

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

3(67) `2019

YAKUT MEDICAL JOURNAL



ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр
комплексных медицинских проблем»

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

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

Редакционный совет:
Афтанас Л.И., д.м.н., профессор,
акад. РАН (Новосибирск)
Боевода М.И., д.м.н., профессор,
акад. РАН (Новосибирск)
Иванов П.М., д.м.н., профессор (Якутск)
Крюбези Эрик, MD, профессор (Франция)
Максимова Н.Р., д.м.н. (Якутск)
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.

Компьютерная верстка
Санниковой М.И.

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

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

Выходит 4 раза в год

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

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00475

*Подписной индекс: 78781
Цена свободная*

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Колонка главного редактора

Editor-in-Chief column

Передовая статья

Editorial

Романова А.Н., Климова Т.М., Егорова А.Г., Кузьмина А.А.,
Малогулова И.Ш., Архипова Н.С.
Распространенность и лечение артериальной гипертензии
в коренной сельской популяции Якутии

6 Romanova A.N., Klimova T.M., Egorova A.G., Kuzmina A.A.,
Malogulova I.S., Arkhipova N.S.
Prevalence and treatment of arterial hypertension in the native rural
population of Yakutia

Оригинальные исследования

Original researches

Аммосова Е.П., Климова Т.М., Сивцева Т.М., Федоров А.И.,
Балтахинова М.Е., Захарова Р.Н.
Полиморфизм RS 320 гена LPL и метаболический синдром у
коренных жителей Якутии

9 Ammosova E.P., Klimova T.M., Sivtseva T.M., Fedorov A.I.,
Baltakhinova M.E., Zakharova R.N.
Lipoprotein lipase gene polymorphism rs320 and metabolic syndrome in
native people of Yakutia

Дьяконова А.Т., Куртанов Х.А., Павлова Н.И., Соловьева Н.А.,
Филиппова Н.П., Александрова Т.Н.
Определение HLA-аллелей с использованием
однонуклеотидного полиморфизма rs3104413 гена HLA-DQA1
среди больных СД 1 типа РС(Я)

13 Dyakonova A.T., Kurtanov Kh.A., Pavlova N.I., Solovyova N.A.,
Filippova N.P., Aleksandrova T.N.
Determination of HLA alleles using single nucleotide polymorphism of
rs3104413 HLA-DQA1 gene among patients with type 1 diabetes of the
RS (Ya)

Софронова С.И., Романова А.Н., Кириллина М.П.
Связь полиморфизма M235T гена AGT с артериальной
гипертензией и ее факторами риска у коренных жителей
арктической территории Якутии

16 Sofronova S.I., Romanova A.N., Kirillina M.P.
Correlation of the M235T polymorphism of the AGT gene with arterial
hypertension and its risk factors in the indigenous people of the arctic
territory of Yakutia

Кит О.И., Базаев А.Л., Златник Е.Ю., Новикова И.А.,
Ульянова Е.П., Шульгина О.Г., Сагакянц А.Б., Колесников Е.Н.,
Трифанов В.С., Мезенцев С.С., Снежко А.В., Кациева Т.Б.
Экспрессия некоторых молекулярно-биологических маркеров
при различных сроках прогрессирования после радикального
хирургического лечения рака пищевода

20 Kit O.I., Bazaev A.L., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Ulianova E.P.,
Shulgina O.G., Sagakyants A.B., Kolesnikov E.N., Trifanov V.S.,
Mezentsev S.S., Snezhko A.V., Katsieva T.B.
Expression of some molecular and biological markers in different periods
of progression after radical surgical treatment
of esophageal cancer

Попович А.А., Трифонова Е.А., Боcharова А.В., Вагайцева К.В.,
Максимова Н.Р., Степанов В.А.

23 Popovich A.A., Trifonova E.A., Bocharova A.V., Vagaitseva K.V.,
Maksimova N.R., Stepanov V.A.
Genetic diversity in Yakut population by loci associated with body mass
index and obesity

Генетическое разнообразие в якутской популяции по локусам,
ассоциированным с индексом массы тела и ожирением
Ким Л.Б., Осипова Л.П., Розуменко А.А., Путятина А.Н.,
Русских Г.С., Козарук Т.В., Воронина Н.П.

27 Kim L.B., Osipova L.P., Rozumenko A.A., Putyatina A.N.,
Russkikh G.S., Kozaruk T.V., Voronina N.P.

Особенности липидного спектра и взаимосвязь отдельных
классов липидов с уровнем половых гормонов
у мужчин на Азиатском Севере

27 Russkikh G.S., Kozaruk T.V., Voronina N.P.
Lipid spectrum features and relationship between specific classes of
lipids and sex hormone levels
in Asian North men

Нелунова Т.И., Бурцева Т.Е., Постоев В.А., Часнык В.Г.,
Слободчикова М.П.

32 Nelunova T.I., Burtseva T.E., Postoev V.A., Chasnyk V.G.,
Slobodchikova M.P.
Patent ductus arteriosus association with the congenital heart disease
in the newborns
of the RS (Ya)

Ассоциация функционирующего артериального протока
с врожденными пороками сердца
у новорожденных в РС(Я)

Методы диагностики и лечения

Diagnostic and treatment methods

Аникин С.В., Яновое В.В., Ходус С.В.
Стратификация риска венозных тромбозомболических
осложнений в онкокопроктологии

34 Anikin S.V., Yanovoy V.V., Khodus S.V.
The risk stratification of the venous thromboembolic complications
in oncocoloproctology

Александрова Т.Н., Мулина И.И., Ядрихинская В.Н.,
Соловьева И.Е., Терехова Л.Д., Павлова Н.И., Куртанов Х.А.
Клинико-эпидемиологические особенности хронических
миелолипролиферативных заболеваний в РС(Я)

37 Aleksandrova T.N., Mulina I.I., Yadrinskaya V.N., Solovieva I.E.,
Terekhova L.D., Pavlova N.I., Kurtanov Kh.A.
Clinical and epidemiological aspects of chronic myeloproliferative
diseases in the RS (Ya)

Кириллина М.П., Кононова И.В., Софронова С.И.,
Иванова А.К., Лушников Е.Л.

40 Kirillina M.P., Kononova I.V., Sofronova S.I.,
Ivanova A.K., Lushnikova E.L.

Встречаемость диспластических изменений шейки матки у
женщин разных возрастных групп

40 Kirillina M.P., Kononova I.V., Sofronova S.I.,
Ivanova A.K., Lushnikova E.L.
The incidence of dysplastic changes in cervix uteri among women of
different age groups

Семёнова Е.И., Олесова Л.Д., Ефремова А.В., Охлопкова
Е.Д., Константинова Л.И., Яковлева А.И., Романова А.Н.,
Софронова С.И., Егорова А.Г.

43 Semyonova E.I., Olesova L.D., Yefremova A.V., Okhlopko E.D.,
Konstantinova L.I., Yakovleva A.I., Romanova A.N.,
Sofronova S.I., Egorova A.G.

Структурная точка артериального давления с позиции пропорции золотого сечения

Охлопкова Е.Д., Константинова Л.И., Олесова Л.Д., Семенова Е.И., Яковлева А.И., Миронова Г.Е.

Исследование уровня лактата в сыворотке крови спортсменов-единоборцев, тренирующихся в условиях Крайнего Севера

Кононова С.К., Барашков Н.А., Пшенникова В.Г., Сидорова О.Г., Давыдова Т.К., Софронова С.И., Романова А.Н., Хуснутдинова Э.К., Федорова С.А.

ДНК-диагностика в клинической практике применительно к трансляционной медицине

The structured spot of blood pressure from the perspective of the golden ratio proportion

48 Okhlopko E.D., Konstantinova L.I., Olesova L.D., Semenova E.I., Yakovleva A.I., Mironova G.E.

Study of the lactate level in the blood serum of athletes training in the conditions of the Far North

50 Kononova S.K., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Sidorova O.G., Davydova T.K., Sofronova S.I., Romanova A.N., Khusnutdinova E.K., Fedorova S.A.

DNA diagnostics in clinical practice applied to translational medicine

Здоровый образ жизни. Профилактика

Healthy lifestyle. Prevention

Старостина Л.Д.

Сравнительный анализ здоровьесберегающего поведения учащихся общеобразовательных школ и студентов вузов г. Якутска

Латышевская Н.И., Михальченко В.Ф., Яцышена Т.Л., Давыденко Л.А., Шестопалова Е.Л.

Региональные особенности прорезывания постоянных зубов школьников

Иванова О.Н.

Рецидивирующий стоматит у детей

55 Starostina L.D.

Comparative analysis of health-saving behaviour of students of comprehensive schools and university in Yakutsk

58 Latyshevskaya N.I., Mikhalychenko V.F., Yatsyshena T.L., Davydenko L.A., Shestopalova E.L.

Regional characteristics of permanent teeth eruption in Volgograd schoolchildren

61 Ivanova O.N.

Recurrent stomatitis in children

Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

Hygiene, sanitation, epidemiology and medical ecology

Павлов Н.Г., Алексеева Г.И., Винокурова М.К., Ермолаева Е.И., Черных М.В.

Комплексный индикативный анализ эффективности и качества выявления кислотоустойчивых микобактерий в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи РС(Я)

63 Pavlov N.G., Alekseeva G.I., Vinokurova M.K., Ermolaeva E.I., Chernykh M.V.

Comprehensive indicative analysis of the performance and quality of acid-fast bacteria detection by primary care facilities in the RS (Ya)

Актуальная тема

Actual topic

Климова Т.М., Егорова А.Г., Захарова Р.Н., Аммосова Е.П., Балтахинова М.Е., Федоров А.И., Романова А.Н.

Метаболический синдром среди коренной женской популяции Якутии

Никитина М.А., Жукова Н.Г., Брагина Е.Ю., Алифинова В.М., Жукова И.А., Гомбоева Д.Е., Бразовская Н.Г., Ижболдина О.П., Жалсанова И.Ж.

Гетерогенность немоторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона в Томской области

Епанов В.В., Борисова А.П., Епанова А.А., Пальшин Г.А.

Возрастная динамика минеральной плотности костной ткани у взрослого населения г. Якутска

Гармаева Д.К., Алексеев А.А., Захарова И.С., Попова Т.И., Арсакова В.А.

Анализ факторов риска желчнокаменной болезни на примере пациентов после холецистэктомии в хирургическом отделении РБ№1-НЦМ (г. Якутск)

Алексеева З.Н., Архипова Н.С., Татарина О.В., Слепцов С.С., Ефремова С.Д.

Гендерные особенности проявлений старческой астении, эмоционального состояния и качества жизни долгожителей г. Якутска

66 Klimova T.M., Egorova A.G., Zakharova R.N., Ammosova E.P., Baltakhinova M.E., Fedorov A.I., Romanova A.N.

Metabolic syndrome among Yakutia's indigenous female population

70 Nikitina M.A., Zhukova N.G., Bragina E.Yu., Alifirova V.M., Zhukova I.A., Gomboeva D.E., Brazovskaya N.G., Izboldina O.P., Zhalsanova I.Zh.

The heterogeneity of non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease in Tomsk region

75 Epanov V.V., Borisova A.P., Epanova A.A., Palshin G.A.

Age-related dynamics of bone mineral density in the adult population of Yakutsk

78 Garmaeva D.K., Alexeev A.A., Zakharova I.S., Popova T.I., Arsakova V.A.

Analysis of gallstone disease risk factors using samples from patients after cholecystectomy at Republic hospital №1 -NCM surgical ward (Yakutsk)

81 Alekseeva Z.N., Arkhipova N.S., Tatarina O.V., Sleptsov S.S., Efremova S.D.

The gender features of manifestations of frailty, emotional condition and life quality of long-livers in Yakutsk



Арктическая медицина

Arctic medicine

- Воронцова Е.В., Воронцов А.Л. 85 Vorontsova E.V., Vorontsov A.L.
Состояние окружающей среды и здоровье человека в
Арктической зоне: медицинский и социально-правовой аспект
Новицкая В.П., Прахин Е.И. 91 Novitskaya V.P., Prakhin E.I.
Влияние дополнительной витаминизации рационов
школьников Заполярья на вариабельность
морфофункциональных параметров иммунной системы
Коломейчук С.Н., Морозов А.В., Петрашова Д.А., 94 Kolomeichuk S.N., Morozov A.V., Petrashova D.A.,
Пожарская В.В., Стафеева Е.Б., Виноградова И.А.,
Бочкарев М.В., Тарасов Б.А. 94 Pozharskaya V.V., Stafeyeva E.B., Vinogradova I.A.,
Bochkarev M.V., Tarasov B.A.
Дневная сонливость и параметры сна детей
Европейского Севера РФ
Daytime sleepiness and sleep parameters in children living in the
European North of Russia

Научные обзоры и лекции

Scientific reviews and lectures

- Бойко Е.Р., Канева А.М. 96 Boyko E.R., Kaneva A.M.
Индексы липидного обмена в ранней диагностике сердечно-
сосудистой патологии у человека на Севере
Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В. 101 Moskalenko O.L., Smirnova O.V., Kasparov E.V.
Ожирение в различных этнических популяциях
Чамсутдинов Н.У., Гусейнов А.А., Абдулманапова Д.Н. 104 Chamsutdinov N.U., Huseynov A.A., Abdulmanapova D.N.
Эндокринные механизмы контроля бронхов у пациентов с
бронхиальной астмой
Endocrine mechanisms of bronchial control in patients with bronchial
asthma

Точка зрения

Point of view

- Щеглов Б.О., Галкина И.В., Щеглова С.Н., Щелканов М.Ю. 109 Shcheglov B.O., Galkina I.V., Shcheglova S.N., Shchelkanov M.Yu.
Эффективность внедрения лаборатории 3D-моделирования в
лечебно-диагностических учреждениях
Кудрина П.И., Софронова С.И., Татарина О.В. 112 Kudrina P.I., Sofronova S.I., Tatarinova O.V.
Этнические и возрастные особенности неврологической
симптоматики и функционального состояния почек у лиц
пожилого и старческого возраста Якутии
И.П. Гурьев 115 Gouriev I.P.
Распространение носителей «индоевропейских» гаплотипов
системы HLA по территории Евразии
Distribution of carriers of "Indo-European" haplotypes of HLA system on
the territory of Eurasia

Случай из практики

Clinical case

- Шевченко А.А., Кашкаров Е.А., Жила Н.Г., Кошевой А.В. 119 Shevchenko A.A., Kashkarov E.A., Zhila N.G., Koshevoy A.V.
Клинический случай успешного применения реостеосинтеза
грудины при хроническом послеоперационном
стерномедиастините
Clinical case of successful application of reosteosynthesis
sternum in chronic postoperative
sternomediastinitis

Обмен опытом

Experience exchange

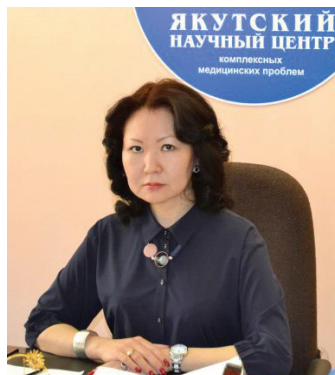
- Иванов В.А., Большев К.Н., Алексеев Р.З., Андреев А.С. 121 Ivanov V.A., Bolshev K.N., Alekseev R.Z., Andreev A.S.
Определение теплотехнических характеристик материала
теплоизолирующей оболочки
для лечения холодовых травм конечностей
Салеев Р.А., Абдрашитова А.Б. 123 Saleev R.A., Abdrashitova A.B.
Сравнительный анализ заболеваний челюстно-
лицевой области, повлекших наступление случаев
временной нетрудоспособности в стоматологических
медицинских организациях
Саввина М.С., Евсеева С.А., Нелунова Т.И., Бурцева Т.Е., 126 Savvina M.S., Evseeva S.A., Nelunova T.I., Burtseva T.E.,
Слободчикова М.П. 126 Slobodchikova M.P.
Факторы риска, влияющие на персистирование
функционирующего артериального протока
у новорожденных детей с ВПС в РС(Я)
Risk factors influencing the persistence
of patent ductus arteriosus in neonates
with CHD in the RS (Ya)

Из хроники событий

Chronicle of events



КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА



Уважаемые коллеги!

Наступил сентябрь. Осенняя пора. Работа редакционной коллегии «Якутского медицинского журнала» есть непрерывный цикл. Независимо от того, отпускной ли период, длительные праздничные, каникулярные ли дни, журнал должен выйти в свет ежеквартально по утвержденному графику. Конечно, сотрудники редакции отдыхают, уходят в отпуск, но это не нарушает работу заведенного механизма, итогом

которой является очередной номер. Вот выходит уже третий номер «Якутского медицинского журнала».

В 2018-2019 гг. портфель поступающих на публикацию в «Якутском медицинском журнале» материалов достаточно полный. География авторов широкая. Тематика разнообразная. Среди авторов есть аспиранты, соискатели ученых степеней, материалы которых принимаются к публикации в первую очередь.

«Якутский медицинский журнал» является многопрофильным изданием. Редакционная коллегия придерживается редакционной политики, выработанной в соответствии с Уставом издания. Одним из основных положений редакционной политики журнала является принцип строгого соблюдения в каждом номере своего научного профиля. Это молекулярная генетика и биохимия, кардиология, педиатрия, онкология, неврология. Материалы по этим тематикам пользуются в публикации приоритетом.

«Якутский медицинский журнал» был учрежден для более полного ос-

вещения широкого круга проблем здоровья, профилактики, выявления и лечения широко распространенных болезней населения Республики Саха (Якутия). Кроме того, в его задачи непременно входят пропаганда достижений медицинской науки и медицинского образования не только республики, но и Российской Федерации и всего мирового сообщества. Поэтому «Якутский медицинский журнал» не ограничивается публикацией материалов лишь по своему научному профилю. До сих пор в журнале было достаточно место для публикации широкого круга научных проблем, оно есть и сегодня, будет и впредь.

Желаю вам, нашим авторам, здоровья, успехов в научно-исследовательской деятельности, интересных публикаций! А нашим пользователям выражаем благодарность, что вы есть, мы рады, что вам интересны публикации в нашем журнале!

До встречи в последующих номерах нашего с Вами «Якутского медицинского журнала»!

Главный редактор Анна Романова



ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

А.Н. Романова, Т.М. Климова, А.Г. Егорова, А.А. Кузьмина,
И.Ш. Малогулова, Н.С. Архипова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В КОРЕННОЙ СЕЛЬСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.01

УДК 616.12-008.331.1; 616-08-0

Изучены распространенность и особенности лечения артериальной гипертензии (АГ) в коренной сельской популяции Республики Саха (Якутия). Выявлена высокая распространенность АГ среди обследованной популяции. Антигипертензивные препараты принимала половина из обследованных лиц с АГ. Наиболее часто используемыми препаратами были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, артериальная гипертензия, распространенность, антигипертензивные препараты, эффективность лечения, Якутия.

The prevalence and treatment features of arterial hypertension (AH) in the indigenous rural population of the Sakha (Yakutia) Republic were studied. A high prevalence of arterial hypertension among the examined population was revealed. Half of the examined individuals with hypertension took antihypertensive drugs. The most commonly used drugs were angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers.

Keywords: hypertonic disease, arterial hypertension, prevalence, antihypertensive drugs, treatment effectiveness, Yakutia.

Введение. Артериальная гипертензия является основным фактором риска развития ишемической болезни сердца, хронической почечной недостаточности, мозгового инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. По данным ВОЗ, в 2015 г. 22% населения мира в возрасте 18 лет и старше имели повышенный уровень артериального давления [8]. Если в странах с высоким доходом в настоящее время наблюдается снижение показателей распространенности АГ, то в странах с низким и средним доходом продолжает увеличиваться число лиц с АГ. Это обусловлено не только старением населения, но и наличием таких факторов риска, как избыточная масса тела или ожирение, снижение физической активности, стресс, ухудшение экологии и др.

В Российской Федерации, по данным многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ среди населения 25–64 лет составила 44%. Исследование показало вариабельность показателя распространенности в зависимости от региона-участника (от 37,8 до 56,1%) [1].

Республика Саха (Якутия) – крупнейший субъект РФ, характеризующийся неблагоприятными климатическими условиями для проживания и трудовой деятельности людей. За период с 2004 по 2018 г. распространенность заболеваний, связанных с повышенным кровяным давлением, увеличилась среди взрослого населения республики с 65,0 до 108,4 на 1000 населения [2, 6]. При этом данные официальной статистики, вероятно, не отражают в полной мере всей реальной ситуации. Дополнительные исследования могут помочь внести коррективы в реализуемые профилактические программы в регионе.

Целью исследования явилось изучение распространенности и особенностей лечения АГ в коренной сельской популяции Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. Скрининговое обследование было проведено в 2017–2018 гг. среди населения 3 районов Республики Саха (Якутия) (Оймяконский, Горный и Таттинский) – представителей коренных этносов (якуты, эвены, эвенки) в возрасте 20 лет и старше. Исследование проводилось при условии добровольного информированного согласия участников. Программа обследования включала: опрос по специальной анкете, антропометрическое обследование по стандартной методике, трехкратное измерение артериального давления (АД), забор венозной крови натощак. Содержание глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) было определено

на экспресс-анализаторе Cardiochek PA (USA). Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда при уровне триглицеридов в крови менее 4,5 ммоль/л. Артериальную гипертензию (АГ) устанавливали по критериям ESH/ESC, 2013 [9]. В группу с АГ включали также лиц, принимавших антигипертензивные препараты (АГП) в период обследования или прекративших их прием менее чем за 2 недели до обследования, вне зависимости от измеренного уровня АД. Эффективным лечением АГ считали достижение целевых значений АД на фоне антигипертензивной терапии [9].

Статистический анализ данных был проведен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. При сравнении групп в зависимости от типа данных использовали критерии Краскела-Уоллиса, Пирсона χ^2 . Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%. Описательные статистики количественных данных представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 – Q_3). Показатели распространенности АГ представлены с 95%-ным доверительным интервалом (95%ДИ).

Результаты и обсуждение. В ходе эпидемиологического исследования в 3 районах Якутии было обследовано 813 мужчин и женщин в возрасте 20 лет и старше. Мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, средний возраст обследованных мужчин составил 49,3 (15,9) года, женщин – 50,9 (15,3) года ($p=0,138$).

Анализ основных антропометрических и метаболических показателей

ЯНЦ КМП: **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ranik@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4817-5315, **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., с.н.с., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, biomediykt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608, **ЕГОРОВА Айтилина Григорьевна** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела; Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **КУЗЬМИНА Ариана Афанасьевна** – к.фарм.н., зав. кафедрой, **МАЛОГУЛОВА Ирина Шамильевна** – к.б.н., доцент.

выборки продемонстрировал, что в целом коренная сельская популяция характеризуется повышенными массой тела, окружностью талии, достаточно благоприятным липидным профилем (табл. 1). При этом уже с возраста 44

АГ в 8 регионах у мужчин были выше, чем у женщин. В Тюменской области, которая тоже относится к северным территориям, также не установлено существенных различий между женщинами и мужчинами в частоте АГ [1].

ведение в будущем исследования с одновременной оценкой назначений врача и самоотчета пациентов могло бы помочь устранить эти недостатки и объективно оценить приверженность пациентов к лечению, а также тактику

Таблица 1

Основные характеристики обследованной коренной популяции Республики Саха (Якутия) 20 лет и старше

Показатель	20-43 лет n=237	44-59 лет n=310	60-74 лет n=177	75 лет и старше n=53	p
Мужчины n=287					
САД, мм рт.ст.	120,0 (111,8-133,3)	130,0 (116,3-143,0)	141,0 (130,0-160,0)	130,0 (120,0-152,5)	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (70,3-84,3)	80,0 (73,3-90,0)	90,0 (80,0-100,0)	90,0 (80,0-92,5)	<0,001
Рост, см	168,0 (164,1-172,0)	167,0 (163,0-172,0)	162,0 (158,0-165,8)	160,0 (157,0-166,8)	<0,001
Масса тела, кг	69,0 (62,0-79,8)	74,0 (64,0-81,0)	66,0 (62,0-76,0)	64,5 (55,8-73,8)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	24,1 (21,9-27,3)	26,8 (23,7-29,3)	25,3 (23,1-29,2)	25,1 (22,1-26,7)	0,007
Окружность талии, см	81,5 (76,3-94,0)	92,0 (84,0-99,8)	92,0 (84,0-97,5)	92,0 (88,0-97,0)	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	0,9 (0,6-1,2)	1,1 (0,8-1,8)	0,9 (0,6-1,3)	0,8 (0,6-1,4)	0,048
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 (4,1-5,8)	5,4 (4,3-6,2)	5,0 (4,2-5,7)	4,7 (3,7-5,6)	0,103
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,2-1,7)	1,4 (1,2-1,6)	1,5 (1,2-1,6)	1,1 (0,9-1,5)	0,032
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5 (1,9-3,1)	2,9 (2,2-3,4)	2,8 (2,2-3,7)	2,8 (2,2-3,7)	0,038
Индекс атерогенности, у.е.	2,4 (1,8-3,3)	2,8 (2,1-3,5)	2,4 (1,9-3,1)	2,7 (2,1-3,9)	0,106
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,5-5,3)	5,1 (4,6-5,6)	4,9 (4,3-5,5)	4,7 (3,9-5,0)	0,006
Женщины n=526					
САД, мм рт.ст.	120,0 (110,0-130,0)	134,0 (120,0-150,0)	140,0 (120,0-165,4)	150,0 (138,5-176,7)	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	78,5 (70,0-84,2)	85,0 (80,0-94,0)	89,5 (80,0-100,0)	90,0 (80,0-100,0)	<0,001
Рост, см	158,0 (152,9-162,0)	154,0 (150,0-158,0)	150,0 (147,5-154,0)	146,0 (141,5-150,0)	<0,001
Масса тела, кг	61,9 (54,0-72,0)	67,0 (58,2-76,0)	63,0 (55,0-74,0)	58,0 (49,0-69,5)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	24,9 (22,4-28,4)	27,9 (24,9-31,6)	27,9 (24,3-32,3)	27,6 (23,4-32,0)	<0,001
Окружность талии, см	82,0 (74,0-93,8)	91,0 (83,0-100,0)	94,0 (83,5-103,0)	93,0 (84,3-101,0)	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	0,8 (0,6-1,1)	1,1 (0,8-1,5)	1,0 (0,7-1,4)	0,9 (0,7-1,1)	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	4,6 (3,9-5,3)	5,7 (4,9-6,4)	5,4 (4,7-6,2)	5,4 (4,6-5,9)	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,3-1,8)	1,5 (1,4-1,7)	1,4 (1,3-1,7)	1,5 (1,2-1,7)	0,253
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2 (1,8-2,8)	3,1 (2,5-3,8)	3,1 (2,6-3,8)	3,3 (2,5-4,0)	<0,001
Индекс атерогенности, у.е.	2,2 (1,5-2,7)	2,8 (2,2-3,5)	2,7 (2,0-3,5)	2,6 (2,1-3,1)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,6 (4,3-5,1)	4,9 (4,5-5,6)	4,6 (4,2-5,4)	4,5 (4,1-4,9)	<0,001

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; p – достигнутый уровень статистической значимости различий, при сравнении возрастных групп по полу (критерий Краскела-Уоллиса).

