of reverse arterial perfusion / A.E. Volkov, A.N. Rymashevsky // Ib id. – 2009. – V.8, №3. – P. 230-236.

3. Гусева О.И. Многоплодная беременность / О.И. Гусева, М.В. Медведев // Пренатальная эхография / Под. ред. М.В. Медведева. – М.: Реальное время, 2005. – 71-96 с.

Guseva O.I. Multiple pregnancy / O.I. Guseva, M.V. Medvedev // Prenatal echography. Ed. Medvedev M.V. – M.: Real time, 2005. – 71-96 p.

4. Ромеро Р. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода / Р. Ромеро, Д. Пилу, Ф. Дженти. – М.: Медицина, 1994. – 409 с.

Romero R. Prenatal diagnosis of congenital malformations of the fetus / R. Romero, D. Pilu, F. Gentry. – M.: Medicine, 1994. – 409 p.

5. Эсетов М.А. Обратная артериальная перфузия у близнеццов – случай благоприятного исхода для плода-донора / М.А. Эсетов, А.М. Эсетов // Пренатальная диагностика. – 2002. – Т.1, №2. – С.135-137.

Esetov M.A. Reverse arterial perfusion in twins – a case of favorable outcome for donor fetus / M.A. Esetov, A.M. Esetov // Prenatal Diagnostics. – 2002. – V.1, №2. – P.135-137.

6. Фетальные синдромы / Maymon E. Romero R., Ghezzy F. [et al.] // Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. 6-е издание. В II ч. / Под. ред. Флейшера А., Мэнинга Ф., Дженти Ф., Ромеро Р.: пер. с англ. – М.: Изд. дом Видар, 2005. – Ч. I.

Fetal syndromes / E. Maymon, R. Romero, F. Ghezzy [et al.] // Echography in obstetrics and gynecology. Theory and practice. 6th edition. In the II part. / Under. Ed. A. Fleischer, F. Manning, F. Gentry, R. Romero: Trans from English. – M.: Publ. House Vidar, 2005. – Part I.



## ИЗ ХРОНИКИ СОБЫТИЙ

## ПЕРВЫЙ ДИРЕКТОР КЛИНИКИ АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ РБ №1-НЦМ



Из трудового маршрута выпускницы медико-лечебного факультета ЯГУ 1971 г. **А.А. Егоровой**: врач акушер-гинеколог Нюрбинской ЦРБ (1971-1973), Жиганской ЦРБ (1973-1978), врач-ординатор роддома ЯГКБ (1978-1980), клинический ординатор, ассистент кафедры акушерства и гинекологии МЛФ ЯГУ (1980-1993), с 1993 г. – работа в дирекции строящегося Центра охраны материнства и детства; директор Клиники акушерства, гинекологии и перинатологии Национального центра медицины (1993-2001).

Клиника акушерства, гинекологии и перинатологии (КАГиП) была открыта в 1998 г. как подразделение Национального центра медицины. Истоки становления клиники связаны с именем Егоровой Антонины Алексеевны, которая много сил и энергии вложила еще на этапах строительства, становления и развития Центра охраны материнства и детства.

Ведущие специалисты акушерско-гинекологической и неонатальной служб, такие как Сидорова Л.А., Санникова А.И., Колесова О.М., Буторина А.Н., Яковлева Е.Я., Степанова Н.Р., Колесов С.М., Черепанов М.Д., Александров Р.И., Винокурова Н.И., Авдеева С.В., Бурцев Е.И., Бурцева А.Р., Сосина Н.Т., перешли на работу в Перинатальный центр еще до его открытия, готовили отделения к открытию, подбирали кадры, обучали персонал работе в новых условиях. Заслуга Антонины Алексеевны как первого руководителя КАГиП в том, что она сумела подобрать и сплотить коллектив врачей акушеров-гинекологов, неонато-

лов, терапевтов и анестезиологов-реаниматологов, который и сегодня продолжает работать как единая целая структура высшего звена перинатальной службы.