лет верхний квартиль распределения систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) находится в диапазоне, соответствующем критерию АГ. Эти особенности отмечались в ранее проведенных исследованиях [3, 5, 7].

Распространенность АГ среди обследованной популяции составила 45,9% (95% ДИ: 42,5-49,3). Среди мужского населения показатели составили соответственно 45,3% (95% ДИ: 39,5-51,2), среди женского – 46,2% (95% ДИ: 41,9-51,5). С увеличением возраста обследованных частота АГ существенно увеличивалась (табл. 2). Не установлено статистически значимых различий в распространенности АГ среди мужчин и женщин, как в целом, так и в каждой возрастной группе по отдельности. Эти данные близки к результатам исследования ЭССЕ-РФ в 9 регионах с участием 15300 чел., где распространенность АГ составила в среднем 44%. Показатели распространенности

Таблица 2

Распространенность АГ среди коренной популяции Якутии, n (%)

Возраст, лет	Мужчины n=287	Женщины n=526	Оба пола n=813	p
20-43	29 (26,6)	35 (21,3)	64 (23,4)	0,315
44-59	38 (41,80)	115 (52,5)	153 (49,4)	0,085
60-74	51 (71,80)	63 (59,4)	114 (64,4)	0,091
75 и старше	12 (75,0)	30 (81,1)	42 (79,2)	0,616
Все	130 (45,3)	243 (46,2)	373 (45,9)	0,805

Примечание. p – достигнутый уровень статистической значимости различий, при сравнении групп по полу (критерий Пирсона χ^2).

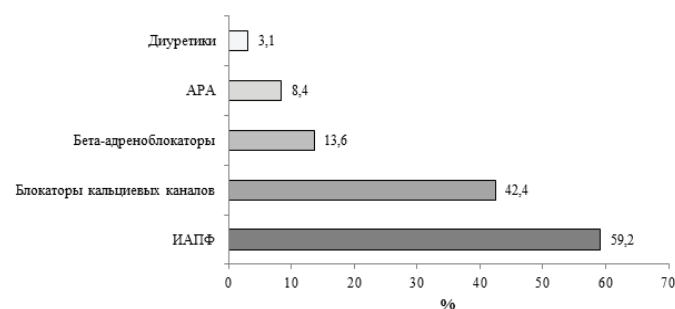
Оценка антигипертензивной терапии проводилась по самоотчетам пациентов, что делает возможным наличие систематической ошибки, связанной с «ошибкой памяти». Некоторые пациенты могли указать не все лекарственные препараты, которые принимали в связи с повышенным артериальным давлением. В то же время это ближе к реальной практике приема препаратов самими пациентами. Про-

лечения, используемую медицинским персоналом.

По данным опроса, принимали АГП 191 чел. из 373 лиц с диагнозом АГ по скринингу (51,2%). Среди женщин доля лиц, принимавших препараты, была статистически значимо выше, чем у мужчин (57,6 и 39,2% соответственно, $p < 0,001$). Согласно результатам исследования ЭССЕ-РФ, в среднем по России принимали АГП 60,9% женщин

и 39,5% мужчин с АГ [1]. Таким образом, отношение пациентов к лечению АГ в России имеет общие черты, вне зависимости от региона.

Наиболее часто используемыми препаратами были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), которые применялись в качестве монотерапии или входили в состав комбинированной терапии в 59 % случаев лечения. В 42% случаев использовались блокаторы кальциевых каналов (БКК), в 13,6 – β-адреноблокаторы (β-АБ), 8,4% принимали антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII), 3,1% – диуретики (рисунок). По данным исследования



Частота использования разных групп антигипертензивных средств. Примечание. В рисунке и табл.3 ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БКК – блокаторы кальциевых каналов; β-АБ – бета-адреноблокаторы; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

ЭССЕ-РФ, ИАПФ также были наиболее часто используемыми препаратами на других территориях РФ [1, 4]. Но в Якутии, в отличие от изученных регионов, вторыми по применению являются БКК. Доля лиц, получающих БКК, составила в российском исследовании 18,8% против 42% в Якутии. Существенно ниже была и доля β-АБ, диуретиков и АРАII. Выявленные особенности требуют дополнительных исследований, так как высокая частота назначения БКК может быть обусловлена их высокой эффективностью в данной этнической группе.

Принимающие АГП 144 (75,4%) респондента указали на использование 1 препарата (табл. 3). В 52,8% случаев это были ИАПФ, в 31,9 – антагонисты кальция, в 9% – β-АБ. Из 47 пациентов, принимавших 2 и более препаратов, 22 (46,8%) указали на прием ИАПФ в сочетании с БКК. Второй по частоте (14,9%) была комбинация ИАПФ с β-АБ. 6 респондентов отметили прием 3 препаратов, из них в 4 случаях было сочетание ИАПФ+БКК+АРАII.

При измерении у 59 из 191 (30,9%) респондента принимающего АГП, уровень артериального давления со-

ответствовал «целевому». У женщин доля лиц с нормальным уровнем АД на фоне приема препаратов была несколько выше, но различия не достигали уровня статистически значимых (32,1 и 27,5% соответственно, $p=0,535$). По результатам исследования ЭССЕ-РФ эффективность лечения составила 53,5% среди женщин и 41,4% среди мужчин, что значительно превышает полученные нами данные [1].

Таким образом, результаты исследования показали высокую частоту АГ среди коренной популяции Якутии (45,9%). АГП принимали 57,6% женщин и 39,2% мужчин с АГ по критериям исследования. При этом целевой уровень АД был достигнут только у 30,9% пациентов. Наряду с улучшением диагностики АГ, поиска и устранения факторов риска необходимы мероприятия по повышению приверженности пациентов к лечению и контролю уровня АД, а также фармакогенетические исследования эффективности антигипертензивных препаратов в данной этнической группе.

Работа выполнена в рамках НИР «Вклад метаболического синдрома в развитие атеросклероза коронарных артерий у жителей Якутии» (рег. №01-20-128-08-00).

Литература

1. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль: по материалам исследования ЭССЕ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т. 13, № 4. - С. 4–14.
2. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD / S. A. Boytsov, Yu. A. Balanova, S. A. Shalnova [et al.]. // Cardiovascular Therapy and Prevention. - 2014. - V. 13, № 4. - P. 4–14.
3. Заболеваемость взрослого населения Республики Саха (Якутия): статистич. мат-лы / ГУ ЯРМИАЦ МЗ РС (Я). – Якутск, 2003-2017 гг. The morbidity of the adult population of Republic of Sakha (Yakutia): statistical materials. – Yakutsk, 2003-2017.
4. Использование фиксированных комбинаций при проведении медикаментозной терапии артериальной гипертонии в северных субъектах Дальневосточного федерального округа // М.С. Соболева, К.В. Жмеренецкий, Н.В. Воронина, [и др.] // Якутский медицинский журнал - 2018. - № 4. - С. 92–96.
5. Usage of the fixed-doses combinations for drug therapy of arterial hypertension in northern regions of the Far Eastern Federal district / M.S. Soboleva, K.V. Zhmerenetsky, N.V. Voronina [et al.] // YMJ. - 2018. - № 4. - P. 92–96.
6. Климова Т.М. Критерии ожирения для идентификации метаболических факторов риска у коренного сельского населения Якутии / Т.М. Климова, В.И. Федорова, М.Е.

Таблица 3

Спектр используемых групп антигипертензивных препаратов

Группа препаратов	Прием препаратов n=191 (100%)		Монотерапия n= 144 (75,4%)		Комбинированная терапия n=47 (24,6%)	
	n	%	n	%	n	%
ИАПФ	76	39,8	76	52,8		
БКК	46	24,1	46	31,9		
β-АБ	13	6,8	13	9,0		
АРА	5	2,6	5	3,5		
Альфа-адреномиметики	2	1,0	2	1,4		
Диуретики	2	1,0	2	1,4		
ИАПФ+БКК	22	11,5			22	46,8
ИАПФ+ β-АБ	7	3,7			7	14,9
БКК+ β-АБ	4	2,1			4	8,5
ИАПФ+АК+АРА	4	2,1			4	8,5
БКК+АРА	3	1,6			3	6,4
ИАПФ+АРА	2	1,0			2	4,3
БКК+Диуретики	1	0,5			1	2,1
АРА +Диуретики	1	0,5			1	2,1
β-АБ +АРА	1	0,5			1	2,1
ИАПФ+БКК+Диуретики	1	0,5			1	2,1
ИАПФ+ β-АБ +Диуретики	1	0,5			1	2,1

Балтахинова // Сибирский медицинский журнал. - 2012. - № 8. - С. 110–113.

Klimova T.M. Obesity criteria for identifying metabolic risk factors among indigenous rural population of Yakutia / T.M. Klimova, V.I. Fedorova, M.E. Baltakhinova / Siberian medical journal. - 2012. - № 8. - P. 110–113.

5. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году: статистический материал. Ч. IV. - М., 2018. Ссылка активна на 15.05.2019.

The morbidity of the adult population of Russia in 2017: statistical materials. Part IV. - M., 2018. Accessed 15.05.2019. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-god>

6. Содержание холестерина и риск атеросклероза у сельского коренного населения Республики Саха (Якутия) / Т.М. Климова, В. И. Федорова, М. Е. Балтахинова [и др.] // Экология человека. - 2014. - № 4. - С. 22–27.

Cholesterol and risk of atherosclerosis in rural indigenous population of Republic of Sakha (Yakutia) / T. M. Klimova, V. I. Fedorova, M. E. Baltakhinova [et al.] // Human ecology. - 2014. - №4. - P. 22–27.

7. Софронова С.И. Артериальная гипертония и метаболический синдром у коренных малочисленных народов Севера в Якутии / С.И.

Софронова // Там же. - 2018. - № 1. - С. 14–16.

Sofronova S.I. Arterial hypertension and metabolic syndrome in small indigenous people of the North of Yakutia / S.I. Sofronova // YMJ. - 2018. - № 1. - P. 14–16.

8. WHO. Noncommunicable Diseases Country Profiles. 2018. - 223 p. Accessed 25.05.2019. <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>

9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. - 2013. - Vol. 31, № 7. - P. 1281–1357.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

ПОЛИМОРФИЗМ RS 320 ГЕНА *LPL* И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.02

УДК 616-01/09; 575.857

Целью исследования было изучение связи аллельных вариантов и генотипов полиморфизма rs 320 гена *LPL* с метаболическим синдромом и его компонентами у взрослого населения якутской национальности. В изученной группе не удалось установить прямой связи между аллельными вариантами, генотипами гена *LPL* rs320 с метаболическим синдромом и его компонентами. Но следует отметить, что уровень триглицеридов в крови был несколько выше у лиц с генотипом ТТ. Полученные данные, вероятно, связаны с ограниченным количеством выборки. Можно предположить, что в данной популяции аллель Т связан с низкой активностью фермента и играет ключевую роль в развитии заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, факторы риска, генетика, полиморфизм rs320 гена *LPL*, коренное население, Якутия, Север.

The research objective was investigation the correlation of allelic variants and genotypes of the rs 320 polymorphism of the *LPL* gene with the metabolic syndrome and its components in adult population of the Yakut ethnic group. In the studied group it was not possible to establish a direct correlation between the allelic variants, the genotypes of the *LPL* rs320 gene with the metabolic syndrome and its components. However, it is important to note that individuals with the TT genotype had somewhat higher level of triglycerides in the blood. It may be associated with a small sample size. We assume that the T allele is associated with low enzyme activity in this population, and plays a key role in the development of diseases associated with metabolic disorders.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, multiple metabolic risk factors, population, genetics, rs320 polymorphism of the *LPL* gene, dyslipidemia, indigenous population, Yakutia, North.

Введение. Одним из вариантов гена *LPL*, кодирующего фермент липопротеинлипазу, является замена тимины (Т) на гуанин (G) в положении 495 интрона 8. Так называемый Hind III (rs320) полиморфизм изменяет сайт узнавания рестриктазой Hind III и влияет на активность фермента. В недавних исследованиях было показано, что полиморфизм rs 320 гена *LPL*

оказывает значимое влияние на структуру РНК-предшественника [9]. Частота носительства аллеля G в разных популяциях варьирует от 24 до 38%, наиболее высокая частота отмечается у населения Саудовской Аравии (37,6%) [3, 5]. В литературе сведения о роли Hind III (rs320) полиморфизма в развитии заболеваний, связанных с нарушением липидного обмена, крайне противоречивы. В некоторых исследованиях наличие минорного аллеля было ассоциировано с более низким риском развития болезней, связанных с нарушением липидного обмена [4, 10, 12, 16], в других исследованиях наличие данного полиморфизма оказывало противоположный эффект и являлось фактором риска развития метаболических нарушений и связанных с ними заболеваний [7, 13]. В исследовании, проведенном ра-

нее среди якутской популяции, была выявлена значимая ассоциация *LPL* (rs320) с сахарным диабетом 2-го типа [1–3]. Однако на настоящий момент механизм влияния полиморфизма на развитие метаболических нарушений изучен недостаточно. Определение частоты данного полиморфизма и его влияния на метаболизм у коренного населения Севера вызывает интерес в связи с адаптацией якутской популяции к традиционному типу питания с большим количеством жиров и ростом числа метаболических заболеваний в новых социально-экономических условиях.

Целью настоящего исследования было изучение частоты аллелей и связи полиморфизма rs 320 гена *LPL* с метаболическими показателями и компонентами метаболического синдрома у взрослого населения якутской

НИЦ Медицинского института СВФУ им.М.К. Аммосова: **АММОСОВА Елена Петровна** – к.м.н., в.н.с., доцент МИ СВФУ, ammosovael@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7973-6103, **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, с.н.с. ЯНЦ КМП, biomedikt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608, **СИВЦЕВА Татьяна Михайловна** – к.б.н., с.н.с., **ФЕДОРОВ Афанасий Иванович** – к.б.н., с.н.с., **БАЛТАХИНОВА Марина Егоровна** – н.с., **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** – к.м.н., в.н.с.

национальности, проживающего в Центральной Якутии.

Материалы и методы исследования. Распределение генотипов полиморфного варианта rs 320 гена *LPL* было оценено на основе данных выборочного исследования среди неорганизованного населения Центральной Якутии (с. Бердигестях Горного улуса Республики Саха (Якутия)). 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.

Начальная выборка была сформирована на основе списков домохозяйств. В исследование были включены лица обоего пола якутской национальности в возрасте 18 лет и старше (по самоопределению), вне зависимости от наличия или отсутствия у них какого-либо соматического заболевания ($n=363$). Для анализа связи полиморфизма rs 320 гена *LPL* были использованы данные 189 представителей взрослого населения (142 женщины и 47 мужчин в возрасте от 18 лет и старше), давших добровольное информированное согласие на проведение генетических исследований. Средний возраст обследованных лиц составил 52,7 (13,7) года. Все участники были обследованы по единой программе, включавшей: антропометрическое обследование по стандартной методике, анализ композиционного состава тела на биоимпедансном анализаторе «Tanita» (Япония) SSC 330, двукратное измерение артериального давления (АД), забор венозной крови натощак. Содержание глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) было определено на экспресс-анализаторе Cardiochek PA (USA). Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда при уровне триглицеридов в крови менее 4,5 ммоль/л.

Гипертриглицеридемию устанавливали при содержании триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, гипоальфахолестеринемию — при концентрации холестерина ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин; повышенный уровень артериального давления — при САД ≥ 130 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт.ст.; гипергликемию натощак — при уровне глюкозы плазмы крови $\geq 5,6$

ммоль/л. К группе с данными нарушениями были отнесены также лица, получающие специфическое медикаментозное лечение по поводу этих состояний. Множественные метаболические нарушения устанавливали при наличии 2 и более из 4 вышеуказанных факторов риска. Для диагностики ожирения использовали следующие критерии: индекс массы тела (≥ 30 кг/м²); отношение окружности талии к росту (ОТ/рост $\geq 0,5$); величину окружности талии по критериям IDF (IDF1) для европейских популяций (более 80 см у женщин и 94 см у мужчин); IDF (IDF2) для азиатских популяций (более 80 см у женщин и 90 см у мужчин) [13].

Анализ SNP полиморфизма гена *LPL* проводили с использованием метода ПЦР-ПДРФ. Участок гена *LPL*, содержащий полиморфизм rs320, был амплифицирован при помощи специально подобранных праймеров и готовых коммерческих реакционных смесей на амплификаторе T-100 («Bio-Rad»). Далее продукты ПЦР подвергали воздействию рестриктазы Hind III («New England Biolabs») согласно протоколу производителя. Продукты рестрикции были визуализированы при помощи метода электрофореза в 3% — ном агарозном геле на системе гель-документации BDA digital system 20 («Biometra»). Каждую реакцию проводили в трех повторях.

Проверка соответствия распределения генотипов закону равновесного состояния Харди-Вайнберга проводилась с использованием онлайн-калькулятора на сайте <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/> [6]. Статистический анализ данных был проведен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. При сравнении групп в зависимости от типа данных использовали критерии Манна-Уитни и Пирсона χ^2 . Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. Распределение генотипов, как в целом среди всех обследованных, так и в группах по возрасту и полу, не соответствовало закону равновесного состояния Харди-Вайнберга (табл.1). Это, вероятно, связано с отсутствием сплошного генетического тестирования выборки. Тем не менее в рамках поискового исследования предпринята попытка оценить связь между липидными, антропометрическими параметрами и полиморфизмом *LPL* rs 320.

В изученной группе наиболее часто наблюдалось носительство аллеля Т (68%), а аллель G (32%) являлся минорным. Соответственно, наиболее распространенным в исследуемой группе был генотип ТТ (58,7%), редким — генотип GG (12%). Частота гетерозиготного варианта составила 29%. Таким образом, гомозиготные генотипы встречались чаще, чем гетерозиготные (табл. 1). Эти распределения соответствуют данным других европейских и азиатских популяций [3].

В табл. 2 представлено квартильное распределение некоторых биохимических и антропометрических данных в зависимости от генотипа и аллельных вариантов полиморфизма rs 320 гена *LPL*. Содержание триглицеридов в крови у лиц с генотипом ТТ было несколько выше, чем у гомозигот GG. Генотип GT ассоциировался с более низкими значениями диастолического давления по сравнению с гомозиготами. Не установлено статистически значимых различий в уровнях остальных показателей у лиц с разными генотипами.

Метаболический синдром наблюдался у 27 исследованных, что составило 14,3 %. Наиболее частым вариантом метаболического синдрома было сочетание центрального типа ожирения, повышенного артериального давления и дислипидемии. Частота метаболического синдрома и его компонентов не зависела от генотипов и

Таблица 1

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs 320 гена *LPL* среди населения п. Бердигестях

rs 320	n (%)	
Аллель		
G	78 (32)	
T	166 (68)	
Генотип		
GG	23 (12,2)	$\chi^2= 12,47$ p<0,001
GT	55 (29,1)	
TT	111 (58,7)	

Примечание. χ^2 — критерий Хи-квадрат Пирсона; p — достигнутый уровень значимости при проверке соответствия распределения равновесию Харди-Вайнберга.

Таблица 2

Антропометрические и метаболические характеристики респондентов в зависимости от аллельного варианта и генотипов полиморфизма rs 320 гена *LPL*

Генотип						Аллель	
TT/GT		GT/GG		TT/GG		G/T	
Me (Q ₁ ;Q ₃)	p	Me (Q ₁ ;Q ₃)	p	Me (Q ₁ ;Q ₃)	p	Me (Q ₁ ;Q ₃)	p
САД, мм рт.ст.							
120 (110;130) 115 (100;129)	0,256	115 (100;129) 120 (107;138)	0,319	120 (110;130) 120 (107;138)	0,653	115 (100;130) 116 (110;130)	0,748
ДАД, мм рт. ст.							
75 (70; 82) 70 (60; 80)	0,047	70 (60; 80) 80 (68; 90)	0,014	75 (70; 82) 80 (68; 90)	0,211	75 (63; 80) 75 (65; 80)	0,776
ОХС, ммоль/л							
5,0 (4,2; 5,6) 4,7 (3,9; 5,7)	0,199	4,7 (3,9; 5,7) 4,9 (4,2; 5,6)	0,669	5,0 (4,2; 5,6) 4,9 (4,2; 5,6)	0,533	4,8 (4,1; 5,6) 4,9 (4,2; 5,7)	0,394
ХС ЛПВП, ммоль/л							
1,7 (1,4;2,0) 1,8 (1,6;2,1)	0,096	1,8 (1,6; 2,1) 1,7 (1,4; 2,0)	0,308	1,7 (1,4; 2,0) 1,7 (1,4; 2,0)	0,959	1,8 (1,5; 2,0) 1,7 (1,5; 2,0)	0,439
Триглицериды, ммоль/л							
0,9 (0,8; 1,2) 0,9 (0,6; 1,1)	0,265	0,9 (0,6; 1,1) 0,8 (0,6; 1,0)	0,215	0,9 (0,8; 1,2) 0,8 (0,6; 1,0)	0,046	0,8 (0,6; 1,0) 0,8 (0,6; 1,2)	0,133
ХС ЛПНП, ммоль/л							
2,8 (2,1; 3,4) 2,0 (2,5; 3,2)	0,112	2,0 (2,5; 3,2) 2,6 (2,2; 3,5)	0,338	2,8 (2,1; 3,4) 2,6 (2,2; 3,5)	0,924	2,5 (2,1; 3,2) 2,7 (2,1; 3,4)	0,450
Глюкоза, ммоль/л							
4,7 (4,4; 5,1) 4,7 (4,4; 5,1)	0,853	4,7 (4,4; 5,1) 4,7 (4,2; 5,0)	0,541	4,7 (4,4; 5,1) 4,7 (4,2; 5,0)	0,368	4,7 (4,3; 5,1) 4,7 (4,4; 5,1)	0,260
Процент жира							
18,4 (13,9; 26,5) 19,1 (12,8; 24,3)	0,903	19,1 (12,8; 24,3) 18,5 (14,5; 26)	0,938	18,4 (13,9; 26,5) 18,5 (14,5; 26)	0,946	19 (14,3;24,7)/19 (13,9;25,3)	0,973
ИМТ, кг/м ²							
25,3 (22,7; 29,2) 24,7 (22,1; 27,5)	0,291	24,7 (22,1; 27,5) 25,1 (22,1; 28,5)	0,591	25,3 (22,7; 29,2) 25,1 (22,1; 28,5)	0,860	25,1 (22,1; 28,1) 25,1 (22,3; 28,4)	0,567
Окружность талии, см							
91,9 (85,7; 101,8) 94,3 (83,2; 98,7)	0,802	94,3 (83,2; 98,7) 94,8 (83,8; 100,0)	0,967	91,9 (85,7; 101,8) 94,8 (83,8; 100,0)	0,791	93,3 (83,5; 99,3) 92,7 (85,4; 99,6)	0,824
Окружность талии / Рост (см)							
0, 58 (0,53; 0,65) 0,59 (0,54; 0,64)	0,99	0,59 (0,54; 0,64) 0,58 (0,53; 0,65)	0,697	0, 58 (0,53; 0,65) 0,58 (0,53; 0,65)	0,755	0,8 (0,53; 0,64) 0,59 (0,53; 0,64)	0,862

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, ОТ – окружность талии.

аллельных вариантов изучаемого полиморфизма (табл. 3). Полученные результаты, возможно, связаны с ограниченным количеством наблюдений с метаболическим синдромом и липидными нарушениями.

До настоящего времени влияние rs320 полиморфизма на механизм действия фермента липопротеинлипазы и метаболические процессы в организме человека не до конца понятно. В большинстве исследований показано,

что аллель G ассоциируется с низким риском развития метаболического синдрома, острых сердечно-сосудистых состояний (инсультами, инфарктами), с меньшим риском развития артериальной гипертензии [4, 10, 15]. Но вместе с тем существуют работы, указывающие на то, что носители генотипа GG имеют высокий риск развития диабетической дислипидемии и сахарного диабета 2-го типа [11, 13]. Имеются исследования, в которых

предполагается связь между генотипом и питанием в виде большей чувствительности к диете носителей аллеля T по сравнению с носителями G [7, 8, 15, 17].

Ранние исследования в якутской популяции показали связь T-аллеля с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа [1, 2, 3]. Полученные нами данные показывают, что генотип TT может быть связан с низкой активностью фермента и повышением уровня триглицеридов в крови. Противоречивые результаты в исследованиях разных авторов могут быть связаны с тем, что на функционирование гена оказывают значительное влияние образ жизни, двигательная активность человека и тип питания, т.к. фермент – продукт гена, связанный с энергетическим обменом [1, 2]. Именно с изменением баланса энергетических затрат и потребностей современного человека, возможно, связана меньшая распространенность в историческом прошлом сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний среди коренного населения Севера.

Заключение. В исследованной популяции коренного населения Якутии не удалось установить прямую связь между разными генотипами полиморфизма rs 320 гена *LPL* и метаболическими параметрами, что возможно, связано с ограничениями при формировании группы. Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs 320 гена *LPL* было близко к описанному в других группах населения мира. Полученные данные и анализ литературных данных свидетельствуют, что в условиях нарушения энергетического баланса носительство аллеля T, связанное с низкой активностью фермента, расщепляющего триглицериды в хиломикронах и ЛПНП, может способствовать повышению риска метаболических нарушений.

Таким образом, учитывая, что данная популяция эволюционно адаптирована к пище, богатой жирами, дальнейшее изучение скорости утилизации пищевых жиров у лиц с разными генотипами полиморфизма rs 320 гена *LPL* представляет серьезный научный интерес.

Исследование проведено в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки РФ по теме «Клинико-генетические аспекты заболеваний, характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях» (номер государственной регистрации 17.6344.2017/8.9).

Таблица 3

Частота метаболического синдрома и его компонентов в зависимости от аллельного варианта и генотипов полиморфизма rs 320 гена *LPL*

Фактор	Генотип, n (%)			χ^2 , p	Аллель, n (%)		χ^2 , p
	GG n=23	GT n=55	TT n=111		G n=78	T n=166	
Повышенное артериальное давление							
Есть	13 (10,9)	36 (30,3)	70 (58,8)	$\chi^2=0,776$, p=0,67	49 (31,6)	106 (68,4)	$\chi^2=0,003$ p=0,955
Нет	9 (14,1)	16 (25)	39 (60,9)		25 (31,3)	55 (68,8)	
Гипоальфахолестеринемия							
Есть	4 (28,6)	3 (21,4)	7 (50)	$\chi^2=3,845$ p=0,146	7 (41,2)	10 (58,8)	$\chi^2=0,713$ p=0,425
Нет	19 (10,9)	52 (29,7)	104 (59,4)		71 (31,3)	156 (68,7)	
Гипертриглицеридемия							
Есть	4 (16)	4 (16)	17 (68)	$\chi^2=2,468$ p=0,291	8 (27,6)	21 (72,4)	$\chi^2=0,290$ p=0,590
Нет	19 (11,6)	51 (31,1)	94 (57,3)		70 (32,6)	145 (72,4)	
Гипергликемия натощак							
Есть	4 (16)	4 (16)	17 (68)	$\chi^2=2,315$ p=0,314	8 (27,6)	21 (72,4)	$\chi^2=0,287$ p=0,675
Нет	19 (11,9)	49 (30,6)	92 (57,5)		68 (32,5)	141 (67,5)	
Ожирение							
Есть	11 (12,4)	25 (28,1)	53 (59,6)	$\chi^2=0,087$ p=0,957	36 (31,6)	78 (68,4)	$\chi^2=0,002$ p=1,0
Нет	6 (11,3)	16 (30,2)	31 (58,6)		22 (31,9)	47 (68,1)	
Центральное ожирение IDF ₁							
Есть	14 (10,9)	37 (28,7)	78 (60,5)	$\chi^2=0,23$ p=0,891	51 (30,7)	115 (69,3)	$\chi^2=0,124$ p=0,732
Нет	5 (12,8)	12 (30,8)	22 (56,4)		17 (33,3)	34 (66,6)	
Центральное ожирение IDF ₂							
Есть	14 (11,6)	36 (29,8)	71 (58,7)	$\chi^2=0,129$ 0,938	50 (31,8)	107 (68,2)	$\chi^2=0,069$ p=0,871
Нет	5 (10,6 %)	13 (27,7)	29 (61,7)		18 (30)	42 (70)	
Множественные метаболические факторы риска							
Есть	7 (18,4)	9 (23,7)	89 (58,9)	$\chi^2=2,013$ p=0,366	16 (34)	31 (66)	$\chi^2=0,45$ p=0,734
Нет	16 (10,6)	46 (30,5)	89 (58,9)		62 (31,5)	135 (68,5)	
Метаболический синдром							
Есть	4 (14,8)	6 (22,2)	17 (63)	$\chi^2=0,945$ p=0,623	10 (30,3)	23 (69,7 %)	$\chi^2=0,019$ p=1,0
Нет	15 (10,6)	43 (31,5)	83 (58,9)		58 (31,5)	126 (68,5)	

Примечание. χ^2 – критерий Хи-квадрат Пирсона, p – уровень значимости.

Литература

1. Метаболический синдром у аборигенного населения Якутии / В.Л. Осаковский [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2010.-№ 2. -С. 98-102.

Metabolic syndrome in the aboriginal population of Yakutia / V.L. Osakovskij [et al.] // Yakut medical journal. - 2010. - №2 (30). - P. 98-102.

2. Осаковский В.Л. Липопротеин липаза – важный генетический фактор развития СД2 у

аборигенного населения Якутии / В.Л. Осаковский, М.Н. Яковлева // Якутский медицинский журнал. - 2011. - №3. - С. 29-30.

Osakovskij V.L. Lipoprotein lipase is an important genetic factor in the development of T2DM in the aboriginal population of Yakutia / V.L. Osakovskij, M.N. Yakovleva // Ibid. - 2011. - №3 (35). - P. 29-30.

3. Сравнительная характеристика варианта LPL rs320 липопротеинлипазы в различных популяциях / Сивцева Т.М. [и др.] // Там же. - 2014. - №2. - С. 67-69.

Comparative characteristics of lipoprotein lipase gene variant LPL rs320 in different populations / T.M. Sivceva [et al.] // Ibid. - 2014. - № 2 (46). - P.67-69.

4. Association of the HindIII and S447X polymorphisms in LPL gene with hypertension and type 2 diabetes in Mexican families / S. Munoz-Barrios [et al.] // Disease Markers. - 2012. - № 33. - P. 313-320.

5. DNA Polymorphisms of the Lipoprotein Lipase Gene and Their Association with Coronary Artery Disease in the Saudi Population / A. Al-Jafari [et al.] // Int. J. Mol. Sci. - 2012. - 13. - P. 7559 - 7574.

6. Equilibrium Hardy-Weinberg [Online]. [cited 2017 June 15]. Available from: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.

7. Functional significance of lipoprotein lipase HindIII polymorphism associated with the risk of coronary artery disease / Q. Chen [et al.] // Atherosclerosis. -2008. - № 1 (200). - P. 102-108.

8. Hind III polymorphism of the lipoprotein lipase gene and plasma lipid response to low calorie diet. / R. Jemaa [et al.] // Int J Obes Relat Metab Disord. - 1997. - № 4 (21) -P. 280-283.

9. Lipoprotein lipase gene polymorphisms as risk factors for stroke: a computational and meta-analysis / M. Nejati [et al.] //Iran J Basic Med Sci. - 2018.- 21(7). - P. 701-708.

10. Lipoprotein lipase gene polymorphism, cholesterol subfractions and myocardial infarction in large samples of the general population / Stephan R. Holmer [et al.] // Cardiovascular Research. - 2000. - № 47 -P. 806-812.

11. Polymorphisms of lipid metabolism enzyme-coding genes / Asli Tetik Vardarli [et al.] // Anatol J Cardiol. - 2017. - Vol. 17.-P. 313-321.

12. Seven Lipoprotein Lipase Gene Polymorphisms, Lipid Fractions, and Coronary / G. S. Sago [et al.] // American Journal of Epidemiology. - № 11 (168). - P. 1233-1246.

13. The Hind III polymorphism in the lipoprotein lipase gene predicts type 2 diabetes risk among Chinese adults / Qi. Yue [et al.] // Clinica Chimica Acta. -2011 - №13-14 (412).-P. 1229-1233.

14. 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-idf-consensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome>.

15. The influence of lipoprotein lipase gene variation on postprandial lipoprotein metabolism / J. Lopez-Miranda [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. -2004. -№9 (89). -P. 4721-4728.

16. Two DNA polymorphisms in the lipoprotein lipase gene and their associations with factors related to cardiovascular disease / Y.I. Ahn [et al.] // Journal of Lipid Research. -1993. - Vol. 34. -P.421-427.

17. Effects of lipoprotein lipase gene variations, a high-carbohydrate / Huang Xin [et al.] // BioScience Trends. -2011.-№5 (5). - P. 198-204.

А.Т. Дьяконова, Х.А. Куртанов, Н.И. Павлова,
Н.А. Соловьева, Н.П. Филиппова, Т.Н. Александрова

ОПРЕДЕЛЕНИЕ *HLA*-АЛЛЕЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОДНОНУКЛЕО- ТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА RS3104413 ГЕНА *HLA-DQA1* СРЕДИ БОЛЬНЫХ СД 1 ТИПА РС(Я)

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.03

УДК 575.176

В данной работе проанализирован полиморфизм rs3104413 гена *HLA-DQA1* среди больных СД 1-го типа и контрольной выборки населения Республики Саха (Якутия). Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) среди всех форм диабета составляет не более 10-15%, именно СД 1 относят к важнейшей медико-социальной проблеме здравоохранения, так как это заболевание нередко возникает в детском и юношеском возрасте, характеризуется тяжестью течения, ранней инвалидизацией и смертностью.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, *HLA*-типирование, ген *HLA-DQA1*, полиморфизм.

In this work, we analyzed the polymorphism rs3104413 of the *HLA-DQA1* gene among patients with type 1 diabetes and a control sample from the Sakha Republic (Yakutia). Diabetes mellitus type 1 (type 1 diabetes) among all forms of diabetes is no more than 10-15%, and type 1 diabetes is considered to be the most important medico-social problem of health care, since this disease often occurs in childhood and adolescence, it is characterized by the severity of the course, early disability and mortality.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, *HLA* typing, *HLA-DQA1* gene, polymorphism.

Введение. Сахарный диабет (СД) - заболевание, при котором организм не способен правильно метаболизировать углеводы и, в меньшей степени, другие компоненты пищи. Это заболевание обусловлено недостатком инсулина - гормона, который вырабатывается поджелудочной железой и который требуется организму для превращения глюкозы других пищевых компонентов в энергию. Наиболее тяжелой формой диабета является сахарный диабет 1-го типа (СД 1). Несмотря на то, что его доля среди всех форм диабета составляет не более 10-15%, именно СД 1 относят к важнейшей медико-социальной проблеме здравоохранения, так как это заболевание нередко возникает в детском и юношеском возрасте, характеризуется тяжестью течения, ранней инвалидизацией и смертностью [3].

Согласно современным данным, в развитии СД 1 принимает участие большое число генов [3], более половины генетических рисков обусловлено участием полиморфных вариантов генов *HLA*, расположенных на коротком плече хромосомы 6 (6p21). Основной генетический вклад в пред-

расположенность к СД 1 вносят гены системы *HLA*, кодирующие молекулы II класса главного комплекса гистосовместимости человека, в особенности гены *DR* и *DQ* *HLA* II класса, ассоциация которых с развитием СД 1 показана в многочисленных публикациях для различных популяционных групп [1,4].

В России исследования по определению *HLA*-аллелей с использованием однонуклеотидных полиморфизмов не проводятся. В связи с этим на сегодняшний день существует необходимость в проведении исследований, направленных на разработку регионально-адаптированного метода *HLA*-типирования СД 1 с помощью однонуклеотидных полиморфизмов (SNP).

Цель исследования: определение *HLA*-аллелей с использованием однонуклеотидного полиморфизма rs3104413 гена *HLA-DQA1* и его ассоциации с СД 1 типа.

Материал и методы исследования. Экспериментальная часть работ по генотипированию полиморфизма rs3104413, гена *HLA-DQA1* была проведена в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Для исследования использованы 92 образца ДНК из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП – уникальная научная установка «Геном Якутии» (рег.№USU_507512). В состав выборки больных вошли 92 пациента больницы ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», ГАУ РС(Я) РБ №1 НЦМ Педи-

атрический центр и эндокринологическое отделение ГБУ РС (Я) «Якутская городская клиническая больница» с диагнозом СД1, в возрасте от 4 лет до 56 лет, проживающих в РС (Я), якутов по этнической принадлежности. По половому признаку 44 чел. (47,8 %) были мужского пола и 48 чел. (52,2 %) женского. Средний возраст пациентов составил 23,04±0,27 года (от 4 до 56 лет), средний возраст пациентов мужского пола – 20,5±2,3 года (от 5 до 40 лет), женского пола – 25,11±2,59 года (от 4 до 56 лет). Контрольную выборку составили 210 якутов, не страдающие СД 1. Этническая принадлежность учитывалась до третьего поколения.

Амплификация области гена *HLA-DQA1*, содержащего однонуклеотидный полиморфизм rs3104413, осуществлялась в процессе ПЦР в реальном времени с использованием пар праймеров и аллель-специфичных зондов для амплификации ДНК, описанных в работе Serr I. и соавт. [6]. Праймеры и зонды синтезированы компанией ООО «Биотех-Индустрия (Lumiprobe)» (Москва, Россия). Последовательность праймеров: Форвард праймер 5'-CAGCTGAGCACTAGTAG-3', реверс праймер 5'-GCAGTTGAGAAGTGA GAG-3'. Структура зондов: FAM - Probe rs3104413 LPC [6FAM]CAGCCT[+G]CT[+C]TC[+C]TA[+T]TGG[BHQ1], HEX - Probe rs3104413 LPG [HEX]CAGCCT[+G]CT[+G]TC[+C]TA[+T]TGG[BHQ1].

Амплификация проводилась согласно температурной программе (табл. 1).

ЯНЦ КМП: ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна – м.н.с., dyakonovaa@bk.ru, КУРТАНОВ Харитон Алексеевич – к.м.н., гл.н.с.–руковод. отдела, hariton_kurtanov@mail.ru, ПАВЛОВА Надежда Ивановна – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна – к.м.н., с.н.с., ФИЛИППОВА Наталья Павловна – к.б.н., с.н.с., доцент ЯГСХА, АЛЕКСАНДРОВА Туйара Никоновна – м.н.с.

Таблица 1

Температурная программа амплификации полиморфизма rs3104413

Стадия	Температура, °C	Время	Кол-во циклов
Первая денатурация	95	10 с	1
Денатурация	95	30 с	50
Отжиг	55	1 мин	

Измерение сигнала флуоресценции проводилось на втором этапе реакции (55°C – 1 мин). Детекция флуоресценции проводилась «по конечной точке» согласно протоколу прибора «Real-time CFX 96 Touch» («Biorad», США). Пример распределения облаков генотипов проведения ПЦР и детекции флуоресценции «по конечной точке» представлен на рис 1.

Статистический анализ полученных результатов медико-генетического исследования был проведен с помощью программ «Office Microsoft Excel 2010», «Statistica 8.0». Частоту аллелей и генотипов rs3104413 определяли путем

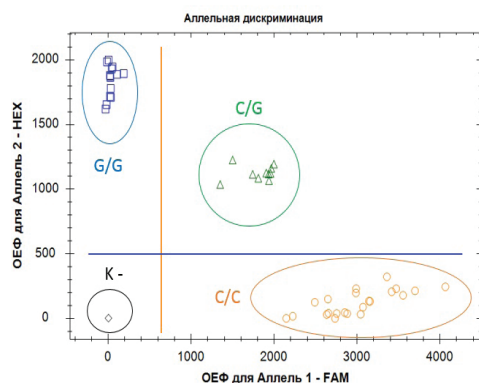


Рис. 1. Распределение облаков генотипов полиморфизма rs3104413 гена *HLA-DQA1*: «К-» - отрицательный контроль, C/C – гомозигота по предковому аллелю С, C/G – гетерозигота, G/G – гомозигота по мутантному аллелю G. Соответствие флуоресцентных красителей: аллель С – канал FAM, аллель G – канал HEX

прямого подсчета. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Генотипирование аллелей *HLA DRB1* и *DQB1* проведено коммерческими наборами HISTO TYPE, прогенотипированы *HLA* аллели *DRB1*03:01* (*DR3*), *DRB1*04:01* (*DR4*), *DQB1*02:01* (*DQ2*), *DQA1*05:01*.

Параметры амплификации оптимизировались на общий объем реакционной смеси - 10 мкл. ПЦР проводили в соответствии с инструкциями изготовителя в термоциклере MJ Mini Gradient Thermal Cycler («BioRad») (табл. 2).

Результаты амплификации фракционировали в 2%-ном агарозном геле, с бромистым этидием, при напряжении 120-300 В, в течение 45-120 мин. Документирование и визуализацию ПЦР-амплификата проводили посредством фотографирования в UV-свете с помощью геледокументирующего прибора Vilber Lourmat (рис. 2).

Интерпретация результатов генотипирования по наборам HISTO TYPE (обновлен 01/2015_3.19.0 (6.2)) проводилась на основании диаграммы оценки: для HISTO TYPE специфические бэнды имеют размер 220, 200, 800, 150 и 235 п.н. На всех дорожках без аллель-специфического амплификата должен быть четко виден внутренний контроль размером 429 или 1070 п.н. Оценка бэндов проводилась с помощью ДНК маркер «Step 100» (ООО «Биолабмикс», г. Новосибирск, Россия).

Таблица 2

Температурная программа амплификации набором HISTO TYPE

Шаг	Температура, °C	Время	Кол-во циклов
Первая денатурация	96	5 мин	1
Денатурация	96	20 с	5
Отжиг и элонгация	68	1 мин	
Денатурация	96	20 с	10
Отжиг	64	50 с	
Элонгация	72	45 с	
Денатурация	96	20 с	15
Отжиг	61	50 с	
Элонгация	72	45 с	
Заключительная элонгация	72	5 мин	1

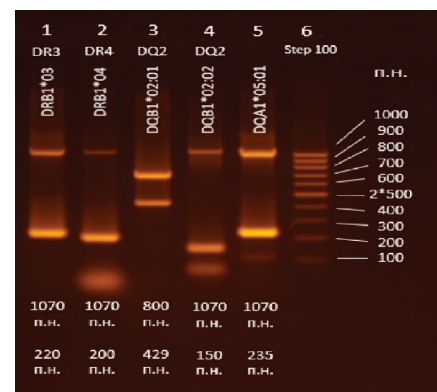


Рис. 2. Электрофореграмма продукта амплификации *HLA DRB1* и *DQB1* в 2%-ном агарозном геле: п.н. – пары нуклеотидов. 1 – *DRB1*03* (220 п.н.), 2 – *DRB1*04* (200 п.н.), 3 – *DQB1*02:01* (800 п.н.), 4 – *DQB1*02:02* (150 п.н.), 5 – *DQA1*05:01* (235 п.н.). Внутренний контроль: 1070 п.н. (1, 2, 4, 5) и 429 п.н. (3). 6 – ДНК маркер «Step100»

Результаты и обсуждение. Результаты анализа распределения частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs3104413 среди больных СД 1-го типа и контрольной выборки представлены в табл. 3.

При исследовании полиморфизма rs3104413 отмечается достоверно низкая частота аллеля С (47,1) в группе здоровых индивидов по сравнению с группой людей с СД 1 (78,3%). Расчет отношения шансов показал, что частота встречаемости аллеля С в группе людей с СД 1 достоверно выше (OR-4,036; 95 % CI: 2,71-6,02; $p < 0,001$).

Анализ распределения генотипов показал, что наиболее распространенным генотипом исследуемого полиморфизма в группе людей с СД 1 является C/C (69,6 %), среди не страдающих СД 1 – гомозиготный генотип G/G (41,9 %).

Вычисленный коэффициент сопряженности Пирсона (С) аллеля С (0,278) показывает среднюю силу связи между носительством аллеля С и СД 1-го типа. Нормированное значение коэффициента Пирсона (С') указывает на среднюю связь между носительством аллеля С (0,393) и СД 1.

При анализе выявлено 6 гаплотипов и генов. С гаплотипами *DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01*, *DR3/X*, *DRX/X* был ассоциирован аллель С полиморфизма rs3104413. Аллель G полиморфизма rs3104413 был ассоциирован с носительством гаплотипов *DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02* (*DR4-DQ8*) и *DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:01* (*DR4-DQ7*) (табл. 4).

Согласно литературным данным, более 90% пациентов с СД 1-го типа

Таблица 3

Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs3104413 в группе больных СД 1-го типа и в контрольной выборке

Генотипы, аллели	Больные СД1 (n = 92), абс. (%)	Контрольная выборка (n = 210), абс. (%)	χ^2	OR (95% CI) для аллелей	Значимость, p
C/C	64 (69,6)	76 (36,2)	32,099	4,036 (2,708-6,017)	<0,001*
C/G	16 (17,4)	46 (21,9)			
G/G	12 (13,0)	88 (41,9)			
C	144 (0,783)	198 (0,471)	49,184		<0,001**
G	40 (0,217)	222 (0,529)			

Примечание. Достигнутый уровень значимости при сравнении распределения генотипов (*) и частоты аллелей (**) в группах. n – численность выборок, χ^2 – с поправкой Йейтса.

Таблица 4

Идентификация гаплотипов и генотипов HLA с помощью однонуклеотидного полиморфизма rs3104413

Гаплотипы по генам HLA	Количество человек с данным гаплотипом	Генотип, %			Аллель С	Аллель G
		C/C	C/G	G/G		
DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01	16	87,5	12,5	0	0,938	0,063
DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (DR4-DQ8)	20	0	40	60	0,200	0,800
DR3/4-DQ8	8	0	100	0	0,500	0,500
DR3/X	50	100	0	0	1,000	0,000
DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:01 (DR4-DQ7)	132	0	33,3	66,7	0,167	0,833
DRX/X	76	100	0	0	1,000	0,000

Примечание. DRX/X – отсутствие как DR3, так и DR4; DR3/X – вариант носительства 1-го типа DR3 и типа DR3, не относящегося к DR4.

являются носителями либо HLA-DR3, DQB1*0201 (DR3-DQ2), либо DR4, DQB1*0302 (DR4-DQ8). Около 30% пациентов имеют комбинированный генотип DR3/4, который ассоциирован с наибольшей восприимчивостью к заболеванию [2]. Ассоциированным ранее с низким риском развития заболевания является гаплотип DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:01 (DR4-DQ7) [5].

Таким образом, исследования данного полиморфизма rs3104413 при определении гаплотипа недостаточно,

требуется дальнейшие исследования в комплексе с другими SNP.

Заключение. При исследовании было выявлено 6 гаплотипов и генов. С гаплотипами DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01, DR3/X, DRX/X был ассоциирован аллель С полиморфизма rs3104413. Аллель G полиморфизма rs3104413 был ассоциирован с носительством гаплотипов DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (DR4-DQ8) и DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:01 (DR4-DQ7).

Отмечается достоверно низкая ча-

стота аллеля С (47,1) в контрольной выборке по сравнению с группой больных СД 1-го типа (78,3 %) в полиморфизме rs3104413. Расчет отношения шансов показал, что частота встречаемости аллеля С в группе людей с СД 1-го типа достоверно выше (OR- 4,036; 95 % CI: 2,71-6,02; p<0,001).

Таким образом, полученные данные могут быть использованы в качестве биологических предикторов развития СД 1-го типа с целью проведения своевременных персонализированных профилактических мероприятий.

Исследование было проведено в рамках НИР «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)».

Литература

1. Кураева Т.Л. Роль генетических факторов в формировании разного уровня заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа в Европе и Российской Федерации / Т.Л. Кураева, Т.Ю. Ширяева, С.А. Прокофьев // Проблемы эндокринологии. – 2011. – №1. – С.19-25.
2. Kuraeva T.L. The role of genetic factors in the formation of different levels of type 1 diabetes mellitus in Europe and the Russian Federation / T.L. Kuraeva, T.Yu. Shiryayeva, S.A. Prokofiev // Problems of Endocrinology. – 2011. – №1. – P.19-25.
3. Волынкина А.П. Генетические маркеры сахарного диабета (часть 1) / А.П. Волынкина, И.П. Горшков, О.А. Прилуцкая // Успехи современной науки – 2017. – Т.2, №5. – С.123-126
4. Volynkina A.P. Genetic markers of diabetes mellitus (part 1) / A.P. Volynkina, I.P. Gorshkov, O.A. Prilutskaia // Modern science success. – 2017. – Vol. 2, №5. – P.123-126.
5. Atkinson M. A. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes / M.A. Atkinson // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. – 2012. – V. 2, №. 11. – P. a007641. Published., doi:10.1101/cshperspect.a007641
6. Redondo M.J. Genetics of type 1 diabetes / M.J. Redondo, A.K. Steck, A. Pugliese // Pediatric Diabetes. – 2017. – Vol.19(3). – P.346-353, doi: 10.1111/pedi.12597
7. Nguyen C. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms / C. Nguyen, Varney MD, Harrison LC, Morahan G // Diabetes. – 2013. – P. DB_121398. doi: 10.2337/db12-1398
8. Type 1 diabetes vaccine candidates promote human Foxp3+ Treg induction in humanized mice/ Serr I. [et al.] // Nature communications. – 2016. – V. 7. – P. 10991.

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

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА M235T ГЕНА AGT С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕЕ ФАКТОРАМИ РИСКА У КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ТЕРРИТОРИИ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.04

УДК 616-008.9. 1-81(571.56)

Проведено исследование «случай-контроль» у коренного населения, проживающего на арктической территории Якутии, для определения связи полиморфизма M235T гена AGT с артериальной гипертензией (АГ) и ее факторами риска. Выявлены более высокий средний уровень артериального давления, повышенное содержание холестерина и его фракций, более высокая частота абдоминального ожирения у носителей мутантного GG-генотипа как в общей популяции, так и отдельно для лиц с АГ. Проведенное исследование показывает вклад G-аллеля гена AGT в развитие АГ, липидных нарушений и абдоминального ожирения.

Ключевые слова: ген AGT, полиморфизм, артериальная гипертензия, факторы риска, коренное население, Якутия.

A case-control study was conducted for the indigenous population living in the Arctic territory of Yakutia to determine the association of the M235T polymorphism of the AGT gene with hypertension and its risk factors. A higher average blood pressure, elevated cholesterol and its fractions, a higher incidence of abdominal obesity in carriers of the mutant GG genotype were found both in the general population and separately for people with hypertension. The study shows the contribution of the G allele of the AGT gene to the development of hypertension, lipid disorders and abdominal obesity.

Keywords: AGT gene, polymorphism, arterial hypertension, risk factors, indigenous people, Yakutia.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующее место среди ведущих факторов риска инвалидизации и преждевременной смертности населения всего земного шара. По состоянию на 2010 год, 31,1% взрослого населения мира (1,39 млрд чел.) страдали АГ (30,7% мужчин и 28,8% женщин) [10]. В России, по данным проведенного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, выполненного в 12 регионах, распространенность АГ составила 50,2% (51,1% у мужчин, 49,7% у женщин) [2]. Признано, что АГ является полигенным многофакторным заболеванием, на сегодняшний день генетическая роль в котором доказана. На данный момент идентифицировано более 1500 генетических полиморфизмов, ассоциированных с уровнем АД, которые осуществляют свой вклад через различные патогенетические механизмы [7]. Особенно важная роль принадлежит генам ренин-ангиотензиновой системы (РАС), ответственным за сосудистый тонус. Наиболее актуальными полиморфизмами генов РАС при АГ являются полиморфизмы гена ангиотензиногена (AGT). Результаты многочисленных исследований неоднозначны. Несмотря на проведенные многочисленные ис-

следования, степень и достоверность ассоциаций варьирует, для некоторых локусов данные противоречивы.

Целью исследования явилось изучение связи полиморфизма гена ангиотензиногена с артериальной гипертензией и ее факторами риска у коренных жителей арктической территории Якутии.

Материалы и методы исследования. Набор материала для исследования осуществлен в экспедиционных условиях на арктической территории Якутии, в том числе в местах компактного проживания коренных малочисленных народов (Нижнеколымский, Верхнеколымский, Томпонский районы). Сплошным методом обследовано 348 чел. коренной национальности. Выборка состояла из взрослого населения в возрасте от 20 до 70 лет, из них женщин 225, мужчин 123. Отклик составил 75%. Средний возраст респондентов составил 48,16±0,52 года, у женщин 49,71±0,63, у мужчин 44,98±0,91.

Критерии включения: представители коренного населения (эвены, чукчи, якутагиры, якуты).

Критерии исключения: представители некоренной национальности.

Программа исследования включала в себя следующие разделы: опрос по анкете для оценки объективного состояния; информированное согласие респондента на проведение исследований; антропометрическое обследование с измерением объема талии и объема бедер; забор крови для биохимического исследования из локте-

вой вены в утренние часы натощак с 12-часовым предварительным воздержанием от пищи. Забор крови для молекулярно-генетического исследования проводился из локтевой вены в пробирку с ЭДТА. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Аллельные варианты гена AGT тестировали с помощью полимеразно-цепной реакции с учетом результатов в режиме реального времени (РТ-ПЦР). Генотипирование полиморфного гена AGT проводили с помощью наборов ООО НПФ «Литех», (Россия, Москва), на амплификаторе Real-time CFX96 («BioRad», США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Для контроля качества 10% случайно выбранных образцов были подвергнуты повторному генотипированию.

Биохимические методы исследования включали определение липидного спектра крови: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ) и уровня глюкозы.