Впервые в республике за 70 лет истории службы охраны материнства и детства открыты отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных, инфекционное отделение для новорожденных, начато выхаживание недоношенных с экстремально низкой массой тела. На практике стали широко использоваться возможности медико-генетической консультации, отделения гравитационной хирургии крови, отделения гипербарической оксигенации. После завершения организационного периода с целью интеграции детских и родовспомогательных учреждений внутри службы и с общей сетью лечебно-профилактических учреждений решением Координационного Совета МЗ РС (Я) по вопросам охраны здоровья женщин и детей от 16.05.01 г. на базе КАГиП был создан Перинатальный центр как высшее звено этапа медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным.

Использование в неонатальном блоке современных технологий выхаживания глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела, совершенствование респираторной терапии, политика доброжелательного отношения к ребенку и приоритетного грудного вскармливания позволили повысить выживаемость в группе новорожденных с низкой массой тела до 80%. Внедрение высокоеффективных технологий позволило оптимизировать организацию перинатальной службы, улучшить показатели оказания медицинской помощи женскому и детскому населению республики: материнская и перинатальная смертность по РС (Я) в 2016 г. снижена более чем в 2 раза по сравнению с 1998 г.

Перинатальный центр является поистине «родным детищем» А.А. Егоровой. Прошло 19 лет со дня открытия КАГиП (1998), и сплоченный коллектив



центра продолжает слаженную работу как учреждение 3-го уровня оказания высококвалифицированной и специализированной медицинской помощи службы родовспоможения.

1 июня 2017 г., в Международный день защиты детей, в Перинатальном центре Национального центра медицины состоялось открытие памятной мемориальной доски Антонине Алексеевне Егоровой, отличнику здравоохранения РС (Я), акушеру-гинекологу высшей квалификационной категории. На открытии мемориальной доски присутствовали самые близкие ее люди: супруг – Борис Афанасьевич Егоров и их дети – дочь Вера Борисовна и сын Алексей Борисович, коллеги, родственники и друзья семьи.

Антонина Алексеевна Егорова более тридцати лет жизни отдала благородному делу – охране здоровья женского населения Республики Саха (Якутия), и всегда являлась примером верности и преданности избранной профессии. Добросовестное отношение к своим обязанностям, умение работать с людьми, высокая культура, профессионализм снискали уважение и заслуженный авторитет среди пациентов, коллег и медицинской общественности.

Памятный знак на стене Перинатального центра будет напоминать о замечательном человеке, учителе и коллеге Антонине Алексеевне Егоровой, первом директоре Клиники акушерства, гинекологии и перинатологии Национального центра медицины.

Автором мемориальной доски выступил народный художник РС (Я) М.М. Павлов.

**Филиппова Р.Д.** – д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии МИ СВФУ им. М.К. Аммосова;

**Бадмажапова Н.Ю.** – директор ПНЦ ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ»;

**Колесова О.М.** – зам. директора по акушерско-гинекологической помощи ПНЦ ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ»

## СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

УДК 616.31-08-039.71

1-2 июня 2017 г. Медицинским институтом совместно с Министерством здравоохранения РС (Я), ГКУ РС(Я) «Управление здравоохранения г. Якутска при Министерстве здравоохранения Республики Саха (Якутия)», Стоматологической ассоциацией России и Стоматологической ассоциацией Республики Саха (Якутия) была организована и проведена межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера», посвященная 60-летию Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова и 20-летию Стоматологической ассоциации Республики Саха (Якутия). В работе конференции приняли участие ведущие ученые и специалисты научно-исследовательских институтов, высших учебных заведений и лечебно-профилактических учреждений республики, России и США.

1 июня прошло пленарное заседание, касающееся проблем диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний и внедрения инновационных технологий в практическую деятельность врача стоматолога. На открытии конференции гостей и участников приветствовали проректор по ЕМН СВФУ Кривошапкин К.К., директор МИ Гоголев Н.М., начальник ГКУ РС(Я) «Управление здравоохранения г. Якутска при МЗ РС(Я)», доцент Апросимов Л.А. и главный внештатный стоматолог МЗ РС (Я) Пупелене М.Ю. Награды за высокие достижения, а также по традиционным ежегодным номинациям Стоматологической ассоциации Республики Саха (Якутия) «Признание», «Призвание» и «Перспектива» врачам стоматологам вручали президент Стоматологической ассоциации РС (Я) Ушницкий И.Д. и вице-президент Пупелене М.Ю.