При суждении о частоте нарушений липидного профиля крови в популяции пользовались российскими рекомендациями V пересмотра Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов 2012 г., составленными с учетом Европейских рекомендаций 2011г. За гиперхолестеринемию (ГХС) принимался уровень ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л (190 мг/дл), за повышенный

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

уровень – ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл), за сниженный уровень – ХС ЛВП $\leq 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин. К гипертриглицеридемии (ГТГ) относили уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл). Для выявления нарушений углеводного обмена проводили тест толерантности к глюкозе. У больных сахарным диабетом тест не проводился. Сахарный диабет 2-го типа устанавливали при глюкозе натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и при $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой (ВОЗ, 2007).

Измерение артериального давления (АД) проводилось дважды автоматическим тонометром OMRON (Япония) на правой руке в положении сидя с расчетом среднего АД. За АГ принимался уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. (2017 ACC/AHA Guideline).

За абдоминальное ожирение (АО) принимались значения объема талии (ОТ) ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин (по критериям ВНОК, 2009 г.).

Исследование проходило согласно протоколу локального этического комитета ЯНЦ КМП об информированном согласии респондента на обработку персональных данных и исследование.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов математической статистики, используя пакет программ SPSS (версия 17.0). Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней величины признака (m). Межгрупповые различия оценивали с помощью дисперсионного анализа или непараметрических критериев. При сравнении частоты генотипов использовался

группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип. ОШ указано с 95%-ным доверительным интервалом. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В общей популяции коренного населения арктических территорий Якутии частота генотипов AA, AG и GG M235T гена AGT составила 15,5 ($n=54$), 45,1 ($n=157$) и 39,4% ($n=137$) соответственно, что отвечает равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,18$, $p=0,66$), А-аллелей - 38,1 ($n=265$), G - 61,9% ($n=431$).

При сравнении средних значений липидов и глюкозы в зависимости от того или иного генотипа гена AGT нами получены статистически значимые различия по всем показателям у носителей гетерозиготного AG и мутантного гомозиготного GG генотипов. У GG носителей все значения были выше: ОХС AG $4,93 \pm 0,06$ и GG $5,12 \pm 0,06$, $p=0,037$; ЛВП $1,32 \pm 0,02$ и $1,22 \pm 0,02$ ($p=0,003$); ЛНП $3,12 \pm 0,05$ и $3,33 \pm 0,05$, ($p=0,005$); ТГ $1,06 \pm 0,02$ и $1,21 \pm 0,04$ соответственно ($p=0,005$). Наше исследование подтверждает вклад G аллеля в нарушения липидного обмена. Напротив, средние значения глюкозы у них достоверно ниже по сравнению с носителями AG генотипа ($4,83 \pm 0,11$ и $4,35 \pm 0,08$ соответственно, $p=0,001$). Значимые различия также получены при сравнении средних значений у лиц с гомозиготными AA и GG генотипов, а именно в значениях ТГ ($1,03 \pm 0,05$ и $1,21 \pm 0,04$, $p=0,029$), глюкозы ($4,88 \pm 0,14$ и $4,35 \pm 0,08$, $p=0,001$).

При анализе частоты липидных и углеводных нарушений у респондентов установлено, что у всех носителей

половины респондентов частота ГХС ЛНП была наиболее высокой у лиц с AA генотипом (64,8%) и GG генотипом (59,8%). Частота Гипо- α -ХС составила у лиц с AA генотипом 33,3%, AG - 29,9, GG - 43,1%. Достоверно различалась частота ГТГ у носителей гомозиготных генотипов AA и GG (5,5 и 17,5% соответственно, $p=0,033$). Также достоверно выше была частота ГГ у гетерозиготных AG носителей по сравнению с лицами с мутантным GG генотипом (8,3 и 2,9% соответственно, $p=0,048$).

Также провели исследование сопряжения полиморфизма AGT с наличием абдоминального ожирения. Наибольшую статистически незначимую частоту АО имели носители AG и GG генотипов (59,2 и 60,6%) против 46,3% у лиц с AA генотипом, тем самым свидетельствуя о некоторой сопряженности G аллеля с наличием АО.

Учитывая высокую встречаемость AG в популяции (53,3%), для дальнейшего исследования общая популяция коренных жителей арктической территории Якутии была разделена на 2 группы - «случай» и «контроль»: «случай» - лица, страдающие АГ (175 чел.), «контроль» – лица без АГ (173 чел.). Средний возраст гипертоников составил $53,07 \pm 0,49$, лиц без АГ - $38,88 \pm 0,60$ года.

Это исследование типа «случай-контроль» было включено для определения связи вариантов гена AGT с АГ и ее факторами риска.

Проведено сравнение частоты встречаемости генотипов M235T гена AGT среди групп. Ни в одном наборе данных (табл.1) не было обнаружено заметных отклонений от равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,32$, $p=0,24$ для

Таблица 1

Частота генотипов и аллелей полиморфизма M235T гена AGT и соответствие равновесию Харди-Вайнберга (HWE)

Генотип	Случай	HWE	χ^2	p	Контроль	HWE	χ^2	p	Аллель	Частота аллелей	
										случай	контроль
AA	0,097	0,12	0,32	0,24	0,214	0,17	4,84	0,02	А	0,347	0,416
AC	0,497	0,45			0,405	0,49				0,653	0,584
CC	0,406	0,43			0,381	0,34					

стандартный критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Относительный риск (OR – odds ratio) развития заболевания при определенном генотипе вычисляли как отношение шансов (ОШ), которое рассчитывалось по стандартной формуле $OR = a/b \times d/c$, где а и b – количество больных соответственно имеющих и не имеющих мутантный генотип, и d, c – количество человек в контрольной

генотипов отмечались высокие цифры ГХС, в особенности атерогенной ГХС, у носителей GG генотипа выявлена наиболее высокая частота гипо-альфа-холестеринемии (Гипо- α -ХС). Частота ГХС, ГХС ЛНП, Гипо- α -ХС в общей популяции не имела существенных различий между генотипами. Так, у лиц с генотипом AA частота ГХС составила 46,3%, AG - 41,4, GG - 49,6%. У более

«случая» и $\chi^2=4,84$, $p=0,02$ для «контроля») и не было существенной разницы в частоте генотипов или аллелей между гипертониками и нормотониками, за исключением гомозиготного генотипа AA ($\chi^2=5,21$, $p=0,001$, ОШ=0,39, 95% ДИ= 0,27-0,89) (табл.2).

Нами использовано 2 типа генетических моделей для того, чтобы проверить связь полиморфизма M235T гена

Таблица 2

Распределение частоты генотипов M235T гена AGT среди лиц с АГ и без АГ

Генотип	Частота генотипа		χ^2	р	ОШ	95%ДИ
	случай	контроль				
AA	0,097	0,214	5,21	0,001	0,39	0,27-0,89
AG	0,497	0,405	1,71	нд	1,45	0,83-2,54
GG	0,406	0,381	0,13	нд	1,11	0,63-1,96

AGT с АГ (табл.3). Анализируя модели, нами обнаружена связь АГ с мутантным гомозиготным генотипом GG и G аллелем в рецессивной модели, что также подтверждено рядом исследований за рубежом, в частности о влиянии G аллеля и GG генотипа на риск развития эссенциальной гипертензии [4,6,8,9,15,16]. В российском исследовании, включавшем 514 пациентов, была показана ассоциация аллеля G с риском развития АГ у мужчин, с отношением шансов 1,95 ($p=0,003$) [1]. Напротив, в Колумбии, Монголии, на Кавказе, в Ливане и Индии не была

найдена достоверная связь AG и GG генотипов с АГ [3,5,11,14,18]. Было высказано предположение о неоднородности населения в этих странах, о том, что полиморфизм связан с различиями в популяциях.

Нами проведен анализ среднего уровня систолического АД (САД) у гипертоников в зависимости от генотипа. У носителей AA, AG и GG генотипов с артериальной гипертензией средний уровень САД составил $173,53 \pm 3,62$; $161,72 \pm 1,40$ и $159,72 \pm 1,92$ мм рт. ст. соответственно, достоверные отличия имелись у лиц с AA генотипом по

сравнению с другими ($p=0,001$). У нормотоников особых различий в средних значениях САД нами не обнаружено.

Проведено сравнение средних концентраций липидов и глюкозы крови у лиц с АГ и без АГ в зависимости от принадлежности к тому или иному генотипу M235T гена AGT (табл.4). У всех респондентов в группе «случай» значения липидного обмена, кроме ХС ЛВП, и глюкозы были выше по сравнению с «контролем». Достоверные различия имелись в средних концентрациях ТГ у всех представителей, ОХС у гомозиготных носителей AA и GG генотипов, ХС ЛНП у носителей мутантного GG генотипа, глюкозы у лиц с AA и AG генотипом. Средние концентрации ОХС, атерогенного ХС и ТГ у гипертоников были выше с GG генотипом.

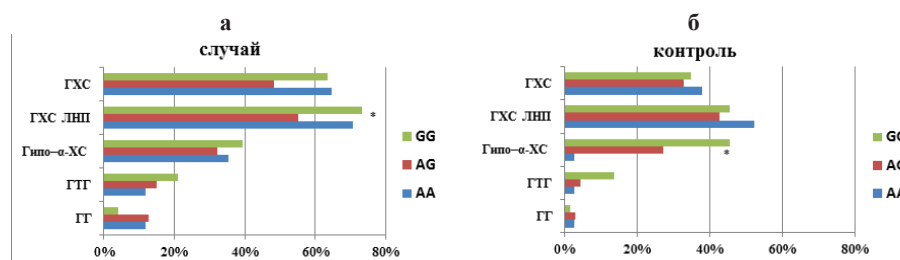
Нами определена частота липидных и углеводных нарушений для лиц с АГ и без АГ в зависимости от носительства генотипа (рисунок). У гипертоников все значения превышали таковые у нормотоников. При сравнении отдельных видов липидных нарушений и углеводного обмена по отношению к тому или иному генотипу отдельно у лиц групп «случай» и «контроль» выявлены достоверные различия в частоте ГХС ЛНП у гипертоников-носителей гетерозиготного и мутантного гомозиготного генотипов, тем самым доказывая вклад G аллеля в развитие атерогенеза. У нормотоников значимые различия отмечались в частоте Гипо- α -ХС, - наиболее высокая частота отмечалась у GG носителей. Во многих исследованиях по изучению ассоциации полиморфизма гена M235T AGT с липидными нарушениями не было выявлено особых достоверных связей. Лишь единичные исследования подтверждают факт достоверного влияния G аллеля на повышение концентрации ОХС и атерогенного ХС [12].

Исследование сопряжения полиморфизма AGT в группах «случай» и «контроль» с наличием абдоминаль-

Таблица 3

Распределение частоты генотипов M235T гена AGT среди лиц с АГ и без АГ по доминантной и рецессивной модели

Генотип	Частота генотипа		χ^2	р	ОШ	95%ДИ
	случай	контроль				
AA+ AG	0,581	0,618	0,28	0,51	0,86	0,56-1,31
GG	0,418	0,382				
AA	0,095	0,214	9,58	0,001	0,39	0,21-0,72
AG+ GG	0,905	0,786				



Частота нарушений липидного и углеводного обменов у лиц с АГ (а) и без АГ (б) в зависимости от генотипов M235T AGT. * $p < 0,05$

Таблица 4

Средний уровень липидного спектра и глюкозы крови у больных АГ и лиц без АГ в зависимости от генотипов M235T гена AGT ($M \pm m$)

Параметр крови	Генотип AA			Генотип AG			Генотип GG		
	случай	р	контроль	случай	р	контроль	случай	р	контроль
ОХС	$5,16 \pm 0,11$	$<0,05$	$4,74 \pm 0,16$	$4,98 \pm 0,08$	$>0,05$	$4,78 \pm 0,10$	$5,29 \pm 0,07$	$<0,01$	$4,74 \pm 0,09$
ХС ЛНП	$3,30 \pm 0,08$	$>0,05$	$3,06 \pm 0,12$	$3,17 \pm 0,06$	$>0,05$	$2,98 \pm 0,08$	$3,47 \pm 0,06$	$<0,01$	$3,04 \pm 0,08$
ХС ЛВП	$1,32 \pm 0,06$	$>0,05$	$1,26 \pm 0,05$	$1,29 \pm 0,02$	$<0,05$	$1,40 \pm 0,04$	$1,22 \pm 0,02$	$>0,05$	$1,23 \pm 0,03$
ТГ	$1,17 \pm 0,08$	$<0,02$	$0,90 \pm 0,06$	$1,14 \pm 0,03$	$<0,01$	$0,87 \pm 0,04$	$1,29 \pm 0,05$	$<0,05$	$1,05 \pm 0,06$
глюкоза	$5,37 \pm 0,24$	$<0,01$	$4,43 \pm 0,14$	$5,10 \pm 0,15$	$<0,01$	$4,15 \pm 0,10$	$4,40 \pm 0,10$	$>0,05$	$4,24 \pm 0,10$

ного ожирения выявило наибольшую частоту АО у лиц с АГ –носителей АГ и GG генотипов – от 76,1 до 83,9%. В группе «контроль» частота АО варьировала от 28,6% у носителей гетерозиготного генотипа до 43,9% у гомозиготных GG носителей. Как в группе с АГ, так и в контрольной, наибольшая частота АО сопряжена с G аллелем, тем самым доказывая его вклад в развитие метаболического синдрома. Это было также подтверждено рядом зарубежных исследований [13,17].

Заключение. Исходя из полученных нами данных, можно судить о единой генетической составляющей в реализации гипертонической болезни и ее факторов риска развития, таких как липидные нарушения и абдоминальное ожирение. Доказательством тому являются более высокий средний уровень артериального давления, повышенное содержание холестерина и его фракций, более высокая частота абдоминального ожирения у носителей мутантного GG генотипа как в общей популяции, так и отдельно для лиц коренного населения арктических территорий Якутии с артериальной гипертензией. Таким образом, генетические механизмы гипертонии в группе больных артериальной гипертензией реализуются через G аллель, программирующий ожирение, повышение давления, нарушения липидного обмена.

Исследование проводилось в рамках НИР ЯНЦ КМП «Вклад метаболического синдрома в развитие атеросклероза коронарных артерий у жителей Якутии», НИОКР «Разработка новых технологий лечения и прогнозирования риска артериальной гипертензии и инсульта в Республике Саха (Якутия)» (Госконтракт №1133).

Литература

1. Ассоциация генетических маркеров с артериальной гипертензией в сибирской популяции / В.Н. Максимов, П.С. Орлов, С.К. Малинина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, №10. – С. 73-76.
Association of genetic markers with arterial hypertension in the Siberian population / V.N. Maximov, P.S. Orlov, S.K. Malyutina // Russian Journal of Cardiology. – 2014. – V. 19, №10. – P. 73-76. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22260826>
2. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / А.М. Ерина, О.П. Ротарь, В.Н. Солнцев [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59(№6). – С. 5-11.
Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation – importance of choice of diagnosis criteria / A.M. Erina, O.P. Rotar, V.N. Solntsev [et al.] // Cardiology. – 2019. – V. 59. -№6. – P. 5-11.
3. Bautista LE, Vargas CI, Oro'stegui M, Gamarra G. Population based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics. Hypertens Res. 2008; 31: 401–8. doi: 10.1291/hypres.31.401
4. Fang YJ, Deng HB, Thomas GN [et al.]. Linkage of angiotensinogen gene polymorphisms with hypertension in a sibling study of Hong Kong Chinese. J Hypertens. 2010; 28:1203–9. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283384b07
5. Glavnik N, Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. Folia Biol (Praha.) 2007; 53: 69–70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448297>
6. Gopi Chand M, Srinath J, Rao RS [et al.]. Association between the M268T polymorphism in the angiotensinogen gene and essential hypertension in a South Indian population. Biochem Genet. 2011; 49: 474–82. doi: 10.1007/s10528-011-9423-y
7. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies et al, Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011; 478: 103-9. doi: 10.1038/nature10405
8. Ji LD, Zhang LN, Shen P [et al.]. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis. J Hypertens. 2010; 28: 419–28. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833456b9
9. Kurbanova D, Elisseyeva M. Genetic background of left ventricular hypertrophy in Uzbek hypertensive men. Turk Kardiyol Dern Ars. 2010; 38: 466–72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21206199>
10. Mills Katherine T., Bundy Joshua D., Kelly Tanika N. [et al.]. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control. Circulation. 2016; Vol.134 (No. 6):441–450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
11. Mohana VU, Swapna N, Surender RS [et al.]. Gender-related association of AGT gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension-a case-control study. Clin Exp Hypertens. 2012; 34: 38–44. doi: 10.3109/10641963.2011.618207
12. Niemiec P1, Zak I, Wita K. The M235T polymorphism of the AGT gene modifies the risk of coronary artery disease associated with the presence of hypercholesterolemia. Eur J Epidemiol. 2008; 23(5): 349-54. doi: 10.1007/s10654-008-9241-7.
13. Procopciuc LM, Sitar-Tăut A, Pop D et al. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome. European Journal of Internal Medicine. 2010; 5 (21): 414-418. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.06.001>
14. Saab YB, Gard PR, Overall ADJ. The association of hypertension with renin-angiotensin system gene polymorphisms in the Lebanese population. J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. 2011; 12: 588–94. doi: 10.1177/1470320311408465
15. Say YH, Ling KH, Duraisamy G [et al.]. Angiotensinogen M235T gene variants and its association with essential hypertension and plasma renin activity in Malaysian subjects: a case control study. BMC Cardiovasc Disord. 2005; 5: 7–13. DOI: 10.1186/1471-2261-5-7
16. Shamaa MM, Fouad H, Haroun M. [et al.]. Association between the Angiotensinogen (AGT) gene (M235T) polymorphism and Essential Hypertension in Egyptian patients. The Egypt Heart J. 2015; 67(1): 1-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2013.10.001>
17. Takakura Y, Yoshida T, Yoshioka K [et al.]. Angiotensinogen gene polymorphism (Met-235Thr) influences visceral obesity and insulin resistance in obese Japanese women. Metabolism. 2006; 55: 819–824. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.02.008
18. Ying CQ, Wang YH, Wu ZL [et al.]. Association of the renin gene polymorphism, three angiotensinogen gene polymorphisms and the haplotypes with essential hypertension in the Mongolian population. Clin Exp Hypertens. 2010; 32: 293–300. doi: 10.3109/10641960903443517

О.И. Кит, А.Л. Базаев, Е.Ю. Златник, И.А. Новикова,
Е.П. Ульянова, О.Г. Шульгина, А.Б. Сагакянц,
Е.Н. Колесников, В.С. Трифанов, С.С. Мезенцев, А.В. Снежко,
Т.Б. Кациева

ЭКСПРЕССИЯ НЕКОТОРЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.05

УДК 616329:616-006:576:577

Произведен ретроспективный анализ больных плоскоклеточным раком пищевода (РП) с II и III стадиями заболевания после хирургического лечения. Была изучена прогностическая значимость экспрессии иммуногистохимических маркеров p53, bcl-2, ki-67, E-кадгерина, а также пролиферативная активность опухолей. Выявлено, что при увеличении бессобытийного периода до 365–540 дней происходит достоверное снижение частоты встречаемости опухолей, экспрессирующих p53, а также увеличение количества опухолей, экспрессирующих bcl-2. В группе с прогрессированием от 181 до 364 и от 365 до 540 дней средний показатель bcl-2 позитивных клеток в опухоли в 2,3 и 2,8 раза выше, чем у больных с прогрессированием до 180 дней. Показатель ki-67 в группе с прогрессированием до 180 дней достоверно превышал таковой в группе с прогрессированием от 181–364 и 365–540 дней. Высокая пролиферативная активность выявлена только у больных с прогрессированием до 180 дней. Экспрессия E-кадгерина в группе с прогрессированием от 365–540 дней достоверно выше показателя больных с прогрессированием < 180 и 181–364 дня.

Ключевые слова: рак пищевода, иммуногистохимические маркеры, пролиферативная активность, p53, bcl-2, ki-67, E-кадгерин, прогрессирование.

A retrospective analysis of patients with II and III stages of the disease, diagnosed with squamous cell carcinoma of the esophagus after surgical treatment was performed. The prognostic significance of the expression of immunohistochemical markers p53, bcl-2, ki-67, E-cadherin, as well as the proliferative activity of tumors, was studied. A significant decrease in the frequency of tumors expressing p53, as well as an increase in the number of tumors expressing bcl-2, was detected in the group of patients with an increase in the event-free period for up to 365–540 days. In the group with progression from 181 to 364 and from 365 to 540 days, the average indicator of bcl-2 positive cells in the tumor is 2.3 and 2.8 times higher than in patients with progression up to 180 days. The ki-67 index in the group with progression up to 180 days was significantly higher than that in the group with progression from 181–364 and 365–540 days. High proliferative activity was detected only in patients with progression up to 180 days. The expression of E-cadherin in the group with progression from 365–540 days is significantly higher than that of patients with progression <180 and 181–364 days.

Keywords: esophageal cancer, immunohistochemical markers, proliferative activity, p53, bcl-2, ki-67, E-cadherin, progression.

Введение. Рак пищевода (РП) – одно из наиболее агрессивных злокачественных заболеваний желудочно-кишечного тракта, существенно влияющее на качество жизни с высоким процентом неблагоприятного исхода для больного [3, 10]. Опухоли эпителиального происхождения, преимущественно плоскоклеточный рак и адено-

карцинома, являются наиболее распространенными. По представленным данным Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2008 г. заболеваемость РП составила 49,2, смертность 34,3 на 100 тыс. населения [12].

Известно, что высокая экспрессия мутантного белка p53 является показателем плохого прогноза выживаемости при раке желудка, легких и других видов рака [4]. Однако предикторная роль p53 для РП остается предметом дискуссии [14]. С целью выявления потенциальных биомаркеров, являющихся чувствительными и предиктивными при РП, в 2015 г. журналом «British journal of cancer» была опубликована обзорная работа - метаанализ 11 крупномасштабных исследований за последние 20 лет по изучению роли p53 при РП. Результаты работы показали, что только в трех исследованиях, включающих 268 больных, показана связь неблагоприятного прогноза с высокой экспрессией p53. Результаты остальных исследований содержат противоречивые данные, в большин-

стве из них показано, что прогностическая роль этого маркера неочевидна [13].

Среди других маркеров, считающихся онкогенами, выделяют bcl-2 ген, участвующий в негативной регуляции апоптоза. В некоторых публикациях высокая экспрессия bcl-2 рассценивается как отрицательный прогностический фактор; объясняется это тем, что он способствует выживанию опухолевых клеток [6, 8]. Другие же исследователи показали, что высокая экспрессия bcl-2 является прогностически благоприятным фактором [5, 9].

Изучение пролиферативной активности (ПА) опухоли является важнейшей характеристикой рака, позволяющей охарактеризовать его биологическое поведение. Методом ее определения является оценка индекса ki-67, так как антитела к ki-67 выявляют только делящиеся клетки [7].

Нарушения межклеточной адгезии, связанные с патологическими изменениями мембранного белка E-кадгерина, являются одним из фак-

ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ: **КИТ Олег Иванович** – к.м.н., проф., ген. директор, mloi@list.ru, **БАЗАЕВ Адлан Лечаевич** – аспирант, bazaev-adlan@mail.ru, **ЗЛАТНИК Елена Юрьевна** – д.м.н., проф., гл.н.с., **НОВИКОВА Инна Арнольдовна** – к.м.н., зам. ген. директора, **УЛЬЯНОВА Елена Петровна** – н.с., **ШУЛЬГИНА Оксана Геннадьевна** – м.н.с., **САГАКЯНЦ Александр Борисович** – к.б.н., доцент, зав. лаб., **КОЛЕСНИКОВ Евгений Николаевич** – к.м.н., зав. ОАО №1, **ТРИФАНОВ Владимир Сергеевич** – с.н.с., хирург – онколог, **МЕЗЕНЦЕВ Станислав Станиславович** – к.м.н., врач – онколог, **КАЦИЕВА Танзила Бексултановна** – к.м.н., врач – онколог, **СНЕЖКО Александр Владимирович** – д.м.н., ассистент кафедры онкологии РостГМУ.

торов, способствующих метастазированию и прогрессированию злокачественной опухоли [1]. Ценность изучения Е-кадгерина показана при изучении его экспрессии при раке легкого, мочевого пузыря, желудка. Исследования показали, что Е-кадгерин обладает свойствами супрессора роста опухоли и его инвазии [2]. Дисбаланс в системе кадгеринов, а именно угнетение экспрессии Е- и гиперэкспрессия N-кадгерина, считается важной составляющей процесса эпителиально-мезенхимального перехода.

Таким образом, указанные ИГХ-маркеры позволяют охарактеризовать процессы адгезии, апоптоза и пролиферации опухолевых клеток, что представляется нам значимым для оценки потенциала ее прогрессирования. Именно поэтому нами и были выбраны данные маркеры и изучена их экспрессия в клетках РП в разные сроки прогрессирования заболевания после радикального хирургического лечения.

Цель исследования – дать сравнительную оценку экспрессии ИГХ-маркеров p53, bcl-2, ki-67, Е-кадгерина в ткани опухоли больных РП при различных сроках наступления прогрессирования после хирургического лечения.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 30 пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак средне- и нижнегрудного отдела пищевода со II (n=15) и III (n=15) стадиями заболевания, получавших лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте. Всем больным была выполнена операция Льюиса, со стандартной двухзональной лимфодиссекцией. До выявления прогрессирования специальной противоопухолевой терапии не проводилось. Медиана возраста больных составила 57,83 года. У всех пациентов прогрессирование наступило в течение 1,5 года (до 540 дней). В зависимости от времени до прогрессирования исследованные пациенты были разделены на 3 группы: до 180 дней, от 181 до 364 и от 365 до 540 дней. В 11 случаях из 30 (36,7 %) прогрессирование наступило в течение 180 дней, в 9 (30%) - от 181 до 364, в 10 (33,3%) - от 365 до 540 дней. Медиана бессобытийной выживаемости составила 9 мес.

Для ИГХ-исследования из парафиновых блоков были приготовлены срезы толщиной 3–4 мкм на ротационном микротоме Microm HM 325 фирмы «Thermo scientific» (Великобритания). Иммуногистохимическое окрашива-

ние проводили в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Thermo Scientific 480S. Для исследования использовали следующие моноклональные антитела: к p53 (клон DO-7, DAKO, в разведении 1:100), bcl-2 (клон Sp 66, DAKO, в разведении 1:100), ki-67 (клон H3060, Spring Bioscience, в разведении 1:200), Е-кадгерину (клон EP700Y, Thermo scientific, в разведении 1:100). Этапы депарафинизации и дегидратации проводили по стандартной схеме. Для демаскировки антигенов использовали PT-LinkThermo. Применялась система детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB DetectionSystem («Spring Bioscience») для визуализации. Для оценки опухоли как положительной применялась точка разделения «cut-off» в 25%, при окрашивании ядер для p53 и цитоплазмы для bcl-2. Проллиферативная активность (ПА) подсчитывалась путем подсчета доли положительно окрашенных клеток к маркеру ki-67 из 100 опухолевых клеток. Индекс ki-67 определяли по формуле: пролиферативная активность = количество положительно окрашенных клеток к онкомаркеру ki-67 x 100/общее количество клеток. Статистический анализ результатов обрабатывали в программе Statistica 8.0 [9], определяли t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Результаты получили выражение в сравнительном анализе частоты экспрессии и средних значений показателей в зависимости от сроков до выявления прогрессирования РП. При нарастании интервала времени до прогрессирования заболевания выявлено нарастание частоты экспрессии bcl-2+ и снижение p53+ (табл. 1). Отметим, что корреляции между стадией заболевания и беспрогрессивным периодом обнаружено не было.