С докладами выступили профессора Алямовский В.В., Чижов Ю.В (Красноярск), Ушницкий И.Д. (Якутск), доценты Митрошенков П.Н. (Москва), Багинский А.Л. (Красноярск). По проблемам местной анестезии выступили Качкин М.В. (Новосибирск) и Маркелов В.В. (Волгоград). Владимир Ханцис из г. Индианаполис (США), Дерябин Н.М. (Москва) осветили современные аспекты дентальной имплантации.

Представитель концерна «Комет» Германия Кабирова Ю.А. (Москва) дала подробную информацию о современных тенденциях вращающихся режущих инструментов в клинической стоматологии. Из г. Якутска были представлены доклады доцента Исакова Л.О., врача стоматолога-ортодонта Косякиной Н.В. и стоматолога терапевта Максименко Н.В.

2 июня в СВФУ были организованы и проведены 5 мастер-классов

для врачей стоматологов различного профиля: «Применение метода «PLASMOLIFTING™» в практике врача стоматолога» – Багинский А.Л., «Аллергические реакции в стоматологической практике. Особенности оказания помощи при неотложных состояниях в практике врача стоматолога» – Маркелов В.В., Качкин М.В., «Применение факторов роста с технологией APRF в стоматологии и ЧЛХ. Пьезохирургия в ЧЛХ. Системы дентальных имплантатов» – Кабирова Ю.А.



За высокие успехи в стоматологии врачи награждены медалями и орденами Стоматологической ассоциации России



Пленарное заседание НПК



Участники мастер-класса по дентальной имплантации



Участники мастер-класса по плазмолифтингу в стоматологии



С гостями НПК

тов: что скрыто от наших глаз» – Хан-цис В., «Инструменты, которые решают ваши проблемы» – Кабирова Ю.А., «Самолигирующиеся брекет-системы» – Никитин А. Б.

Мероприятия были аккредитованы в системе непрерывного медицинского образования Министерства здравоохранения РФ и Стоматологической

ассоциации России. В связи с этим участники получили сертификаты с определенными кредитами (баллами), которые характеризуют их повышение квалификации за текущий период.

По итогам работы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера»

был подписан меморандум о совместном сотрудничестве СВФУ и ГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», а также принята резолюция, предусматривающая развитие стоматологической службы региона.

Д.М.Н., зав. кафедрой МИ СВФУ И.Д. Ушицкий

Проект

## РЕЗОЛЮЦИЯ

межрегиональной научно-практической конференции с международным участием  
**«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СТОМАТОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА»**,  
 посвященной 60-летию Медицинского института ФГАОУ ВО  
**«Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»**  
 (1-2 июня 2017 года)

В настоящее время высокий уровень распространенности патологических процессов органов и тканей полости рта среди населения, высокий уровень нуждаемости их в специализированной помощи и нуждаемость в специалистах стоматологического профиля, особенно в сельской местности региона требует целенаправленной подготовки квалифицированных специалистов. Уровень развития государства определяется уровнем состояния здоровья его граждан.

### Основные направления стоматологии

- формирование приоритета профилактической направленности в практической стоматологии с ее оптимизацией и активизацией;
- повышение уровня санитарной культуры населения путем выработки позитивного самоанализа поведения к профилактике и получению стоматологической помощи;
- оптимизация системы подготов-

ки стоматологических высококвалифицированных врачебных и научных кадров;

- интеграция финансовых средств и внедрение достижений современного менеджмента и маркетинга экономики здравоохранения для повышения уровня охвата населения качественной специализированной стоматологической помощью;

- проведение научно-исследовательских работ, направленных на изучение состояния органов и тканей полости рта, биологических и средовых факторов риска их развития, течения и методов профилактики;

- разработка и проведение мониторинга стоматологических заболеваний населения региона;

- разработка научно обоснованных методических рекомендаций по профилактике стоматологических заболеваний;

- разработка и внедрение в практическое здравоохранение региона комплексной программы профилактики

стоматологических заболеваний;

- создание республиканского инновационного центра по стоматологии;

- внедрение в практическое здравоохранение региона высокотехнологичных методов диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний;

- интеграция с лечебно-профилактическими учреждениями, высшими учебными заведениями и научно-исследовательскими центрами Российской Федерации и зарубежных стран;

- разработка и утверждение перспективных планов развития стоматологической службы региона.

### Кадровая политика

Основная часть подготовки кадров со средним специальным, высшим медицинским образованием и повышение их квалификации будут осуществляться в Якутском базовом медицинском колледже с центром повышения квалификации средних медицинских работников в Медицинском институте

ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». При этом определенную роль будет играть подготовка кадров через Департамент по подготовке, расстановке и прогнозированию кадров при Правительстве Республики Саха (Якутия) в различных учебных заведениях Российской Федерации и зарубежных стран.

Совершенствование кадровой политики предусматривает:

- формирование муниципального заказа на подготовку врачей и средних медицинских работников на договорной и контрактной основе;
- оптимизация системы непрерывного усовершенствования врачей и среднего медперсонала, менеджеров здравоохранения;
- создание системы контроля качества работы врачей и специалистов со средним медицинским образованием;
- развитие ведомственной системы международного сотрудничества по разделам подготовки врачей, средних медицинских работников и менеджеров здравоохранения.

#### **Оптимизация использования средств и финансирования**

Многоканальное финансовое обеспечение лечебно-профилактических учреждений стоматологического профиля позволит оказывать высококвалифицированную и качественную специализированную помощь более широкому кругу населения. При этом необходимо определить долю финансовой поддержки профилактических мероприятий из общего бюджета здравоохранения региона. Одним из источников финансовой поддержки профилактики стоматологических заболеваний должны стать средства территориального фонда обязательного медицинского страхования.

#### **Научно-исследовательская работа**

Приоритетным направлением научно-исследовательских работ является долгосрочная стратегия сохранения и укрепления здоровья населения, которая включает изучение уровня заболеваемости, факторов риска и разработ-

ку научно обоснованных методических рекомендаций по профилактике стоматологических заболеваний.

Основные направления научных исследований:

- мониторинг стоматологических заболеваний;
- анализ особенностей развития и течения патологии органов и тканей полости рта у населения республики;
- исследовать биологические и средовые факторы риска возникновения, развития и течения стоматологических заболеваний;
- клинико-физиологическое обоснование системы профилактических мероприятий;
- разработка и внедрение комплексной программы профилактики стоматологических заболеваний у населения республики.

Для выполнения представленных задач необходима целевая подготовка научных кадров и разработка научно-исследовательских проектов по актуальным проблемам здравоохранения региона.

#### **Организация республиканского стоматологического инновационного центра**

Для повышения качества оказываемой медицинской помощи широко внедрить использование высокотехнологичных методов диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний. Организация регионального стоматологического инновационного центра на базе республиканской стоматологической поликлиники позволит оптимально и своевременно внедрить современные методы и технологии диагностики, лечения и профилактики в практической стоматологии региона.

Направление работы инновационного центра:

- современные концепции эндоонтологии;
- основы эстетического протезирования;
- стоматологическая имплантология;
- современные основы лечения болезней пародонта;
- эстетическая реставрация твердых тканей зубов;

– пластическая эстетическая хирургия;

– основные принципы диагностики и лечения нейростоматологических патологий;

– основы восстановительного лечения патологических процессов органов, тканей полости рта и челюстно-лицевой области;

– профилактика стоматологических заболеваний.

#### **Стоматологическая информационная система**

Рациональная и оптимальная организация стоматологической помощи населению базируется на знаниях уровня заболеваемости. Информационное обеспечение организаторов здравоохранения позволит научно-обоснованному подходу к вопросам массовой профилактики стоматологических заболеваний и будет способствовать оценке эффективности программ профилактики. Необходимо расширить информационную базу по стоматологической заболеваемости населения. Мониторинг патологических процессов органов и тканей полости рта позволит рационально планировать, управлять и оценить эффективность комплексных программ профилактики, а также прогнозировать состояние стоматологического здоровья населения региона в ближайшее время.

Реализация программы резолюции будет выполнена при участии различных министерств и ведомств (Министерство здравоохранения, экономического развития, образования, Территориальный фонд обязательного медицинского страхования, Академия наук республики, Северо-Восточный федеральный университет и другие) органов местного самоуправления, неправительственных и общественных организаций. Координация реализации программы резолюции, направленной на сохранение и укрепление стоматологического здоровья населения, возлагается на межведомственную комиссию по охране здоровья населения при Правительстве Республики Саха (Якутия).