Как видно в табл. 1, при нарастании времени безрецидивной выживаемости происходит уменьшение частоты встречаемости опухолей, экспрессирующих p53, причем минимальное значение показателя (в 1,5 раза ниже

по сравнению с больными, не пережившими полгода без прогрессирования) достигнуто у больных с наибольшей длительностью бессобытийного периода (365–540 дней).

У этих же больных выявлен максимальный показатель частоты позитивной экспрессии bcl-2, который в 1,4 (p<0,05) и 1,2 (p<0,05) раза превышает отмеченный в группах с периодом до развития прогрессирования рака в 180 и 181–364 дня соответственно (табл.1, рис. 1).

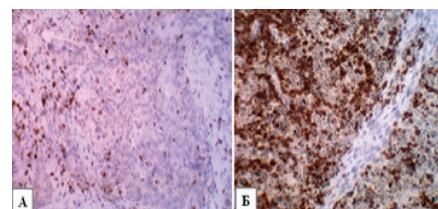


Рис. 1. Плоскоклеточный рак пищевода: А – 360 дней до прогрессирования. Низкая экспрессия bcl-2; Б – 540 дней до прогрессирования. Высокая экспрессия bcl-2. Ув. х 400

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа средних показателей экспрессии ИГХ-маркеров. Показано статистически достоверное снижение доли p53 позитивных опухолевых клеток по мере нарастания интервала времени до прогрессирования. При увеличении времени прогрессирования до 540 дней количество p53 позитивных клеток было в 2,2 раза ниже, чем у больных с развившимся прогрессированием в течение 180 дней с момента операции, и в 1,5 раза ниже при развитии прогрессирования рака от 181 до 364 дней. Во всех случаях различия были статистически достоверны (p<0,05).

Если экспрессия p53+ позитивных клеток достоверно снижается по мере увеличения длительности периода до прогрессирования, то экспрессия bcl-2 имеет противоположную направленность. Средний показатель bcl-2 позитивных клеток в опухоли в 2,3 раза выше при развитии прогрессирования

Таблица 1

Частота экспрессии ИГХ маркеров (p53 и bcl-2) в зависимости от различного интервала времени до наступления прогрессирования, абс. ч. (%)

Время до прогрессирования, дней	Маркер (ИГХ)			
	p53+	p53-	bcl-2+	bcl-2-
< 180	9 (81,8)	2 (18,2)	7 (63,6)	4 (36,4)
От 181 до 364	6 (75)	2 (25)	6 (75)	2 (25)
От 365 до 540	6 (54,5)	5 (45,5)	10 (90,9)	1 (9,1)

Таблица 2

Экспрессия исследованных маркеров у больных с различными периодами до прогрессирования, %

Время до прогрессирования, дней	Экспрессия ИГХ-маркеров			
	p53	bcl-2	ki-67	Е-кадгерин
< 180	60,9±7,4	21,4±3,9	49,7±8,6	65,5±4,6
От 181 до 364	41,9±6,6°↓	48,9±4,6°↑	15,9±4,8°↓	66,3±8,8
От 365 до 540	28,2±4,2°↓	59,5±4,8°↑	19,7±4,9°↓	89,1±4,9°↑↑

Примечание. ° – отличия от показателей до 180 дней ($p < 0,05$); °° – отличия от показателей при 181–364 дня ($p < 0,05$).

от 181 до 364 дней, по сравнению с больными, у которых прогрессирование наступило в течение 180 дней. При увеличении периода без прогрессирования до 540 дней этот показатель возрастает до 2,8 раза ($p < 0,05$).

Самый высокий показатель индекса пролиферации опухолевых клеток, определяемый по ki-67+, выявлен в опухолях с наименьшим периодом времени до наступления прогрессирования. Данный показатель был в 3,1 и 2,5 раза выше по сравнению с показателями в группе до прогрессирования 181–364 и 365–540 дней.

Статистически достоверных различий в показателях индекса пролиферации по доле ki-67+ клеток у больных при развитии прогрессирования в периоды 181–364 и 365–540 дней не выявлено. Следовательно, данный показатель можно рассматривать как маркер раннего (до полугода после операции) прогрессирования рака пищевода.

Оценка пролиферативного потенциала опухолей у тех же больных также выявила ряд различий (рис. 2).

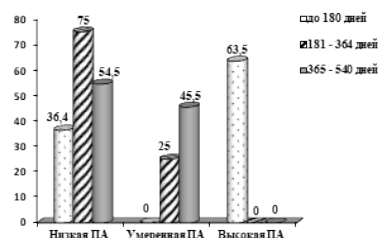


Рис. 2. Проллиферативная активность опухолей (доля) в зависимости от сроков до прогрессирования у пациентов с II – III стадией РП. Ось Y – %

Опухоли с высокой пролиферативной активностью встречались только у больных с ранним периодом до прогрессирования (до 180 дней), а в опухолях больных групп с прогрессированием от 181 до 364 и от 365 до 540 дней такая активность не выявлена.

Опухоли с низкой ПА наиболее ча-

сто встречались в группе с прогрессированием в период 181–364 дня, с умеренной ПА – 365–540 дней. Количество опухолей с умеренной ПА в группе с прогрессированием в период 365–540 дней было в 1,8 раза ($p < 0,05$) выше показателя группы с периодом до прогрессирования 181–364 дня. Следует отметить, что опухоли с умеренной ПА в группе с прогрессированием <180 дней не выявлены.

Больные в группе с прогрессированием <180 и 181–364 дня не показали статистически значимых различий средних значений экспрессии Е-кадгерина. Однако при нарастании времени до прогрессирования от 365 до 540 дней, этот показатель оказался в 1,4 и 1,3 раза соответственно выше по сравнению с ними (различия статистически достоверны при $p < 0,05$) (табл. 2, рис. 3).

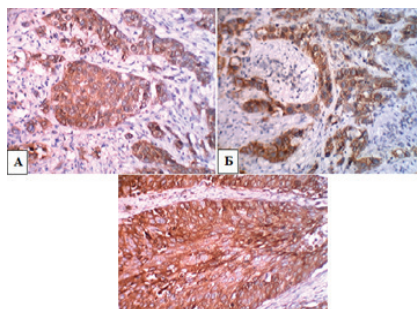


Рис. 3. Плоскоклеточный рак пищевода. Дней до прогрессирования: А–180, Б–364, В–540. Экспрессия Е-кадгерина. Ув. х 400

Выводы. С помощью иммуногистохимического анализа удалось выявить ряд различий по частоте встречаемости и экспрессии молекулярно-биологических маркеров p53, bcl-2, ki-67 и Е-кадгерина, связанных с процессами пролиферации, адгезии и апоптоза опухолевых клеток при разном сроке до развития прогрессирования рака пищевода (<180 дней; от 181 до 364; от 365 до 540 дней). Полученные

результаты показали, что наиболее благоприятный исход хирургического лечения рака пищевода характеризуется высокой экспрессией bcl-2 и Е-кадгерина при низкой пролиферативной активности опухоли и низкой экспрессии p53, что предполагает возможность использования данных маркеров в качестве прогностических, наряду с известными клиническими факторами прогноза.

Литература

1. Бабиченко И.И. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: учебное пособие / И.И. Бабиченко, В.А. Ковязин. – М.: РУДН, 2008. – 109 с.
2. Babichenko I.I. New methods of immunohistochemical diagnosis of tumor growth: study guide / I.I. Babichenko, V.A. Kovyazin. – М.: РУДН, 2008. – 109 p.
3. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки: дис. д-ра мед. наук: 14.00.14 / В.В. Делекторская. – М., 2007. – 240 с.
4. Delektorskaya V.V. Molecular and biological markers of metastasis and prognosis in colon cancer: MD dis.: 14.00.14. / V.V. Delektorskaya. – М., 2007. – 240 p.
5. Дулганов В.К. О метастазировании рака пищевода / В.К. Дулганов, П.К. Дулганов // Материалы 5 Всероссийского съезда онкологов. – Казань, 2000. – Т. 2. – С. 72.
6. Dulganov V.K. On esophageal cancer metastasis / V.K. Dulganov, P.K. Dulganov // Materials of V all-Russian congress of oncologists. – Kazan, 2000. – V. 2. – P. 72.
7. Молекулярные маркеры плоскоклеточного рака пищевода / О.И. Кит, Д.И. Водолажский, А.Л. Базаев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №5. – С. 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26709>.
8. Molecular markers of esophageal squamous cell carcinoma / O.I. Kit, D.I. Vodolazhsky, A.L. Bazaev [et al.] // Modern problems of science and education. – 2017. – №5. – P. 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26709>.
9. Новичкова О.Н. Иммуногистохимическое исследование прогностических маркеров опухоли в рецидивирующих муцинозных карциномах яичников / О.Н. Новичкова, Л.М. Яковлева, Е.В. Новичков // Иммуноонкология. – 2015. – №1. – С. 84–89.
10. Novichkova O.N. Immunohistochemical study of prognostic tumor markers in recurrent mucinous carcinoma of the ovaries / O.N. Novichkova, L.M. Yakovleva, E.V. Novichkov // Immunooncology. – 2015. – №1. – P. 84–89.
11. Патент №2532332 Российская Федерация, МПК А61В. Способ прогнозирования рецидивирования сарком мягких тканей / О.И. Кит, Л.Н. Ващенко, С.С. Тодоров [и др.] – опубл. 10.11.2014, Бюллетень № 31.
12. Patent №2532332 of the Russian Federation, МПК А61В. Method to predict recurrence of soft tissue sarcoma / O.I. Kit, L.N. Vashchenko, S.S. Todorov [et al.] Published 10.11.2014, Bulletin № 31.
13. Прогностическая значимость экспрессии маркеров опухолевой пролиферации ki-67, p53 и bcl-2 у больных колоректальным раком и полипозом / Р.М. Смолякова, А.А.

Машевский, В.Т. Кохнюк [и др.] // Онкологический журнал. – 2008. – Т.2, №1. – С. 29-39.

Prognostic significance of ki-67, p53 and bcl-2 expression in colon cancer and adenomas / R.M. Smolyakova, A.A. Meshevsky, V.T. Kokhnyuk [et al.] // J Oncology. – 2008. – V.2, №1. – P. 29-39.

8. Прогностическое значение p53 и bcl-2 у больных герминогенными опухолями яичка в динамике прогрессирования заболевания и химиотерапевтического лечения / А.В. Сакало, С.В. Базалицкая, Ю.М. Бондаренко [и др.] // Урология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 68-72.

Prognostic value of p53 and bcl-2 in patients with germ cell tumors of the testis in the dynamics of disease progression and chemotherapy /

A.V. Sakalo, S.V. Bazalitskaya, Yu.M. Bondarenko [et al.] // Urology. – 2012. – V.16, №1. – P. 68-72.

9. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд. / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. – Казань, 2012. – 624 с.

Guidance on the immunohistochemical diagnosis of human tumors. 4th ed. / Ed. S.V. Petrov, N.T. Raikhlin. – Kazan, 2012. – 624 p.

10. Черноусов А.Ф. Хирургия пищевода / А.Ф. Черноусов, П.М. Богопольский, Ф.С. Курбанов. – М.: Медицина, 2000. – 350 с.

Chernousov A.F. Esophagus surgery / A.F. Chernousov, P.M. Bogopol'skiy, F.S. Kurbanov. – M.: Meditsina, 2000. – 350 p.

11. Borovikov V.P. STATISTICA: the art of

data analysis on the computer. For professionals. – SPb.: Piter, 2001.

12. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray [et al.] // Int J Cancer. – 2010. – №127. – P. 2893–2917.

13. p53 immunohistochemical expression and patient prognosis in esophageal squamous cell carcinoma / A. Murata, Y. Baba, M. Watanabe [et al.] // Med Oncol. – 2013. – V.30, №4. – P. 728.

14. Systematic review and meta-analysis of immunohistochemical prognostic biomarkers in resected oesophageal adenocarcinoma / L.H. McCormick Matthews, F. Noble, J. Tod [et al.] // Br J of Cancer. – 2015. – V. 113, №1. – P. 107-118. DOI:10.1038/bjc.2015.179.

А.А. Попович, Е.А. Трифонова, А.В. Бочарова,
К.В. Вагайцева, Н.Р. Максимова, В.А. Степанов

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПО ЛОКУСАМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИН- ДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.06

УДК 575.174.015.3

В представленном исследовании в популяционной выборке якутов изучена изменчивость частот аллелей однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ИМТ и ожирением, по данным GWAS. Полученные результаты сопоставлены с данными по 20 популяциям из международного проекта «1000 геномов». Выявлены генетические маркеры, вносящие наибольший вклад в генетическую дифференциацию популяций.

Ключевые слова: популяции человека, полиморфизм, ожирение, индекс массы тела.

In the present study the variability of the GWAS-identified SNP allele frequencies associated with BMI and obesity was studied. The results of our study were compared with data on 20 populations from the international project “1000 Genomes”. Genetic markers that make the greatest contribution to the genetic differentiation of populations were identified.

Keywords: human populations, polymorphism, obesity, body mass index.

Ожирение – это сложное, в значительной степени предотвратимое заболевание, которое, совместно с избыточным весом, затрагивает сегодня более трети мирового населения. Известно, что данный фенотип повышает риск заболеваемости многими социально значимыми болезнями. В частности, избыточный вес и ожирение могут способствовать развитию диабета

2-го типа даже при отсутствии других метаболических нарушений (гипертония, дислипидемия, резистентность к инсулину) [29]. Избыточная масса тела является общепризнанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ишемического инсульта, обуславливающих основную долю смертности в современном мире. Ожирение также связано с онкологическими заболеваниями. Показано, что около 6% раковых заболеваний (4% у мужчин, 7% у женщин) ассоциировано с ожирением [27]. Сравнительно недавно были получены данные о том, что избыточный вес и ожирение повышают риск развития рака желчного пузыря, предстательной железы, эпителия яичников, печени, а также лейкемии [11, 21-23, 26].

Ожирение связано с анатомическими, а также функциональными изменениями мозга человека. Исследования пожилых индивидов показали, что индекс массы тела (ИМТ) отрицательно коррелирует с объемом мозга и ассоциирован с атрофией лобных

долей, гиппокампа и таламуса [10]. Кроме того, ожирение у детей и подростков ассоциировано с меньшим объемом серого вещества в орбитофронтальной коре [28]. Избыточный вес у пациентов в среднем возрасте увеличивает риск развития болезни Альцгеймера, сосудистой деменции на 35 и 33% соответственно, более высокий риск данных заболеваний наблюдается при ожирении [9]. Таким образом, влияние избыточного веса и ожирения на здоровье человека значительно, особенно в сочетании с другими сопутствующими заболеваниями.

Как известно, данный фенотип имеет генетическую природу. Строгая генетическая детерминация ожирения у человека была установлена при исследованиях близнецов, на минимальную наследуемость для которых приходится 40% [12]. В течение последнего десятилетия опубликовано множество научных работ по ассоциации генов-кандидатов с ожирением, однако результаты данных исследований в значительной степени противопо-

НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»: **ПОПОВИЧ Анастасия Андреевна** – к.б.н., м.н.с., anastasia.cherednichenko@medgenetics.ru, **ТРИФОНОВА Екатерина Александровна** – к.м.н., н.с., ekaterina-trifonova@medgenetics.ru, **БОЧАРОВА Анна Владимировна** – м.н.с., anna.bocharova@medgenetics.ru, **ВАГАЙЦЕВА Ксения Валерьевна** – к.б.н., н.с., kseniya.simonova@medgenetics.ru, **СТЕПАНОВ Вадим Анатольевич** – д.б.н., член-корр. РАН, руковод. лаб., врио директора, vadim.stepanov@medgenetics.ru; **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., гл.н.с. Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, nogan@yandex.ru.

речивы [19]. Вероятно, это является результатом действия адаптивных, этнических, экономических и социально-культурных факторов. В частности, у коренных популяций Сибири и Дальнего Востока в период адаптации к низким атмосферным температурам появились особые черты конституции, способствующие снижению теплоотдачи (телосложение с развитой костно-мышечной массой, высокая плотность тела и пр.) [1]. Республика Саха (Якутия) является одним из арктических и субарктических регионов Российской Федерации. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации 2017 г., частота встречаемости ожирения в якутской популяции составляет 593,0 на 100 тыс. населения [3]. Следует сказать, что достаточно высокая распространенность ожирения у индивидов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), также может быть связана не только с адаптивными свойствами, но и с изменением традиционного образа жизни и особенностями современного питания.

Цель настоящей работы заключается в исследовании генетических маркеров, ассоциированных с ожирением и ИМТ, в рамках полногеномного анализа ассоциаций (GWAS), изучении вариабельности этих маркеров в популяционной выборке якутов в сравнении с мировыми популяциями методами статистического анализа полученных данных.

Материалы и методы исследования. Материалом для изучения послужила популяционная выборка якутов. В состав выборки вошли нематисированные и неродственные индивиды численностью 95 чел. Выборка включала 30 мужчин (средний возраст $27,56 \pm 18,61$ лет) и 65 женщин (средний возраст $31,02 \pm 16,49$ лет). Данная выборка собрана ранее на территории с. Бяди Республики Саха (Якутия). Дополнительно в исследование включены результаты генотипирования проекта «1000 геномов» по 20 популяциям (ишаны, гамбийцы, лухья, менде, йоруба, перуанцы, бенгальцы, китайцы (Сишуанбаньна-Дайский автономный округ), китайцы (г. Пекин), южные китайцы, японцы, вьетны, финны, британцы, иберийцы, тосканцы, индийцы (Гуджарат), индийцы телугу, пенджабцы, ланкийские тамилы).

Генетические маркеры для работы выбраны из каталога GWAS, где показали статистически значимые связи в двух и более исследованиях с ИМТ и/или ожирением. Таким образом, ис-

следовано 58 однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP), генотипирование которых проводили методом масс-спектрометрии MALDI-TOF [4]. 7 из 58 SNP (rs10968576, rs13130484, rs11671664, rs12566985, rs17381664, rs2287019 и rs657452) продемонстрировали низкую эффективность генотипирования (менее 70%) и исключены из анализа.

Для проверки соблюдения равновесия Харди-Вайнберга в полученном распределении генотипов и частот аллелей применяли критерий χ^2 . Находили ожидаемую гетерозиготность, отражающую процент гетерозигот в популяционной выборке. Для исследования генетического разнообразия вычисляли значения ожидаемой гетерозиготности, а не наблюдаемой, поскольку в небольших по объему выборках частота генотипов и наблюдаемая гетерозиготность в связи со случайными причинами могут существенно отклоняться от генеральных величин [2]. Генетическую дифференциацию изученных популяций рассчитывали с помощью анализа молекулярной дисперсии (AMOVA). Для исследования генетических взаимоотношений использовали метод главных компонент. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов программ «Arlequin 3.5» и «Statistica 7.0».

Результаты и обсуждение. В настоящей работе проведен анализ генетического разнообразия популяции якутов. Частота предковых аллелей якутской популяционной выборки, значения средней ожидаемой гетерозиготности (H_e) и дифференциации (F_{st}) по исследованным полиморфным вариантам в 21 выборке представлены в таблице. Отклонение распределения частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга у якутов показано для 2 из 51 исследованного SNP: rs2207139, расположенного в межгенном участке, и rs7903146 гена *TCF7L2*. Статистически значимые отклонения ($p < 0,05$) от равновесия Харди-Вайнберга, вероятно, отражают особенности популяционно-генетических процессов, среди которых может быть такой фактор, как функциональная значимость SNP. В общем, популяционная выборка якутов характеризуется значимой генетической вариабельностью: частота предковых аллелей находится в диапазоне от 0,00 по локусу rs13021737 до 1,00 по локусу rs11847697, расположенному в межгенном регионе, и rs13107325 гена *SLC39A8*. Частота предкового аллеля локуса rs13021737

в популяциях из проекта «1000 геномов» варьирует в диапазоне от 0,05 у лухья до 0,21 у тосканцев; rs11847697 – от 0,56 у йоруба до 1,00 у китайцев из г. Пекин, южных китайцев, вьетов и японцев; rs13107325 – от 0,89 у тосканцев до 1,00 у 15 из 20 популяционных выборок из проекта «1000 геномов». Таким образом, показатели вариабельности частот предковых аллелей данных SNP у якутов соответствуют таковым в мировых популяциях.

Средний уровень генетического разнообразия в популяционной выборке якутов по 51 SNP составил 0,340, данный показатель соответствует среднему уровню генетического разнообразия в 21 популяционной выборке по всем изученным SNP – 0,328. Наибольшие показатели генетического разнообразия показаны для локусов rs2112347 гена *LOC441087* и rs7141420 гена *NRXN3*, наименьшие – rs6804842 гена *RARB* и rs9540493, находящегося в межгенном участке. Данные генетические маркеры характеризуются средним уровнем межпопуляционного генетического разнообразия (от 2 до 6,2%), что соответствует уровню генетических различий между популяциями по различным генетическим маркерам, согласно результатам других исследований [8]. Наибольший вклад в генетическую дифференциацию популяций вносят локусы rs1167827 гена *HIP1*, где показатель F_{st} сильно превышает средний F_{st} в изученных популяциях (9,8%) и составляет 45,9%. Данный локус связан с ИМТ в нескольких исследованиях, а продукт гена *HIP1* участвует в клатрин-опосредованном эндоцитозе в клетках, связан с развитием рака простаты и болезнью Гентингтона [15, 17, 18]. Также высокими значениями F_{st} характеризуются rs10182181 и rs11847697, расположенные в межгенном регионе. Маркер rs10182181, согласно результатам каталога GWAS, показал связь с ожирением и ИМТ, а rs11847697 – с ИМТ [7, 13, 14, 16]. Согласно онлайн-ресурсу «HaploReg v4.1» маркер rs10182181 тесно сцеплен с аллельным вариантом rs11676272 гена *ADCY3* ($r^2 = 0,97$; $D' = 0,99$) [20]. Известно, что продукт данного гена широко экспрессируется в различных тканях, а полиморфные варианты гена *ADCY3* связаны с ожирением [6, 25]. Эпигенетические исследования показали значимость метилирования CpG-сайтов гена *ADCY3* в молекулярных механизмах развития ожирения [24]. Наименьшие генетические различия между популяциями

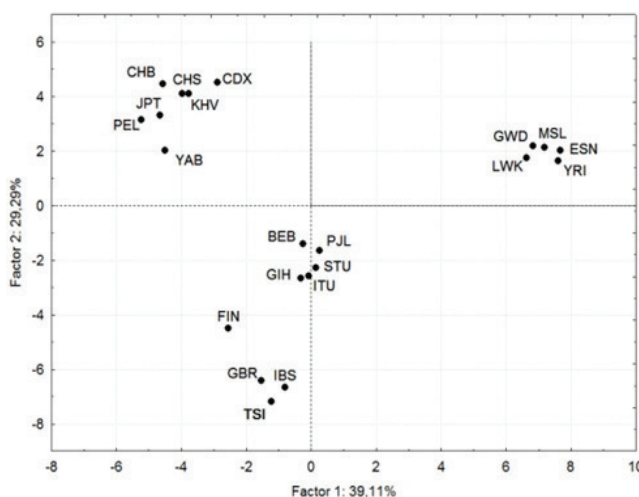
Результаты генетического разнообразия и дифференциации популяционных выборок по исследованным 51 SNP

SNP	Предковый аллель	Частота предковых аллелей (якуты)	He (21 популяция)	Fst	SNP	Предковый аллель	Частота предковых аллелей (якуты)	He (21 популяция)	Fst
rs10182181	G	0,147	0,387	0,222	rs2568958	G	0,053	0,368	0,126
rs10938397	A	0,870	0,410	0,037	rs3101336	T	0,053	0,368	0,126
rs1121980	A	0,324	0,434	0,052	rs3810291	G	0,598	0,371	0,185
rs1167827	G	0,089	0,276	0,459	rs3817334	C	0,665	0,409	0,057
rs11847697	C	1,000	0,246	0,219	rs571312	C	0,768	0,372	0,042
rs12429545	G	0,711	0,257	0,088	rs633715	T	0,582	0,248	0,049
rs12446632	G	0,979	0,135	0,036	rs6567160	T	0,768	0,345	0,023
rs12463617	A	0,165	0,259	0,029	rs6804842	A	0,363	0,468	0,062
rs12940622	A	0,371	0,443	0,065	rs6864049	G	0,702	0,379	0,072
rs13021737	A	0,000	0,205	0,019	rs7138803	G	0,737	0,369	0,048
rs13107325	C	1,000	0,116	0,076	rs7141420	T	0,418	0,476	0,036
rs13191362	A	0,953	0,115	0,047	rs7164727	C	0,847	0,406	0,167
rs1421085	T	0,697	0,305	0,118	rs7195386	C	0,694	0,373	0,165
rs1514175	A	0,541	0,436	0,083	rs7498665	G	0,263	0,328	0,099
rs1516725	C	0,989	0,193	0,024	rs7531118	T	0,555	0,335	0,160
rs1558902	T	0,654	0,306	0,120	rs7647305	T	0,228	0,322	0,105
rs16851483	G	0,815	0,228	0,117	rs7903146	T	0,043	0,293	0,097
rs17094222	T	0,769	0,274	0,096	rs8050136	A	0,326	0,399	0,061
rs17782313	T	0,761	0,356	0,025	rs887912	C	0,984	0,201	0,119
rs1800437	G	0,823	0,268	0,019	rs9540493	A	0,750	0,447	0,061
rs2030323	A	0,255	0,328	0,145	rs9568867	G	0,707	0,245	0,087
rs2033529	A	0,648	0,284	0,046	rs9641123	G	0,744	0,337	0,124
rs2112347	G	0,451	0,488	0,020	rs9816226	T	0,989	0,230	0,041
rs2206277	C	0,640	0,323	0,040	rs987237	A	0,747	0,280	0,047
rs2207139	A	0,686	0,273	0,061	rs9941349	C	0,676	0,364	0,070
rs2531995	C	0,633	0,375	0,139	Среднее	-	-	0,328	0,098

Примечание. He (21 популяция) – значения средней ожидаемой гетерозиготности в 21 популяции (якутская популяция и 20 популяций из проекта «1000 геномов»), Fst – значения генетической дифференциации популяций.

обнаружены для локуса rs13021737 и rs1800437, где Fst составляет 1,9%.