Материалы следует направлять по адресу: 677010, г. Якутск, Сергеяхское шоссе, 4, ЦОМиД НЦМ, корпус С1-01, ЯНЦ КМП, редакция «Якутского медицинского журнала».

Контактные средства связи: телефон (4112) 32-19-81; 39-55-52  
телефакс (4112) 32-19-81; e-mail: [yscredactor@mail.ru](mailto:yscredactor@mail.ru), [ymj-red@mail.ru](mailto:ymj-red@mail.ru)

Выход в свет 06.09.2017. Формат 60x84 $\frac{1}{8}$ . Печать офсетная.  
Физ.л. 16,5. Тираж 300. Заказ №

---

Отпечатано

## Открытие мемориальной доски А.А. Егоровой

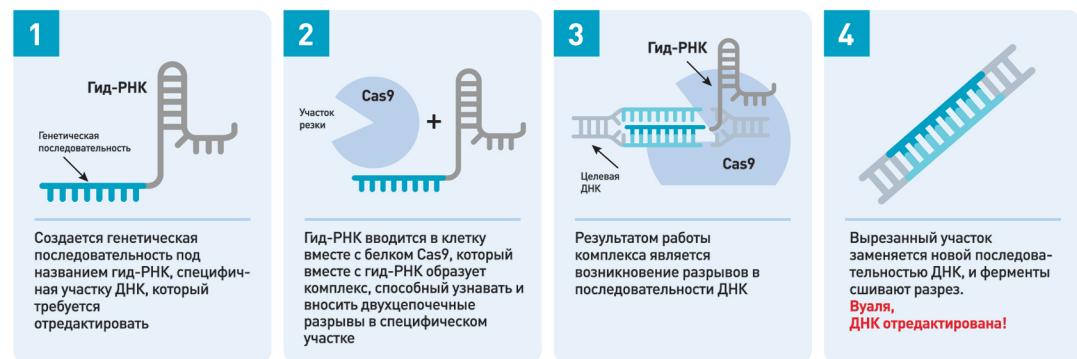


## Научно-практическая конференция стоматологов



## ГЕНОМНОЕ РЕДАКТИРОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ CRISPR-CAS9

В последние годы одной из самых обсуждаемых тем в мире молекулярной биологии стала технология CRISPR/Cas9, позволяющая добавлять, удалять и вносить изменения в геном высших организмов. Технология появилась благодаря исследованию адаптивной иммунной системы бактерий и основана на способности бактерий узнавать вирусную ДНК и ликвидировать ее. При этом в системе задействованы только два компонента: фермент Cas9 и короткие некодирующие последовательности CRISPR РНК (crРНК/tracrРНК). Результатом работы Cas9 является внесение двухцепочечного разрыва и репарация повреждения.



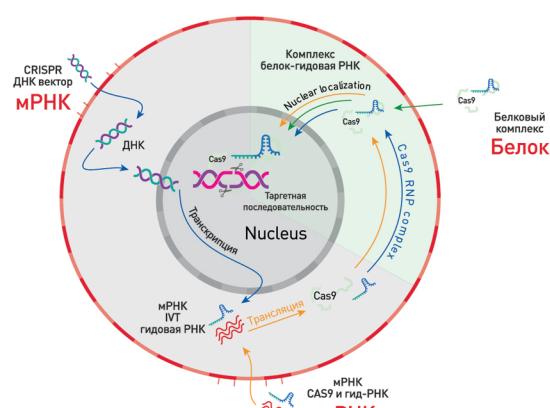
**Система GeneArt CRISPR-Cas9 от Invitrogen by Thermo Fisher Scientific –**  
это полное решение для геномного редактирования, от дизайна и синтеза гидовой РНК до детектирования и анализа эффективности редактирования:

### ШАГ 1

Дизайн гид-РНК (выбор таргетной последовательности и олигонуклеотида для синтеза гид-РНК).

### ШАГ 1

В зависимости от поставленных задач можно выбрать формат проведения трансфекции: синтез гид-РНК (CRISPR белок или CRISPR мРНК) или CRISPR плазмида.



**Thermo Fisher  
SCIENTIFIC**

8 800 700 71 21

mail@helicon.ru