На рисунке представлен анализ генетических взаимоотношений мировых популяций по частоте предковых аллелей генетических маркеров, ассоциированных с ожирением и ИМТ. Первые 2 главные компонента объясняют 68,4% общей вариальности частот аллелей в анализируемых популяционных выборках. Положение исследованных популяций в пространстве главных компонент отража-



Положение популяций в пространстве двух первых главных компонент частот аллелей 51 SNP: YAB – якуты, ESN – ишаны, GWD – гамбийцы, LWK – лухья, MSL – менде, YRI – йоруба, PEL – перуанцы, BEB – бенгалцы, CDX – китайцы (Сишунбаньна-Дайский автономный округ), CHB – китайцы (г. Пекин), CHS – южные китайцы, JPT – японцы, KHV – вьетцы, FIN – финны, GBR – британцы, IBS – иберийцы, TSI – тосканцы, GIH – индийцы (Гуджарат), ITU – индийцы телугу, PJI – пенджабцы, STU – ланкийские тамилы

ет их географическую локализацию, т.е. популяции, проживающие географически близко, попадают в один кластер (африканский, восточно-азиатский, западно-европейский кластеры и кластер Индостана), что соответствует результатам, полученным в предыдущих работах [5]. Популяционная выборка якутов расположена в пространстве главных компонент совместно с восточно-азиатскими популяциями, что характеризует ее генетическую близость с данным кластером. Якуты, как и популяционные выборки китайцев, японцев и вьетов, принадлежат к монголоидной расе.

Первая главная компонента, вероятно, соответствует вкладу нескольких климатогеографических факторов: обнаружена корреляция значений данной компоненты по 51 SNP с абсолютной широтой ($R=-0,596$, $p=0,004$) и долготой ($R=-0,636$, $p=0,002$) и температурными показателями (среднегодовая температура ($R=0,556$, $p=0,009$), температура наиболее холодного ($R=0,642$, $p=0,002$) и теплого ($R=0,438$, $p=0,047$) месяцев и разброс температур ($R=-0,607$, $p=0,004$)). Вторая главная компонента отражает изменение показателя абсолютной долготы ($R=0,599$, $p=0,004$).

Закключение. В настоящее время ожирение стало одной из важнейших медико-социальных проблем в связи с его прогрессирующим распространением и тяжестью осложнений. Генетическая предрасположенность является одним из важных факторов патогенеза ожирения. В данной работе выявлено высокое генетическое разнообразие и дифференциация в 21 мировой популяции по исследованным генетическим маркерам, ассоциированным с ожирением и показателем индекса массы тела. Якутская популяция характеризуется существенной внутривнутрипопуляционной генетической вариальностью (0,340). Обнаружена связь частот аллелей по 51 SNP с изменением климатических и географических условий. Анализ главных компонент показал генетическое родство якутской популяции с восточно-азиатскими популяционными выборками (китайцы, японцы и вьетцы). Выявлены генетические маркеры, которые в большей степени характеризуют генетические различия между исследованными популяциями, в частности rs1167827 гена *HIP1*, rs10182181 и rs11847697, расположенные в межгенном регионе.

Работа выполнена при поддержке РФФИ № 18-04-00758.

Литература

1. Алексеева Т. И. Географическая среда и биология человека / Т. И. Алексеева. – М.: Мысль, 1977. – 302 с.
2. Животовский Л.А. Популяционная биометрия / Л.А. Животовский. – М.: Наука, 1991. – 271 с.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskiy-sbornik-2017-god> Accessed May 20, 2019.
4. Степанов В.А. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом MALDI-TOF масс-спектрометрии: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека / В.А. Степанов, Е.А. Трифонова // Молекулярная биология. – 2013. – №47(6). – С. 976-986. DOI: 10.7868/S0026898413060153.
5. Степанов В.А. Multiplex SNP genotyping by MALDI-TOF mass spectrometry: Frequencies of 56 immune response gene SNPs in human populations / V.A. Stepanov, E.A. Trifonova // Molecular Biology. – 2013. – №47(6). – P. 852-862. DOI: 10.1134/S0026893313060149.
6. Степанов В.А. Этногеномика населения Сибири и Средней Азии / В.А. Степанов. – Томск: Печатная мануфактура, 2002. – 242 с.
7. Степанов В.А. Ethnogenomic population of Siberia and Central Asia / V.A. Stepanov – Tomsk: Printed Manufactory. – 2002. – 242 p.
8. Adenylate cyclase 3: a new target for anti-obesity drug development / L. Wu, C. Shen, M. Seed Ahmed [et al.] // *Obes Rev.* – 2016. – 17(9). – P. 907-914. DOI: 10.1111/obr.12430.
9. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index / E.K. Speliotes, C.J. Willer, S.I. Berndt [et al.] // *Nat Genet.* – 2010. – 42(11). – P. 937-948. DOI:10.1038/ng.686.
10. Between Lake Baikal and the Baltic Sea: genomic history of the gateway to Europe / P. Triska, N. Chekanov, V. Stepanov [et al.] // *BMC Genet.* – 2017. – 18(1). DOI: 10.1186/s12863-017-0578-3.
11. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies / K.J. Anstey, N. Cherbuin, M. Budge [et al.] // *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* – 2011. – 5. – P. 426-437. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x.
12. Brain structure and obesity / C.A. Raji, A.J. Ho, N.N. Parikshak [et al.] // *Hum Brain Mapp.* – 2010. – 31(3). – P. 353-364. DOI: 10.1002/hbm.20870.
13. Discacciati A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer—a dose-response meta-analysis of prospective studies / A. Discacciati, N. Orsini, A. Wolk // *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* – 2012. – 23(7). – P. 1665-1671. DOI: 10.1093/annonc/mdr603.
14. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment / J. Wardle, S. Carnell, C.M. Haworth [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – 87. – P. 398-404.
15. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology / A.E. Locke, B. Kahali, S.I. Berndt [et al.] // *Nature.* – 2015. – 518(7538). – P. 197-206. DOI:10.1038/nature14177.
16. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index / J.F. Felix, J.P. Bradfield, C. Monnereau [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2016. – 25(2). – P. 389-403. DOI:10.1093/hmg/ddv472.
17. Genome-wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population / M. Akiyama, Y. Okada, M. Kanai [et al.] // *Nat Genet.* – 2017. – 49(10). – P. 1458-1467. DOI: 10.1038/ng.3951.
18. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture / S.I. Berndt, S. Gustafsson, R. Mägi [et al.] // *Nat Genet.* – 2013. – 45(5). – P. 501-512. DOI:10.1038/ng.2606.
19. Genome-wide meta-analysis of 241,258 adults accounting for smoking behaviour identifies novel loci for obesity traits / A.E. Justice, T.W. Winkler, M.F. Feitosa [et al.] // *Nat Commun.* – 2017. – 8. DOI: 10.1038/ncomms14977.
20. Genome-wide physical activity interactions in adiposity - A meta-analysis of 200,452 adults / M. Graff, R.A. Scott, A.E. Justice [et al.] // *PLoS Genet.* – 2017. – 13(4). e1006528. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006528.
21. GWAS Catalog [Electronic resource]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> Accessed September 30, 2018.
22. HaploReg v4.1 [Electronic resource]. URL: <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php> Accessed September 12, 2018.
23. Larsson S.C. Obesity and the risk of gall-bladder cancer: a meta-analysis / S.C. Larsson, A. Wolk // *Br J Cancer.* – 2007. – 96(9). – P. 1457-1461.
24. Larsson S.C. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies / S.C. Larsson, A. Wolk // *Int J Cancer J Int Cancer.* – 2008. – 122(6). – P. 1418-1421.
25. Larsson S.C. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies / S.C. Larsson, A. Wolk // *Br J Cancer.* – 2007. – 97(7). – P. 1005-1008.
26. Many obesity-associated SNPs strongly associate with DNA methylation changes at proximal promoters and enhancers / S. Voisin, M.S. Almén, G.Y. Zheleznyakova [et al.] // *Genome Med.* – 2015. – 7. – P.103. DOI: 10.1186/s13073-015-0225-4.
27. Maternal preconception body mass index and offspring cord blood DNA methylation: exploration of early life origins of disease / X. Liu, Q. Chen, H.J. Tsai [et al.] // *Environ Mol Mutagen.* – 2014. – 55(3). – P. 223-230. DOI: 10.1002/em.21827.
28. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis / C.M. Olsen, A.C. Green, D.C. Whiteman [et al.] // *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. – 2007. – 43(4). – P. 690-709.
29. Polednak A.P. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers / A.P. Polednak // *Cancer Detect Prev.* – 2008 – 32(3). – P. 190-199. DOI: 10.1016/j.cdp.2008.08.004.
30. Reinert K.R.S. The Relationship between Executive Function and Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review / K.R.S Reinert, E.K. Po'e, S.L. Barkin [et al.] // *J Obes.* – 2013. – P. 1-10. DOI: 10.1155/2013/820956.
31. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies / A. Abdullah, A. Peeters, M. de Courten [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2010. – 89(3). – P. 309-319. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.04.012.

Л.Б. Ким, Л.П. Осипова, А.А. Розуменко, А.Н. Путятин,
Г.С. Русских, Т.В. Козарук, Н.П. Воронина

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ВЗАИМОСВЯЗЬ ОТДЕЛЬНЫХ КЛАССОВ ЛИПИДОВ С УРОВНЕМ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У МУЖЧИН НА АЗИАТСКОМ СЕВЕРЕ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.07

УДК 577.112.856[.115].125[.175.622]
624:616-055.1(571.121)

Проведена сравнительная оценка основных параметров метаболизма липидов и половых гормонов у мужчин – коренных и некоренных жителей Азиатского Севера – относительно практически здоровых мужчин Западной Сибири (группа сравнения). Установлено, что липидный профиль у коренных мужчин отличался сдвигом спектра липопротеидов в сторону холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) по сравнению с профилем липидов у некоренного населения и группы сравнения. Коэффициент атерогенности (КА) у коренных жителей не превысил допустимых значений. Выявлена положительная корреляция уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и КА с календарным возрастом, а также содержания ХС ЛПВП с ДГЭА-С как у коренных, так и некоренных жителей Азиатского Севера. У некоренных жителей выявлена отрицательная корреляция уровня ДГЭА-С с триглицеридами и КА, высокое содержание общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП и высокий КА.

Ключевые слова: липидный профиль, половые гормоны, коренные и некоренные жители, Азиатский Север, Арктическая зона Российской Федерации.

A comparative assessment of the main parameters of lipid and sex hormone metabolism in men – the indigenous and non-indigenous residents of the Asian North – and relatively healthy men in Western Siberia was carried out (comparison group). It was found that the lipid profile in indigenous men was characterized by a shift in the spectrum of lipoproteins towards high density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol) compared with the lipid profile in the non-indigenous population and the comparison group. The atherogenicity coefficient (CA) in the indigenous people did not exceed the permissible values. A positive correlation was found between the cholesterol level of low density lipoproteins (LDL cholesterol) and CA with a calendar age, as well as the content of HDL cholesterol with DHEA-S of both indigenous and non-indigenous residents of the Asian North. DHEA-S level in non-indigenous population was found to negatively correlate with triglycerides and atherogenic coefficient. This group of men was characterized by high levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol and high atherogenic coefficient.

Keywords: lipid profile, sex hormones, indigenous and non-indigenous residents, Asian North, Arctic zone of the Russian Federation.

Введение. В последнее десятилетие экономическое развитие Арктической зоны Российской Федерации (АЗРФ) рассматривается как приоритетное направление в государственной политике страны, поскольку разведка и освоение огромных запасов природного газа и нефти на территории Арктики позволят достичь устойчивого экономического роста и повышения качества жизни не только жителей АЗРФ, но всей страны в целом.

Часто по климатическим факторам и географическому положению ряд исследователей выделяют Европейский и Азиатский Север России [4, 7, 8]. Не исключено, что эти факторы, наряду с

особенностями питания, национальной принадлежностью, возрастом, степенью физической подготовки и активности, экологической обстановкой, наследственностью, определяют складывающуюся демографическую ситуацию в этих регионах. В частности, известно, что общая заболеваемость, зарегистрированная впервые в жизни, по МКБ-10 (A00–T98) на 100 000 населения за 2007–2016 гг. в Ямало-Ненецком автономном округе (Азиатский Север России) выше, чем в Мурманской области (Европейский Север России) [3]. Такое же соотношение сохранялось и в отношении артериальной гипертонии.

Распространенность основных заболеваний органов кровообращения у некоренного населения АЗРФ и высокий риск развития патологии сердечно-сосудистой системы обусловлены негативным влиянием экстремальных климатогеографических факторов, таких как холод, ветер, сухость воздуха, контрастный фотопериодизм, интенсивное космическое излучение, геомагнитные флуктуации, нарастающее техногенное загрязнение ряда территорий.

Наряду с этим рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в экстремальных условиях АЗРФ многие

авторы связывают с неблагоприятным липидным профилем [5, 9, 11, 21]. На характер липидного обмена каждого человека влияют многие факторы: питание, степень физической подготовки и активности, экологическая обстановка, наследственность, возраст, национальная принадлежность, место проживания. В частности, у жителей восточной части юга Архангельской области (61–62° с. ш.) были выявлены более высокие значения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и фосфолипидов по сравнению с аналогичными показателями жителей западной части региона [17]. Можно ожидать, что обследование представителей коренных и некоренных жителей, проживающих в одной местности, позволит выявить в этих группах особенности липидного метаболизма, не связанных с влиянием климатогеографических факторов АЗРФ.

Общезвестно, что ведущая роль в процессе атерогенеза принадлежит ХС ЛПНП. В условиях окислительного стресса ХС ЛПНП подвергаются модификации, приводящей к существенному повышению их атерогенных свойств. Содержание окисленных ХС ЛПНП значительно увеличивается в процессе старения [22]. С возрастом изменяется также содержание поло-

ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск: **КИМ Лена Борисовна** – д.м.н., гл.н.с. – руковод. группы, lenkim@centercem.ru, **РОЗУМЕНКО Александр Анатольевич** – к.б.н., с.н.с., alexandr.rozumenko@gmail.com, **ПУТЯТИНА Анна Николаевна** – к.м.н., н.с., putyatina@ngs.ru, **РУССКИХ Галина Сергеевна** – к.б.н., с.н.с., russkikh_g@mail.ru, **КОЗАРУК Татьяна Владимировна** – врач НИИЭКМ, **ВОРОНИНА Наталья Петровна** – д.б.н., с.н.с., врач НИИЭКМ; **ОСИПОВА Людмила Павловна** – к.б.н., зав. лаб. ФИЦ ИЦиГ СО РАН, с.н.с. Новосибирского нац. иссл. гос. ун-та, ludos77@yandex.ru.

вых гормонов. В частности, у мужчин, жителей Европейского Севера, в возрасте 60–69 лет содержание дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) составило 1/3 от его уровня в группе молодых лиц (до 29 лет) [25]. При этом корреляционных связей между уровнем ДГЭА-С и липидными показателями обнаружено не было. Тем не менее, в ряде эпидемиологических исследований у мужчин была обнаружена связь между низким уровнем ДГЭА и ДГЭА-С с повышением риска ССЗ [19, 20]. Однако в другой работе показано отсутствие такой связи [23]. У горняков на Европейском Севере степень кардиоваскулярного риска, измеренного по шкале SCORE, была значительно выше по сравнению с данными группы мужчин, живущих в Западной Сибири [25]. С увеличением календарного возраста северян возрастала и степень кардиоваскулярного риска – от низких до очень высоких значений.

Актуальность настоящего исследования связана также с тем, что появляются сообщения о тенденции к «стиранию» различий в липидном профиле коренных и некоренных северян, которая может быть обусловлена изменением образа жизни первых [2].

Цель исследования: выявить особенности липидного спектра у коренных и некоренных жителей Азиатского Севера, проживающих на одной географической широте, и оценить взаимоотношения отдельных показателей липидного обмена с уровнем ДГЭА-С и тестостероном.

Материалы и методы исследования. Исследование проводили в весенний период (март–апрель) среди мужчин жителей с. Самбург (67° с. ш., 78° в. д.) Ямало-Ненецкого автономного округа. На основании информированного согласия в исследование были включены представители коренного населения (1-я группа, 18 мужчин, средний возраст 38,06±2,92 года) и некоренные жители (2-я группа, 19 мужчин, средний возраст 43,79±2,68 года, полярный стаж 23,75±5,22 года). Коренное население – лесные и тундровые ненцы, сохранившие традиционный тип питания, занимающиеся оленеводством, рыболовством, охотой. Представители некоренного населения были заняты физическим трудом, предпочитали европейский тип питания. Обе группы были сопоставимы по классу физической активности (1,4–1,6). Группу сравнения составили практически здоровые мужчины аналогичного возраста (3-я группа, 14 мужчин, средний возраст 42,86±3,45

года), проживающие в Новосибирске (55° с. ш., 82° в. д., Западная Сибирь).

Настоящее исследование, одобренное биоэтическими комитетами ФИЦ ИЦиГ СОРАН и ФИЦ ФТМ, выполнялось в соответствии с требованиями документов «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Практика клинической практики в РФ».

Забор крови проводили из локтевой вены натощак после ночного голодания. Определяли содержание общего ХС (ОХС), ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и ХС ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), ДГЭА-С, тестостерона, рассчитывали коэффициент атерогенности (КА).

Содержание ОХС и ТГ определяли с помощью наборов фирмы Thermo Fisher Scientific (USA), ХС ЛПВП и ХС ЛПНП – наборов фирмы DiaSys (Germany), измерения проводили на автоматическом биохимическом анализаторе AU 480 Beckman Coulter (USA). Содержание ДГЭА-С и тестостерона исследовали с помощью тест-систем «Стероид ИФА-ДГЭА-сульфат» и «Стероид ИФА-тестостерон» (Россия) для ИФА. Результаты считывали с помощью микропланшетного ридера Stat Fax-2100 (Awarenes Technology Inc., USA).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 10 (Stat Soft Inc., USA). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали U-критерий

Манна-Уитни. Для оценки связи между отдельными признаками использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднеарифметическая величина, m – ошибка средней. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Содержание липидов, половых гормонов и КА в исследуемых группах представлено в табл. 1. У мужчин 1-й группы содержание липидов за исключением ХС ЛПВП было статистически значимо ниже относительно данных 2-й группы.

В 1-й группе содержание ТГ было ниже в 2,3 раза, ХС ЛПОНП в 2,8 раза, ОХС в 1,2 раза по сравнению с данными показателями 2-й группы, что отразилось на величине КА: он оказался в 2,1 раза ниже по сравнению с КА 2-й группы. Содержание ХС ЛПВП в 1-й группе было выше в 1,4 раза по сравнению с данными 2-й группы. Содержание ТГ в 1-й группе было в 1,3 раза ниже по отношению к 3-й группе. Отражением этнических различий в метаболических процессах, формирующихся при длительной адаптации к условиям Севера, являются особенности липидного обмена, выявленные в исследовании [1], проведенном среди юношей европеоидов–уроженцев Севера в первом–втором поколениях и студентов из числа аборигенного населения Магаданской области (эвены, коряки, чукчи). Было выявлено, что содержание в крови ОХС, ТГ, ХС ЛПНП в группе аборигенов ниже, а концентрация ХС ЛПВП выше аналогичных характеристик в группе европеоидов–уроженцев Севера.

Таблица 1

Содержание липидов и половых гормонов в сыворотке крови у мужчин, представителей коренного и некоренного населения АЗРФ ($M \pm m$)

Показатель	Группа			p
	коренные	некоренные	сравнения	
	1-я	2-я	3-я	
Возраст, лет	38,06±2,92	43,79±2,68	42,86±3,45	–
ОХС, мм/л	4,76±0,24	5,70±0,35	4,41±0,26	1-2=0,034 2-3=0,006
ТГ, мм/л	0,82±0,06	1,86±0,32	1,40±0,22	1-2=0,002 1-3=0,010
ХС ЛПОНП, мм/л	0,24±0,04	0,66±0,15	–	1-2=0,011
ХС ЛПНП, мм/л	3,06±0,23	3,67±0,31	2,49±0,17	1-3=0,050 2-3=0,002
ХС ЛПВП, мм/л	1,32±0,07	0,97±0,07	0,92±0,07	1-2=0,001 1-3=0,001
КА	2,30±0,23	4,91±0,57	4,28±0,59	1-2=0,001 1-3=0,002
ДГЭА-С, мкг/мл	2,33±0,19	2,14±0,17	1,84±0,15	1-3=0,050
Тестостерон, нМ/л	23,04±1,74	18,88±1,99	18,43±2,10	1-3=0,034

В нашем исследовании во 2-й группе содержание ТГ, ОХС, ХС ЛПНП и величина КА превышали допустимые значения, что свидетельствует о нарушении липидного обмена, наличии гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии. Следует отметить, что липидный профиль лиц 2-й группы не отличался от данных, полученных З.Н. Кривошапкиной с соавт. [14] при обследовании некоренных жителей Якутии с полярным стажем более 20 лет. Содержание ОХС и ХС ЛПНП во 2-й группе превышали данные 3-й группы, липидные показатели которой соответствовали нормативным значениям, за исключением КА (табл. 1).

Известно, что с эндотелием капилляров связана липопротеиновая липаза, которая гидролизует ТГ, входящие в состав хиломикронов (ХМ) и ХС ЛПОНП, при этом последние трансформируются в ХС ЛПВП. Причинами развития гипертриглицеридемии может являться повышенное образование ЛПОНП в печени, нарушение гидролиза ТГ в ХМ и ХС ЛПОНП и превращение их в ремнанты, а также блокада рецепторного поглощения клетками ремнантов ХМ и ХС ЛПОНП [16].

Сдвиг спектра липопротеидов в сторону ХС ЛПВП в 1-й группе можно рассматривать как проявление целесообразного и экономного метаболического фона, описанного ранее как «северный», или «полярный» метаболический тип [6, 12, 13]. Нормолипидемию в 1-й группе можно объяснить способностью печени к активной эстерификации ХС, интенсивному биосинтезу желчных кислот и транспортировке стероидов в желчь [10].

Общепринято рассматривать повышенное содержание ХС ЛПНП в качестве ключевого фактора развития сердечно-сосудистой патологии. Так, в исследовании [24] уровень ХС ЛПНП оказался предиктором кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Кроме того, у лиц с сахарным диабетом и инсулинорезистентностью, а также у пациентов пожилого возраста прогностическое значение этого параметра возрастает. Средний уровень ХС ЛПНП может несколько отличаться в разных популяциях, что обусловлено как генетическими особенностями, так и влиянием окружающей среды.

Содержание половых гормонов в 1-й и 2-й группах не различалось (табл. 1). Однако содержание ДГЭА-С и тестостерона в 1-й группе было выше относительно данных 3-й группы. При этом содержание половых гормонов

во всех группах соответствовало референсным значениям.

Таким образом, при сравнении двух групп мужчин, близких по возрасту и относящихся к одному классу физической активности, проживающих в одной географической местности Азиатского Севера, расположенной на одной северной широте, выявлены существенные различия в липидном обмене. В 1-й группе сформирован более благоприятный липидный профиль, о чем свидетельствуют меньшее содержание ОХС, ТГ, ХС ЛПОНП и большее содержание ХС ЛПВП относительно этих показателей во 2-й группе. КА, который рассматривается как прогностический показатель атерогенеза и склонности к развитию сердечно-сосудистой патологии, в 1-й группе не превысил 2,30. Во 2-й группе отмечено превышение содержания ОХС, ТГ, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и КА, что позволяет говорить о нарушении липидного обмена и отнести этих мужчин в группу риска развития сердечно-сосудистой патологии. Справедливость этого положения подтверждают более выраженные отклонения в липидном профиле у некоренных жителей, страдающих ИБС по сравнению с данными коренного населения с этой же патологией [15]. По-видимому, выявленные различия между 1-й и 2-й группой связаны с образом жизни и характером

питания, которые являются отражением этнической принадлежности.

Для понимания особенностей гормонально-метаболических взаимоотношений исследовали корреляционные связи между изученными показателями (табл. 2). Анализ показал, что между отдельными показателями липидного обмена существует ряд корреляций, присущий всем трем группам: а) сильная положительная взаимосвязь между содержанием ОХС и ХС ЛПНП; б) положительная корреляция между содержанием ТГ и КА, причем в 1-й группе наблюдалась связь средней силы, во 2-й и 3-й группах – сильная связь; в) отрицательная корреляция между содержанием ХС ЛПВП и КА. В 1-й группе наблюдалась корреляция средней силы, во 2-й и 3-й группах – сильная связь. Выявленные корреляции отражали тесную положительную связь между проатерогенными фракциями липидов и отрицательную связь между антиатерогенной фракцией и КА.

Однако больший интерес представляли статистически значимые корреляции, выявленные в группах мужчин, живущих в одной географической местности Азиатского Севера. Общими для мужчин 1-й и 2-й групп были положительные корреляции между содержанием ДГЭА-С и ХС ЛПВП, содержанием ХС ЛПНП и возрастом, показа-

Таблица 2

Взаимосвязь показателей липидного профиля с уровнем половых гормонов и возрастом у представителей коренного и некоренного населения Азиатского Севера (г; р)

Показатель	Группа		
	коренные	некоренные	сравнения
ОХС – возраст	–	0,54; 0,021	–
ОХС – ТГ	–	–	0,71; 0,005
ОХС – ХС ЛПНП	0,83; 0,0005	0,81; 0,0005	0,99; 0,0005
ОХС – КА	–	–	0,73; 0,003
ОХС – Тестостерон	–	–	-0,58; 0,031
ТГ – ХС ЛПОНП	–	0,85; 0,0005	–
ТГ – ХС ЛПНП	0,51; 0,031	–	0,73; 0,003
ТГ – ХС ЛПВП	–	-0,75; 0,0003	-0,63; 0,015
ТГ – КА	0,66; 0,004	0,92; 0,0005	0,79; 0,001
ТГ – ДГЭА-С	–	-0,47; 0,044	–
ХС ЛПВП – ХС ЛПОНП	–	-0,74; 0,001	–
ХС ЛПВП – КА	-0,61; 0,015	-0,81; 0,0005	-0,82; 0,0005
ХС ЛПВП – ДГЭА-С	0,68; 0,005	0,48; 0,046	–
ХС ЛПНП – Возраст	0,52; 0,028	0,81; 0,0005	–
ХС ЛПНП – ХС ЛПВП	–	0,52; 0,026	–
ХС ЛПНП – КА	0,72; 0,001	–	0,80; 0,001
ХС ЛПНП – Тестостерон	–	–	-0,59; 0,026
КА – Возраст	0,55; 0,022	0,47; 0,045	–
КА – ХС ЛПОНП	–	0,81; 0,0005	–
КА – ДГЭА-С	–	-0,62; 0,005	–

телем КА и календарным возрастом мужчин. Наряду с этим только в 1-й группе отмечены корреляции между содержанием ХС ЛПНП и ТГ, содержанием ХС ЛПНП и КА.

Во 2-й группе мужчин отмечены положительные корреляции между содержанием ОХС и возрастом, содержанием ХС ЛПОНП и ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП и КА, отрицательные корреляции между содержанием ХС ЛПВП и ТГ, ДГЭА-С и ТГ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП, ДГЭА-С и КА. Для этой группы характерны корреляции между более атерогенной фракцией липидов – ХС ЛПОНП с КА, ТГ, чем в 1-й группе (ХС ЛПНП).

Выявленные только во 2-й группе отрицательные корреляции содержания ДГЭА-С и КА, а также ДГЭА-С и ТГ свидетельствуют об активном участии этого гормона в регуляции обмена липидов у некоренного населения Азиатского Севера. Можно предполагать, что увеличение содержания ДГЭА-С приведет к снижению КА и уровня ТГ. Имеются данные о том, что у здоровых добровольцев молодого и среднего возраста в составе частиц ХС ЛПВП и ХС ЛПНП обнаружен ДГЭА [18]. В процессе старения содержание ДГЭА и ДГЭА-С в частицах ХС ЛПНП прогрессивно снижалось, и у лиц старше 65 лет эти гормоны в ХС ЛПНП практически не обнаруживались. В этом же исследовании на модели *in vitro* ДГЭА повышал устойчивость ХС ЛПНП к окислению. При этом способность ДГЭА ингибировать окисление ХС ЛПНП превышала антиокислительную способность витамина Е [18]. В нашем исследовании статистически значимые корреляционные связи между ДГЭА-С и показателями липидного обмена (ХС ЛПВП и ТГ) выявлены только в 1-й и 2-й группах, что свидетельствует об особенностях характера взаимоотношений отдельных показателей липидного обмена с уровнем ДГЭА-С у мужчин, живущих на Азиатском Севере.

В 3-й группе мужчин выявлены положительные корреляции между содержанием ОХС и ТГ, ОХС и КА, уровнем ТГ и ХС ЛПНП, содержанием ХС ЛПНП и КА, но отрицательные корреляции содержания ОХС с тестостероном, ТГ с ХС ЛПВП, ХС ЛПНП с тестостероном. Такие взаимосвязи свидетельствуют о неблагоприятном липидном профиле, кардиоваскулярном риске умеренной степени. Характерным для 3-й группы явилось значимое участие тестостерона в обмене липидов, при этом выявленные взаимосвязи между содержанием ОХС, ХС ЛПНП и ТГ мо-

гут предопределять повышенный КА.

Полученные результаты липидного профиля и половых гормонов у мужчин позволяют дифференцировать их по степени риска развития заболеваний, сопровождающихся нарушением обмена липидов. Первую группу мужчин можно рассматривать как благоприятную по этому критерию, поскольку показатели липидного обмена не выходят за пределы нормативных значений. Не исключено, что это обеспечивается высоким уровнем половых гормонов и особенностями традиционного питания. Тем не менее, не следует забывать, что в этой группе обнаружены корреляционные связи содержания ХС ЛПНП с ТГ и КА.

Мужчин 2-й группы можно отнести к группе высокого риска, поскольку у них наблюдали гипертриглицеридемию и гиперхолестеринемию, повышенный КА. Корреляционный анализ продемонстрировал влияние возрастного фактора, ХС ЛПОНП и ДГЭА-С на формирование фона для риска развития атерогенных заболеваний. Такого рода изменения липидного спектра можно рассматривать как своеобразную «плату» за проживание в экстремальных климатических условиях. Мужчин 3-й группы можно охарактеризовать как группу умеренного риска развития атерогенных заболеваний. Сложные взаимосвязи между про- и антиатерогенными фракциями липидов, участие тестостерона в регуляции уровня ОХС и ХС ЛПНП обеспечили лишь повышение КА.

Заключение. При сравнительном исследовании липидного профиля и половых гормонов у мужчин, коренных и некоренных жителей, одинакового возраста, проживающих в одной климатогеографической местности Азиатского Севера, но отличающихся характером и типом питания, выявлен ряд особенностей. У коренных мужчин на фоне оптимального содержания ОХС, ТГ, ХС ЛПОНП отмечен сдвиг липидного спектра в сторону ХС ЛПВП по сравнению с профилем липидов у некоренных мужчин. О более благоприятном липидном профиле у коренных жителей свидетельствует также показатель КА. Можно полагать, что благоприятный липидный профиль у коренных жителей, обусловленный традиционным образом жизни и питания, позволяет сохранить здоровье, предупредить развитие болезней цивилизации, в том числе ССЗ.

У некоренных мужчин отмечено превышение содержания ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и КА (4,91), что позволяет го-

ворить о неблагоприятном липидном профиле и отнести этих мужчин в группу высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Выявлены корреляционные связи в липидном профиле, которые «объединены» условиями проживания в одной географической местности и являются характерными для жителей Азиатского Севера. Отмечена связь календарного возраста с ХС ЛПНП, КА (для коренных и некоренных жителей), ОХС (для некоренных жителей). Кроме того, для северян (коренные и некоренные жители) характерны положительная связь ДГЭА-С с ХС ЛПВП и только для некоренных мужчин – отрицательная связь ДГЭА-С с КА и ТГ. Эти корреляции свидетельствуют о значимом положительном вкладе ДГЭА-С в регуляцию липидного обмена у коренных северян и возможном отрицательном влиянии ДГЭА-С у некоренных северян с учетом известной возрастной динамики данного гормона.

Отличительной особенностью группы сравнения является наличие положительной корреляции средней силы между содержанием ТГ и ОХС, ТГ и ХС ЛПНП, а также между ОХС и КА. В этой группе содержание тестостерона обратно коррелировало с уровнем ОХС и ХС ЛПНП. На основании анализа липидного профиля и взаимосвязей между его показателями у мужчин из Западной Сибири их можно отнести к группе умеренного риска развития атерогенных заболеваний.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке Президиума РАН по Программе фундаментальных исследований «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации» (ФИЦ ФТМ) и бюджетным проектом № 0324-2019-0041 (ФИЦ ИЦИГ СО РАН).

При выполнении работы использовали оборудование ЦКП «Современные оптические системы» ФИЦ ФТМ.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. Аверьянова И.В. Особенности липидного и углеводного обмена у юношей-аборигенов и укорененных европеоидов Магаданской области / И.В. Аверьянова, А.Л. Максимов, Н.С. Борисенко // Вест. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер. Мед.-биол. науки. – 2016. – № 2. – С. 5–15. DOI: 10.17238/issn2308-3174.2016.2.5
- Averyanova I.V. Lipid and carbohydrate metabolism in indigenous and Caucasian young males living in the Magadan Region / I.V. Averyanova, A.L. Maksimov, N.S. Borisenko // Vest.

Sev. (Arktich.) feder. un-ta. Ser.: Med.-biol. nauki. – 2016. – № 2. – P. 5–15.

2. Агбалян Е.В. Современные тенденции характера питания и липидного спектра крови жителей коренной национальности Крайнего Севера / Е.В. Агбалян, И.Е. Ионова // Проф. забол. и укреп. здоровья. – 2005. – № 3. – С. 16–19.

Agbalyan E.V. Current trends in the nature of nutrition and blood lipid spectrum in the indigenous peoples of Far North / E.V. Agbalyan, I.E. Ionova // Prof. zabol. i ukrep. zdorov'ya. – 2005. – № 3. – P. 16–19.

3. Атлас санитарно-эпидемиологической обстановки на территории Арктической зоны Российской Федерации (2017) / Под ред. д.м.н. С.А. Горбанева. – СПб., 2017. – 52 с.

Atlas of the sanitary and epidemiological situation in the Arctic zone of the Russian Federation (2017) / Ed. by PhD S.A. Gorbanev. – St. Petersburg, 2017. – 52 p.

4. Гудков А.Б. Внешнее дыхание человека на Европейском Севере / А.Б. Гудков, О.Н. Попова. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2012. – 252 с.

Gudkov A.B. External breathing of a person in the European North / A.B. Gudkov, O.N. Popova. – Arkhangel'sk: Izd-vo Severnogo Gos. Med. Univ., 2012. – 252 p.

5. Даренская М.А. Особенности метаболических реакций у коренного и пришлого населения Севера и Сибири / М.А. Даренская // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – № 2. – С. 97–103.

Darenskaya M.A. Peculiarities of metabolic reactions in indigenous and migrant populations of the North and Siberia / M.A. Darenskaya // Byul. VSNTs SO RAMN. – 2014. – № 2. – P. 97–103.

6. Казначеев В.В. Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт / В.В. Казначеев. – Л.: Медицина, 1980. – 200 с.

Kaznacheev V.V. Mechanisms of human adaptation in high latitudes / V.V. Kaznacheev. – Leningrad: Meditsina, 1980. – 200 p.

7. Ким Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии / Л.Б. Ким. – Новосибирск: Наука, 2015. – 216 с.

Kim L.B. Oxygen transport in human adaptation to Arctic conditions and cardiorespiratory pathology / L.B. Kim. – Novosibirsk: Nauka, 2015. – 216 p.

8. Ким Л.Б. Исследование молекулярного маркера старения у мужчин Европейского Севера России / Л.Б. Ким, П.М. Кожин, А.Н. Путятин // Журн. мед.-биол. исследований. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 70–78. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.3.70

Kim L. B. Study of molecular marker of ageing in male residents of the European North of Russia / L.B. Kim, P.M. Kozhin, A.N. Putyatina // Zhurn. med.-biol. issledovaniy. – 2017. – Vol. 5, № 3. – P. 70–78.

9. Липидный профиль крови и особенности нарушений липидного обмена у коренных

малочисленных народов севера Якутии / Т.Е. Уварова, Т.Е. Бурцева, С.И. Софронова [и др.] // Дальневост. мед. журн. – 2012. – № 3. – С. 85–88.

The blood lipid profile and the lipid metabolism disorders in the indigenous people of Yakutia / T.E. Uvarova, T.E. Burtseva, S.I. Sofronova [et al.] // Dal'nevost. med. zhurn. – 2012. – № 3. – P. 85–88.

10. Механизм обратного транспорта холестерина и холелитиаз у северных народностей / В.В. Цуканов, К.Г. Ноздрачев, Ю.Л. Тонких [и др.] // Клини. медицина. – 2007. – Т. 85, № 2. – С. 33–35.

The mechanism of reverse transport of cholesterol and cholelithiasis in northern peoples / V.V. Tsukanov, K.G. Nozdrachev, Yu.L. Tonkikh [et al.] // Klin. medicina. – 2007. – Vol. 85, № 2. – P. 33–35.

11. Некоторые особенности факторов риска коронарного атеросклероза у жителей Якутии / М.И. Воевода, А.Н. Романова, Ю.И. Рагино [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 52–58.

Some features of coronary atherosclerosis risk factors in the inhabitants of Yakutia / M.I. Voevoda, A.N. Romanova, Yu.I. Ragino [et al.] // Byulleten' SO RAMN. – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 52–58.

12. Панин Л.Е. Фундаментальные проблемы приполярной и арктической медицины / Л.Е. Панин // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – Т. 33, № 6. – С. 5–10.

Panin L.E. Fundamental problems of the circumpolar and arctic medicine / L.E. Panin // Byulleten' SO RAMN. – 2013. – Vol. 33, № 6. – P. 5–10.

13. Патология человека на Севере / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, А.Г. Марычев [и др.]. – М.: Медицина, 1985. – 415 с.

Human pathology in the North / A.P. Avtsyn, A.A. Zhavoronkov, A.G. Marytchev [et al.]. – M.: Meditsina, 1985. – 415 p.

15. Показатели липидного обмена у пришлых жителей Якутии в зависимости от сроков проживания на Севере / З.Н. Кривошапкина, Г.Е. Миронова, Е.И. Семёнова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 2 (62). – С. 28–30. DOI: 10.25789/YMJ.2018.62.09

Lipid metabolism in the non-indigenous population of Yakutia depending on length of stay in the North / Z.N. Krivoshepkina, G.E. Mironova, E.I. Semenova [et al.] // Yakutskij medicinskij zhurnal. – 2018. – № 2 (62). – P. 28–30.

16. Состояние антиоксидантной защиты организма у больных ишемической болезнью сердца в условиях Севера в зависимости от этнической принадлежности / А.И. Яковлева, Е.Д. Охлопкова, З.Н. Кривошапкина [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 2 (62). – С. 38–40. DOI: 10.25789/YMJ.2018.62.12

The state of antioxidant protection of the body in patients with coronary heart disease in the North depending on ethnicity / A.I. Yakovleva, E.D. Okhlopova, Z.N. Krivoshepkina [et al.] // Yakutskij medicinskij zhurnal. – 2018. – № 2 (62). – P. 38–40.

17. Титов В.Н. Липопротеиды очень низкой и низкой плотности: функция, транспорт жирных кислот и диагностическое значение / В.Н. Титов // Клини. лаб. диагностика. – 2000. – № 11. – С. 25–32.

Titov V.N. Very low and low density lipoproteins: function, fatty acid transport and diagnostic value / V.N. Titov // Klin. lab. diagnostika. – 2000. – № 11. – P. 25–32.

18. Физиологические особенности липидного, углеводного и белкового обмена у жителей южных районов Архангельской области / Ф.А. Бичкаева, Л.П. Жилина, Е.Р. Бойко [и др.] // Экология человека. – 2006. – № 3. – С. 7–11.

Physiological features of metabolic activity of lipids, carbohydrates and proteins in inhabitants of southern districts of Archangelsk Region / F.A. Bichkayeva, L.P. Zhilina, E.R. Boyko [et al.] // Ekologiya cheloveka. – 2006. – № 3. – P. 7–11.

19. Age-related decrease of dehydroepiandrosterone concentrations in low density lipoproteins and its role in the susceptibility of low density lipoproteins to lipid peroxidation / A. Khalil, J.-P. Fortin, J.-G. LeHoux [et al.] // J. Lipid Res. – 2000. – Vol. 41, № 10. – P. 1552–1561.

19. Are low dehydroepiandrosterone sulphate levels predictive for cardiovascular diseases? A review of prospective and retrospective studies / L. Thijs, R. Fagard, F. Forette [et al.] // Acta Cardiol. – 2003. – Vol. 58, № 5. – P. 403–410. DOI: 10.2143/AC.58.5.2005304

20. Barrett-Connor E.D. The epidemiology of DHEAS and cardiovascular disease / E.D. Barrett-Connor, D. Goodman-Gruen // Ann. NY Acad. Sci. – 1995. – Vol. 774, № 1. – P. 259–270. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb17386.x-i1

21. Cardiovascular burden and related risk factors among Nunavik (Quebec) Inuit: Insights from baseline findings in the circumpolar Inuit Health in Transition cohort study / M.-L. Chateau-Degat, E. Dewailly, R. Louchini [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 26, № 6. – P. 190–196. DOI: 10.1016/s0828-282x(10)70398-6

22. LDL biochemical modifications: a link between atherosclerosis and aging / M. Alique, C. Luna, J. Carracedo [et al.] // Food Nutr. Res. – 2015. – Vol. 59. DOI: 10.3402/fnr.v59.29240

23. No association between dehydroepiandrosterone sulphate and development of atherosclerosis in prospective population study (Bruneck Study). Arterioscler / S. Kiechl, J. Willeit, E. Bonora [et al.] // Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 4. – P. 1094–1100.

24. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) / R.C. Turner, H. Millns, H.A. Neil [et al.] // BMJ. – 1998. – Vol. 316, № 7134. – P. 823–828. DOI: 10.1136/bmj.316.7134.823

25. Sex hormones and cardiovascular risk in male mining workers living in the European North / L.B. Kim, G.S. Russkikh, M.M. Gevorgian [et al.] // Human Physiology. – 2016. – Vol. 42, № 2. – P. 195–202. DOI: 10.1134/S0362119716020080

Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, В.А. Постоев, В.Г. Часнык,
М.П. Слободчикова

АССОЦИАЦИЯ ФУНКЦИОНИРУЮЩЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА С ВРОЖДЕН- НЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА У НОВОРОЖ- ДЕННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.08

УДК 616-053.2(571.56)

В статье представлено ретроспективное клиническое исследование. Его цель – определить факторы, ассоциированные с персистенцией артериального протока у новорожденных детей с врожденным пороком сердца. Данное исследование проведено в РС (Я) впервые. Наиболее часто ассоциация функционирующего артериального протока (ФАП) с врожденными пороками сердца встречалась среди новорожденных со сроком гестации менее 32 недель. Установлено, что частота ассоциации врожденного порока сердца с ФАП значимо повышалась в зависимости от выраженности сердечной недостаточности.

Ключевые слова: врожденные пороки, сердце, открытый артериальный проток, дети, Якутия.

The article presents a retrospective clinical study. The aim of the study was to determine the factors associated with arterial duct persistence in newborns with congenital heart disease. This study was conducted in RS (Ya) for the first time. The most common association of a functioning ductus arteriosus with congenital heart defects was found among newborns with a gestation period of less than 32 weeks. It was found that the frequency of association of congenital heart disease with a functioning arterial duct significantly increased depending on the severity of heart failure.

Keywords: birth defects, heart, patent ductus arteriosus, children, Yakutia.

Введение. Врожденные пороки сердца (ВПС) представляют гетерогенную группу заболеваний, включающую изолированные, сочетанные и комбинированные аномалии мультифакториальной этиологии. Актуальность проблемы пороков развития системы кровообращения обусловлена высокими показателями летальности (особенно на протяжении первого года жизни) и инвалидности. Установлено, что ВПС формируются в результате нарушения эмбриогенеза на 2-й–8-й неделе внутриутробного развития вследствие влияния генетических факторов, средовых агентов и состояния здоровья матери [3,5, 7].

Длительное персистирование артериального протока рассматривается как вариант патологии. Однако частота встречаемости открытого артериального протока в популяциях коренного населения Севера остается неизвестной ввиду того, что нет четких критериев, с какого срока внеутробной

жизни функционирование артериального протока считается патологией [1,3]. Имеются единичные публикации по данной проблеме применительно к европейским популяциям. Условно полагают, что он должен закрываться в течение двух первых недель жизни. При таких критериях частота изолированной патологии составляет 0,14-0,3 на 1000 живорожденных, 7% среди всех ВПС и 3% среди всех критических пороков [6]. Персистирование артериального протока в значительной степени зависит от степени доношенности ребенка, а также имеются данные влияния ряда факторов со стороны матери, таких как внутриутробная гипоксия плода, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и других факторов [2, 4]. Перечень некоторых факторов, которые могут быть ассоциированы с повышенным риском длительного персистирования функционирующего артериального протока (ФАП) у новорожденных детей с ВПС, недостаточно изучен. Поэтому работа по выявлению наиболее значимых факторов персистирования артериального протока является основой профилактики ВПС и чрезвычайно актуальна для Республики Саха (Якутия) (РС (Я)).

Цель исследования - выявить ассоциацию функционирующего артериального протока с ВПС у новорожденных РС (Я) методом логистического регрессионного анализа. Данное исследование проведено в РС (Я) впервые.

Материалы и методы исследования. Данное ретроспективное клини-

ческое исследование проводилось на базе Перинатального Центра Республиканской больницы №1-Национального центра медицины (РБ№1-НЦМ). База данных составлена на основании результатов анализа 1824 медицинских карт с диагнозом врожденный порок сердца, заполненных в течение двух временных интервалов: с 2001 по 2003 г. и с 2013 по 2015 г. ВПС регистрировались согласно номенклатурным рубрикам Q20-Q28 «Врожденные аномалии системы кровообращения» XVII класса «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ10). В качестве первичной документации использованы: стационарные журналы (форма №010у), статистические карты стационарного больного (форма №066/у-02).

Всем новорожденным было выполнено ультразвуковое исследование сердца - эхокардиография с доплерографией (ЭХО КГ с ДГ) с целью оценки анатомической структуры, функции сердца и крупных сосудов. В выборочную совокупность отобраны случаи с шунтированием через межпредсердную перегородку по данным УЗИ сердца. Функционирование артериального протока определялось по данным цветной доплерографии по критериям выявления дополнительного потока в проекции сосуда - ствола легочной артерии. Исследование в период 2001-2003 гг. проводилось на аппарате Philips ATL HDI-3000, в период 2013-

НЕЛУНОВА Туяра Ивановна – аспирант Санкт-Петербургского гос.педиатрич. медицин. ун-та, nelunova-ti@mail.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зав. лаб. ЯНЦ КМП, проф. Медицинского ин-та СВФУ им. М.К. Аммосова; **ПОСТОЕВ Виталий Александрович** – ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы, зав. Архангельской международной школой общественного здоровья Северного гос. медицин. ун-та, vipostoev@yandex.ru; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., зав. кафедрой СПбГПМУ; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – преподаватель СПбГПМУ.

2015 гг. – на аппарате Philips EPIQ-7.

Проведен логистический регрессионный анализ ассоциации ФАП с ВПС. Достоверность межгрупповых различий в оцениваемых показателях констатировалась при значении $p < 0,05$. Исходные данные аккумулировались в базу с помощью программного обеспечения Microsoft® Excel, а все статистические операции проводились с помощью программного обеспечения SPSS® Statistics (разработка компании «IBM®», США).

Результаты и обсуждение. Ассоциация функционирующего артериального протока с другими ВПС была выявлена в 386 случаях, что составляет 21,2%. Значимых различий ассоциации ФАП по полу новорожденного выявлено не было: частота ФАП у мальчиков была 21,8%, у девочек – 20,4% ($p = 0,436$).

Наиболее часто ассоциация ФАП с другими ВПС встречалась среди новорожденных со сроком гестации менее 32 недель, реже всего – среди новорожденных со сроком гестации 32-37 недель ($p < 0,001$) (табл. 1).

Ассоциация ВПС с ФАП различалась как по группам пороков в зависимости от наличия/отсутствия сердечной недостаточности (СН), так и по нозологическим группам пороков. Установлено, что частота ассоциации ВПС с ФАП значимо повышалась в зависимости от выраженности СН ($p < 0,0001$) (табл. 2).

При этом сложные ВПС более часто ассоциировались с ФАП (51,3% против 19,8%, $p < 0,0001$) (табл. 3).

По результатам логистического регрессионного анализа с коррекцией на срок гестации было установлено (табл. 4), что ВПС с СН 1 ст., ФК I NYHA: ДМПП средний или в сочетании с ФАП, менее 0,2 см, и ВПС с СН 1-2 ст. и более, ФК I-II и более, ФК II и более были значимо ассоциированы с ФАП (ОШ=1,83 (95%ДИ:1,11 – 2,99) и ОШ=12,36 (95%ДИ:9,12 – 16,76) соответственно), тогда как между ФАП и наличием сложного ВПР значимой ассоциации выявлено не было (ОШ=1,45 (95%ДИ:0,89 – 2,36)).

Заключение. По результатам логистического регрессионного анализа, наиболее часто ассоциация ФАП с другими ВПС встречалась среди новорожденных со сроком гестации менее 32 недель. Ассоциация ВПС с ФАП различалась как по группам пороков в зависимости от наличия сердечной недостаточности, так и по нозологическим группам пороков. Выявлено, что частота ассоциации ВПС с ФАП значимо

Таблица 1

Распределение случаев ФАП у детей с ВПС по срокам гестации

Срок гестации	Абс. число случаев	Частота, %
Менее 32 недель	78	30,3
32-37 недель	119	16,4
38 недель и более	189	22,6

Таблица 2

Частота ассоциации ФАП с другими врожденными пороками сердца

Случай ВПС	Абс. число случаев	Частота, %
ВПС без СН: изолированный ДМПП, малый или в сочетании с ФАП, менее 0,2 см	73	7,2
ВПС с СН 1 ст., ФК I NYHA: ДМПП средний или в сочетании с ФАП, менее 0,2 см	24	13,0
ВПС с СН 1-2 ст. и более, ФК I-II и более, ФК II и более: простые ВПС + сложные ВПС	289	46,0

Таблица 3

Ассоциация ФАП с группами ВПС по нозологиям

Случай ВПС	Абс. число случаев	Частота, %
Простые ВПС	347	19,8
Сложные ВПС, в т.ч.:	33	51,3
АВК, полный	2	33,3
АДЛВ, тотальный	2	40,0
АЛА	5	71,4
Аномалия Эбштейна, аномалия ТК	3	50,0
Атрезия ТК	0	0
ДОМС от ПЖ	2	50,0
Обструктивные пороки аорты, коарктация аорты, перерыв дуги аорты	1	100,0
Стеноз ЛА	2	33,3
ТМС	3	60,0
Тетрада Фалло	10	58,9
Аневризма брюшного отдела аорты	0	0
Сочетанный сложный ВПС	3	60,0

Таблица 4

Факторы, ассоциированные с ФАП у новорожденных с ВПС

Показатель	ОШ скорректированное	95% ДИ для скорректированного ОШ	
Масса тела	1,00	1,00	1,00
Пол:			
мужской	1,00		
женский	0,85	0,66	1,10
Срок гестации, недель	0,89	0,84	0,95
Менее 32	1,00		
32-37	1,83	1,11	3,01
38 и более	12,36	9,12	16,76
Сложные ВПС:			
нет	1,00		
да	1,44	0,89	2,36

повышалась в зависимости от выраженности сердечной недостаточности. Также наиболее часто ФАП ассоциировалась со сложными пороками сердца.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№18-05-60035_Арктика).

Литература

1. Бабак О.А. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных факторы риска, клиническая картина, последствия / О.А. Бабак, Е.В. Малышева, Т.И. Вокуева // Вопросы практической педиатрии. - 2006. - Т. 1, №4. - С. 38
2. Бурмистров В.В. Определение предикторов и групп риска по развитию функциональных сердечно-сосудистых заболеваний

в разные возрастные периоды у детей, родившихся недоношенными: автореф. ... дис. канд. мед. наук / В.В. Бурмистров. - Самара, 2000. - 25с.

Burmistrov V. V. Determination of predictors and risk groups for the development of functional cardiovascular diseases in different age periods in children born prematurely: autoref. ... dis. cand. med. Sciences/V. V. Burmistrov. - Samara, 2000. - 25P.

3. Жученко Л.А. Распространенность и структура врожденных пороков сердечно-сосудистой системы у детей до 1 года / Л.А. Жученко, Е.А. Шестопалова, Н.П. Бочков // Мед. генетика. - 2006. - № 1. - С. 20-22.

Zhuchenko L.A. Prevalence and structure of congenital defects of cardiovascular system in children under 1 year / L.A. Zhuchenko, E.A. Shestopalova, N.P. Bochkov // Med. genetics. - 2006. - № 1. - P. 20-22.

4. Прийма Н.Ф. Эхокардиография в дифференциальной диагностике артериального протока у детей / Н.Ф. Прийма, В.В. Попов, Д.О. Иванов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2016. - № 7(4). - С. 119-127.

Priyma N. F. Echocardiography in differential

diagnosis of arterial duct in children / N. F. Priyma, V.V. Popov, D.O. Ivanov // Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky. - 2016. - № 7(4). - P. 119-127.

5. Черкасов Н.С. Заболевания сердца у новорожденных и детей раннего возраста / Н.С. Черкасов. - Астрахань, 2009. - 268 с.

Cherkasov N. S. Heart disease in newborns and young children / N. S. Cherkasov. - Astrakhan, 2009. - 268 p.

6. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов / А.С. Шарыкин. - М.: Изд-во «Теремок», 2005. - 384 с.

Sharykin A. S. Congenital heart defects. Guidelines for pediatricians, cardiologists, neonatologists / A. S. Sharykin. - M.: Ed. "Teremok", 2005. - 384 p.

7. Яковлева Т.В. Региональные особенности и пути снижения смертности детского населения РФ: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Яковлева. - М., 2001. - 20 с.

Yakovleva T.V. Regional peculiarities and ways of reduction of mortality of children population of the Russian Federation: Avtoref. Diss. ... cand. med. sciences / T.V. Yakovleva. - M., 2001. - 20 p.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

С.В. Аникин, В.В. Яновой, С.В. Ходус

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОКОЛОПРОКТОЛОГИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.09

УДК 617-089.844

Статья посвящена проблеме стратификации риска венозных тромбозэмболических осложнений у больных колоректальным раком. Установлено, что имеет место недооценка уровня риска данных осложнений ввиду отсутствия оценки многих факторов, связанных с состоянием пациента и оперативным вмешательством. Предложена программа ЭВМ, которая позволяет объективно и унифицированно с математической точностью оценить риск тромбозэмболических осложнений с минимальными усилиями в соответствии с современными рекомендациями. Установлено, что пациенты, страдающие колоректальным раком, имеют крайне высокий риск тромбозэмболических осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак, тромбозэмболические осложнения, тромбозэмболия легочных артерий, стратификация

The article is devoted to the problem of the venous thromboembolic complications stratification in a cases of the colorectal cancer. The underestimation of the risk level of these complications was revealed. The reason of this risk underestimation was the absence of some risk factors evaluation connected with the patients' comorbidity and surgery. The authors of the article described method of the thromboembolism risk stratification by new soft for PC with ability to evaluate the risk objectively, unified and with mathematical accuracy with minimal effort. It was found out the patients suffering from colorectal surgery has extremely high risk of the thromboembolic complications.

Keywords: colorectal cancer, thromboembolic complications, thromboembolism of the pulmonary artery, stratification.

Введение. Проблема венозных тромбозэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов онкохирургического профиля не теряет своей актуальности в наши дни. Без проведения адекватной профилактики риск развития венозных ВТЭО у данной категории пациентов составляет от 10 до 40%, а фатальных – около 10% [11]. В структуре смертности ВТЭО находятся во втором месте в онкологии и составляют в

среднем 20% [2]. Ранее выполненные исследования доказывают высокий риск ВТЭО у больных колоректальным раком [1,3,7].

В многофакторном анализе больных ТЭЛА (тромбозэмболия легочной артерии) в случае рака риск летального исхода, шока или рецидива ТЭЛА в течение 30 дней увеличивался в 3 раза [14]. В связи с этим очевидно, что наибольшее значение в лечении ТЭЛА имеет первичная профилактика ВТЭО. Первичная профилактика данных потенциально фатальных осложнений строится на стратификации риска их развития и проведении профилактических мероприятий в соответствии с уровнем риска – физические, фар-

макологические (медикаментозные) и хирургические методы. В настоящее время наибольшее распространение в России получила схема стратификации риска ВТЭО, предложенная в 1999 г. Ch.Samama [15]. Однако в основе данной схемы лежит оценка только одного фактора, который несет наибольшую тяжесть в вероятности развития ВТЭО, что, конечно, является упрощением и недостатком данной схемы. Риск тромбозэмболических венозных осложнений определяется совокупностью факторов риска, связанных как с характером хирургического вмешательства, так и коморбидным статусом. В настоящий момент предложен ряд моделей индивидуальной

Амурская ГМА МЗ РФ: **АНИКИН Сергей Владимирович** – к.м.н., доцент, orcid.org/0000-0002-2613-0781, surgej@mail.ru, **ЯНОВОЙ Валерий Владимирович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, **ХОДУС Сергей Васильевич** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой.

оценки риска ВТЭО с балльной оценкой каждого фактора риска [4, 9, 12].

К сожалению, существующие на данный момент способы оценки риска ВТЭО достаточно сложны в применении и, как правило, применяются редко в реальных клинических условиях. Это связано с тем, прежде всего, что для объективной оценки риска ВТЭО требуется математический расчет факторов риска индивидуально для каждого пациента, с учетом различной значимости тех или иных факторов в тромбообразовании.

Цель исследования – оптимизировать профилактику венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной цели нами разработана «Программа автоматического расчета риска тромбоэмболических осложнений и их профилактика» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015619184, от 26 августа 2015). Данная программа представляет собой программное обеспечение для ЭВМ и имеет интерфейс диалогового окна, в котором врач отмечает факторы риска ВТЭО (ставит галочки) у данного пациента: возраст (41-60, 61-74, 75 и более лет), факторы риска, связанные с пациентом (29 факторов) и факторы риска, связанные с оперативным вмешательством или травмой (9 факторов). Программа автоматически рассчитывает уровень риска (низкий, умеренный, высокий и крайне высокий) в соответствии с тяжестью и количеством тех или иных факторов в развитии ВТЭО и выводит заключение об уровне риска ВТЭО у данного пациента на основе существующих актуальных моделей стратификации [4, 12]. Кроме того, данная программа на основании полученного уровня риска ВТЭО у данного конкретного пациента предлагает программу профилактики развития данного осложнения в соответствии с современными рекомендациями [6]. В случае необходимости фармакологической (медикаментозной) профилактики программа рассчитывает лечебную и профилактическую дозу наиболее широко применяемых антикоагулянтов на основании введенного веса пациента. После заключения имеется возможность распечатать протокол стратификации для данного пациента и вклеить в историю болезни. В данном протоколе отражены все факторы риска и суммарный уровень риска ВТЭО у конкретного пациента, что позволяет защитить врача в пра-

вовом поле в случае развития ВТЭО и судебного преследования врача в последующем, так как протокол объективизирует расчет риска ВТЭО и может быть применен как доказательство проведенного расчета в соответствии с современными рекомендациями.

Далее для решения поставленной цели выполнено проспективное, рандомизированное, слепое исследование в профильном отделении (не указано по этическим соображениям). Выполнен анализ факторов риска ВТЭО в соответствии с актуальными рекомендациями у 100 последовательно госпитализированных пациентов с операбельным колоректальным раком, которым в последующем выполнена радикальная операция. При этом врачи отделения не знали сути исследования (слепой метод) для нивелирования влияния данного исследования на их действия по профилактике ВТЭО. В последующем 100 анкет пациентов пронумерованы в соответствии с их порядком поступления, и методом случайных чисел рандомизированы на 2 группы по 50 анкет: в первой группе (основная) – расчет риска ВТЭО производился предложенным способом, во второй (контроль) – оценка риска ВТЭО производилась на основании записи врачей или назначений тех или иных методов профилактики. Данное исследование не влияло на лечебно-диагностические действия врачей и, соответственно, на исход лечения пациентов. Тем не менее работа одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Амурская ГМА».

Результаты и обсуждение. Группы статистически не отличались по возрасту, что имеет наибольшее значение, так как возраст пациента является фактором риска: возраст 41-60 лет – присваивается 1 балл риска, 61-74 года – 2, и старше 75 лет – 3 балла. В первой группе средний возраст составил $63,32 \pm 7,58$ года (31 - 81 год), во второй – $64,21 \pm 5,62$ (34 - 80 лет). Особо надо отметить, что как в первой, так и во второй группе более 70% пациентов были старше 61 года, из них более 20% входили в группу наибольшего риска – старше 75 лет, и только 2 пациента первой группы (4%) и 1 пациент второй (2%) не входили в группу риска ВТЭО по возрасту, так как были младше 40 лет.

Все пациенты имели рак колоректальной локализации. В соответствии с применяемой шкалой оценки локализация раковой опухоли не имеет значения и соответствует 2 баллам риска ВТЭО.

Все пациенты были оперированы в объеме радикальной операции, продолжительность которой составляла более 45 мин, что также является фактором риска ВТЭО и соответствует 2 баллам.

Кроме того, в основной и контрольной группах были выявлены следующие факторы риска ВТЭО, соответственно: варикозное расширение вен у 8 пациентов (16%) и 11 (22), отечность нижних конечностей у 10 (20) и 12 (24), ожирение – у 11 (22) и 8 (16), ХОБЛ – у 7 (14) и 5 (10%) пациентов. Особо необходимо отметить, что сочетание 4 и более факторов имело место в 92% случаев (46 пациентов) в первой группе и в 86% во второй (43 пациента). Таким образом, все без исключения пациенты обеих групп имели крайне высокий риск ВТЭО (более 5 баллов), что требовало соответствующего уровня профилактических мероприятий и, в соответствии с текущими рекомендациями, применения медикаментозной профилактики.

Тем не менее все пациенты получали профилактику ВТЭО только в объеме эластической компрессии нижних конечностей и ранней активизации (не более 72 постельного режима), что соответствует уровню профилактики умеренного риска тромбоэмболических осложнений. Только в одном случае в основной группе и в двух случаях в контрольной отмечено применение антикоагулянтов в периоперационном периоде, связанное с выраженностью варикозной трансформации вен нижних конечностей, в связи с чем пациенты консультированы ангиохирургом, выполнено УЗИ вен нижних конечностей и назначена антикоагулянтная профилактика низкомолекулярным гепарином в профилактической дозировке.

Таким образом, в основной группе средний показатель степени риска ВТЭО составил $6,69 \pm 1,2$ балла (от 5 до 10 баллов). Если принять, что в контрольной группе пациенты получали профилактику для умеренного риска, что соответствует 2 баллам, то очевидно статистически достоверное различие в оценке степени риска ВТЭО ($p=0,023$) пациентов основной и контрольной групп в виде недооценки возможности развития фатальных осложнений и отсутствия адекватной профилактики. Многочисленные исследования свидетельствуют, что это общемировая тенденция, так как у госпитализированных пациентов профилактика ВТЭО проводится недостаточно [8, 13].

Несмотря на это, случаев клинически манифестного развития ВТЭО в обеих группах не наблюдалось. Однако как показывает ряд авторов [5,10], развитие клинических форм ТЭЛА, в том числе фатальных, возможно и в отдаленном периоде после операции и выписки пациента из стационара. Случай же развития эпизода ТЭЛА, приведшей к летальному исходу оперированного пациента из контрольной группы, можно расценить как недооценку степени риска ТЭЛА и неадекватное проведение профилактики, что в правовом поле может описываться как преступная небрежность, неосторожность или халатность.

Предложенная программа проста в применении — для заполнения ее форм и получения результата требуется меньше 1 мин, что особенно важно при больших потоках пациентов. Возможность распечатать протокол стратификации позволяет объективизировать проведенный расчет и защитить врача от возможной юридической ответственности в случае развития неблагоприятных последствий.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие **выводы**:

1. Разработанная «Программа автоматического расчета риска тромбоэмболических осложнений и их профилактики» позволяет объективно оценить риск ВТЭО у пациентов.

2. Применение автоматического индивидуального расчета риска ВТЭО показало, что пациенты, получающие радикальное хирургическое лечение колоректального рака, имеют крайне высокий риск развития тромбоэмболических осложнений.

3. Точность стратификации риска ТЭО при использовании программы соответствует современным рекомендациям и позволяет защитить врача в правовом поле в случае развития тех или иных осложнений, в том числе ятрогенных.

4. Применение «Программы автоматического расчета риска тромбоэмболических осложнений и их профилактики» позволяет оптимизировать и унифицировать тактику профилактики

ВТЭО в стационарах хирургического профиля при отсутствии специалистов по сердечно-сосудистой хирургии.

Литература

1. Аникин С.В. Тромбоэмболические осложнения у больных колоректальным раком / С.В. Аникин, В.В. Яновой // Вестник РГМУ. — 2006. - №2. — 102 с.

Anikin S.V. Thromboembolic complications by the colorectal cancer patients / S.V. Anikin, V.V. Yanovoy // Bulletin of Russian state medical University. — 2006. - №2. — 102 p.

2. Воробьева Л.И. Тромбоэмболические осложнения у больных онкологического профиля / Л.И. Воробьева // Онкология. — 2002. — 1(4). — С.70–73.

Vorobyeva L.I. Thromboembolic complications by the oncological patients / L.I. Vorobyeva // Oncology. — 2002. — №1(4). — P. 70–73.

3. Касюк А.А. Оценка риска развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических пациентов / А.А. Касюк, И.С. Прудывус // Военная медицина. — 2014. — 1(30). — С.48–51.

Kasyuk A.A. Risk assesment of lethal post-operative pulmonary thromboembolism development in cancer patients / A.A.Kasyuk, I.S.Prudyvus // Military medicine. — 2014. — №1(30). — P.48–51.

4. Клиническая оценка шкалы «Caprini» для индивидуального прогнозирования риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий у хирургических больных / В.Е. Баринов, К.В. Лобастов, В.В. Бояринцев [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2013. — №12-1. — С.11–16.

Clinical evaluation of the “Caprini” scale for an individual risk prognosis of the postoperative venous thromboembolism for the surgical patients / V.E. Barinov, K.V. Lobastov, V.V. Boyarintzev [et al.] // Fundamental research. — 2013. — № 12-1. — P. 11-16.

5. Обоснования выбора метода профилактики тромбоэмболических осложнений при лапароскопических операциях на органах брюшной полости и малого таза / И.И. Кательницкий, И.А. Сокиренко, М.А. Буриков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 6. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25985>.

Evidence-based selection of embolism prevention method in laparoscopic abdominal and pelvic surgery / I.I. Katelnitsky, I.A. Sokirenko, M.A. Burikov [et al.] / Modern problems of Science and education. - 2016. - № 6.

6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко [и др.] // Флебология. — 2015. — 4(1). — С.52.

Russian clinical recommendations by diagnostics, treatment and prophylaxis of the venous thromboembolic complications / L.A. Bokeriya, I.I.

Zatevackhin, A.I. Kirienko [et al.] // Phlebology. - 2015. - №4(1). - P.52.

7. Тромбоэмболия легочной артерии при раке прямой кишки по данным аутопсий/С.Л. Ачинович, Т.И. Пригожая, В.В. Бондаренко [и др.] // Проблемы здоровья и онкологии. — 2006. - №2(8). — С. 38–41.

Tromboemboly of lung arteries at the cancer of rectum on data autopsy / S.L. Achinovich, T.I. Prigozhaya, V.V. Bondarenko [et al.] // The problems of the health and oncology. — 2006. - №2(8). — P.38–41.

8. Тромбоэмболия легочной артерии: частота, причины и пути профилактики в онкологии / Ш.Х. Ганцев, А.И. Каримов, И.И. Огий [и др.] // Креативная хирургия и онкология. — 2011. - №4. — С.16–21.

Thromboembolia of the pulmonary artery in the cancer detection clinic / Sh.Kh. Gantsev, A.I. Karimov, I.I. Ogiy [et al.] // Creative surgery and oncology. — 2011. - №4. — P.16–21.

9. Факторы риска и профилактика тромбоэмболических осложнений при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава/ Н.В. Ташкинов, И.И. Кузьмин, К.А. Штайберг [и др.] // Дальневосточный международный журнал. — 2009. - №2. — С.33–35.

Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in patients undergoing total hip arthroplasty / N.V. Taschkinov, I.I. Kuzmin, K.A. Shtaiberg [et al.] // Far East medical journal. — 2009. - №2. — P.33–35.

10. Хасанов Р.Ш. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии у онкологических больных в течение первого года диспансерного наблюдения / Р.Ш. Хасанов, И.А. Камалов // Казанский медицинский журнал. — 2015. — 96 том. - №1. — С.13 – 16.

Khasanov R.Sh. Pulmonary embolism prevention in out-patients with malignancies during the first year of follow-up / R.Sh. Khasanov, I.A. Kamalov // Kazan medical journal. - 2015. — 96. - №1. — P.13–16.

11. Чарная М.А. Тромбозы в клинической практике / М.А. Чарная, Ю.А. Морозов. — М.: Гэотар-Медия, 2009. — С. 17.

Charnaya M.A. Thromboses in clinics/ M.A. Charnaya, Yu.A. Morozov. — M. Geotar-Media. — 2009. — P.17.

12. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method / V.A. Bahl, H.M. Hu, P.K. Henke [et al.] // Ann Surg. - 2010. - 251(2). P. 344–350.

13. Goldhaber S.Z. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis / S.Z. Goldhaber, V.F. Tapson // Am J Cardiol. — 2004. — 93. P. 259–262.

14. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study / O. Sanchez, L. Trinquart, V. Caille [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010.1 - 181(2). P. 168–173.

15. Samama Ch.M. Prevention of venous thromboembolism / Ch.M. Samama, M.M. Samama // Congr. Eur. Soc. Anaesthesiol. Amsterdam. — 1999. — P.39–43.

Т.Н. Александрова, И.И. Мулина, В.Н. Ядрихинская,
И.Е. Соловьева, Л.Д. Терехова, Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.10

УДК 616.411-033.972

Проведен анализ клинико-эпидемиологических особенностей течения хронических миелопролиферативных заболеваний в условиях Республики Саха (Якутия). Результаты исследования показали увеличение первичной заболеваемости в 2015-2016 гг., высокую частоту тромботических осложнений среди лиц моложе 60 лет и распространенность латентного начала заболевания. В среднем время от момента тромбоза до диагностики заболевания составило 1 год. По локализации преобладали тромбозы артериальных сосудов – острые нарушения мозгового кровообращения и инфаркты миокарда. У 19,4% пациентов наблюдались повторные эпизоды тромботических осложнений.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, тромбозы, сердечно-сосудистые факторы риска.

The authors made the analysis of the clinical features and epidemiology of chronic myeloproliferative diseases in the Republic Sakha (Yakutia). The results of research demonstrated an increase of disease incidence in 2015-2016, high frequency of thrombotic complications among people younger than 60 years and the prevalence of the latent onset of the disease. The average time from thrombosis onset to disease diagnosis was 1 year. Arterial thrombosis - that is acute disorders of cerebral circulation and myocardial infarction - occurred most often. During follow up 19.4% of patients have developed re-thrombosis.

Keywords: chronic myeloproliferative diseases, thrombosis, cardiovascular risk.

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) возникают в результате злокачественной трансформации полипотентной гемопоэтической стволовой клетки костного мозга и последующей клональной пролиферации клеток одного или нескольких ростков гемопоэза (эритроидного, миелоидного, мегакариоцитарного), дифференцирующихся до зрелых форм. В патогенезе Ph-негативных ХМПЗ ключевую роль играют мутации в генах *JAK2*, *MPL* и *CALR*, приводящие к гиперактивации клеточного сигнального JAK-STAT-пути [11,13]. Истинная полицитемия (ИП) характеризуется пролиферацией всех трех ростков миелоидной линии дифференцировки, тогда как при эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) наблюдается в основном гиперплазия мегакариоцитарного ростка и тромбоцитоз. В случае первичного

миелофиброза (ПМФ) аномальные мегакариоциты продуцируют цитокины, приводящие к развитию фиброза костного мозга и экстрамедуллярного гемопоэза [7].

Основной клинической проблемой пациентов с ХМПЗ, приводящей к инвалидизации и летальному исходу, являются тромботические осложнения [6]. В крупных международных исследованиях было показано, что тромбозы наблюдаются у 23,4% пациентов с ИП и 12% пациентов с ЭТ [12]. По локализации чаще наблюдаются артериальные тромбозы, особенно в цереброваскулярной системе. Смертность больных с ХМПЗ в результате цереброваскулярных заболеваний в 1,5 раза выше, чем в популяции [5]. Венозные тромбозы хотя и встречаются реже, оказывают влияние на выживаемость пациентов, а микроциркуляторные нарушения являются причиной снижения качества жизни пациентов. Среди пациентов с ПМФ тромботические осложнения встречаются относительно реже, что может быть объяснено трансформацией во вторичный острый миелоидный лейкоз и низкой выживаемостью пациентов [7].

В дебюте заболеваний возможно длительное латентное течение заболевания без явных признаков миело-пролиферации, что затрудняет своевременную диагностику заболеваний и увеличивает риск развития осложнений.

Цель работы – проанализировать клинико-эпидемиологические особенности течения ХМПЗ в условиях Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, наблюдавшихся у гематологов г. Якутска с 1995 по 2018 г. В исследование включено 104 пациента, у 39 из них диагностирована ЭТ (27 женщин и 12 мужчин), у 40 – ИП (21 и 19), у 25 – ПМФ (11 и 14). Диагноз был установлен на основании действующих диагностических критериев Всемирного общества здравоохранения (ВОЗ) [14]. Учитывались эпидемиологические, клинические, лабораторные данные, полученные в ходе амбулаторного консультирования, и терапия. Первичная заболеваемость рассчитывалась как отношение числа впервые зарегистрированных больных к средней численности населения региона на 100 тыс. населения. Показатели периферической крови (уровень гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, количество бластных клеток) и селезенки регистрировались на момент диагностики заболевания. При анализе сопряженности факторов риска с частотой развития тромбозов использовали четырехпольную таблицу сопряженности (табл. 1) и критерий χ^2 -квadrat с поправкой Йейтса (p_{χ^2}). Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

РБ №1 – Национальный центр медицины (г. Якутск): **АЛЕКСАНДРОВА Туйара Николевна** – врач гематолог, м.н.с. ЯНЦ КМП, alexandrova_tuyara@mail.ru, **МУЛИНА Инна Ивановна** – зав. отделением, гл. внештат. гематолог МЗ РС(Я), **СОЛОВЬЕВА Ирина Еремеевна** – врач гематолог, **ТЕРЕХОВА Лена Дмитриевна** – врач гематолог; **ЯДРИХИНСКАЯ Вера Николаевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, solnishko_84@inbox.ru, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела ЯНЦ КМП, hariton_kurtanov@mail.ru.

χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса рассчитывали по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

где O_{ij} – фактическое количество наблюдений ij , E_{ij} – ожидаемое число наблюдений ij

дался изолированный тромбоцитоз, тогда как при ИП чаще наблюдались признаки гиперплазии трех ростков кроветворения, а при ПМФ – лейкоцитоз в сочетании с тромбоцитозом. Спленомегалия чаще выявлялась у пациентов с ПМФ (табл.2).

Тромботические осложнения регистрировались у 42,5% пациентов с ИП

тоз могут маскироваться увеличенным объемом плазмы и/или гиперспленизмом, что вызывает сложности в интерпретации лабораторных показателей, а клиническая картина представлена лишь тромбозами [1].

Среди тромботических осложнений у пациентов с ИП и ЭТ преобладали тромбозы артериальных сосудов (30,0 и 25,6%) – острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и инфаркт миокарда, реже встречались венозные тромбозы (12,5 и 6%). У пациентов с ПМФ в 16% случаев наблюдались артериальные тромбозы, в 12% – венозные. Медиана интервала времени между диагностикой заболевания и развитием тромбоза составила 3 года (от 0 до 30 лет). Повторные эпизоды тромботических осложнений наблюдались у 19,4% (7/36) пациентов, перенесших тромбозы. Преобладание артериальных тромбозов над венозными объясняется непосредственным участием в патогенезе тромбообразования стенки сосудов, обусловленное гипервискозным синдромом и выработкой протеолитических ферментов активированными нейтрофилами, морфофункциональные изменения клеточных элементов крови и прокоагулянтное состояние плазмы представляют многокомпонентный процесс механизма тромбозов. В ряде публикаций отмечается более высокий тром-

Таблица 1

Четырехпольная таблица сопряженности

	Пациенты с тромбозами	Пациенты без тромбозов	Всего
Фактор риска	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A + B + C + D

Результаты и обсуждение. ХМПЗ в основном встречаются среди лиц пожилого возраста. В нашем исследовании медиана возраста пациентов в дебюте заболеваний составила при ЭТ – 50 лет (от 38 до 77 лет), ИП – 56 лет (от 21 до 80 лет), ПМФ – 60 лет (от 28 до 80 лет). Медиана наблюдения составила 48 мес. (от 2 мес. до 23 лет). В Республике Саха (Якутия) первичная заболеваемость ЭТ в разные годы колебалась от 0 до 0,83, ИП – от 0 до 0,73, а ПМФ – от 0 до 0,52 на 100 тыс. населения в год (рисунок). Первичная

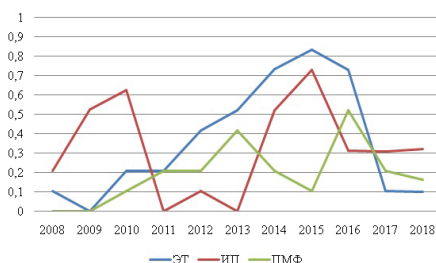
(17/40), у 30,8% пациентов с ЭТ (12/39) и у 28,0% (7/25) с ПМФ (табл.3). Согласно литературным данным, тромбозы чаще встречаются среди пациентов с ИП [1, 15], что связано с резким увеличением числа форменных элементов крови, гематокрита и повышением вязкости крови. В 58,3% (21/36) случаев тромбозы являлись первым клиническим симптомом заболеваний. В среднем время от момента тромбоза до диагностики заболевания составило 1 год. ХМПЗ часто протекают латентно. Полицитемия или тромбоци-

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов в дебюте заболевания

	ЭТ	ИП	ПМФ
Мужчины, % (абс.)	30,8 (12)	47,5 (19)	56 (14)
Женщины, % (абс.)	69,2 (27)	52,5 (21)	44 (11)
Медиана возраста (от min до max)	50 лет (от 38 до 77 лет)	56 лет (от 21 до 80 лет)	60 лет (от 28 до 80 лет)
Среднее значение эритроцитов, $M \pm m_m^*$	4,7 \pm 0,9	6,6 \pm 1,4	5,1 \pm 1,4
Среднее значение гемоглобина, $M \pm m_m$	135 \pm 19,6	171 \pm 25,2	127 \pm 30,5
Среднее значение гематокрита, $M \pm m_m$	46,5 \pm 4,6	51,3 \pm 7,7	41,7 \pm 42,6
Среднее значение лейкоцитов, $M \pm m_m$	9,4 \pm 2,7	14,1 \pm 13,3	31,4 \pm 9,0
Среднее значение тромбоцитов, $M \pm m_m$	1113 \pm 442,2	711,8 \pm 445,3	881,5 \pm 615,2
Спленомегалия, % (абс.)	38,5 (15)	47,5 (19)	60 (15)

* $M \pm m_m$ – средняя арифметическая \pm стандартное квадратичное отклонение.



Заболеваемость ХМПЗ в Республике Саха (Якутия) в 2008-2018 гг.

заболеваемость ХМПЗ достигала максимальных значений в 2015-2016 гг., что вероятнее всего связано с улучшением качества диагностики в результате внедрения в клиническую практику молекулярно-генетических методов исследования. Согласно данным зарубежных исследователей, первичная заболеваемость ЭТ составляет 0,38-1,7, ИП – 0,68-2,6 и ПМФ – 0,1-1 на 100 тыс. населения в год [8], в Российской Федерации крупных эпидемиологических исследований не проводилось.

В дебюте заболевания у пациентов с ЭТ в общем анализе крови наблю-

Таблица 3

Распространенность тромботических осложнений
среди пациентов с ХМПЗ, % (абс.)

Локализация	ЭТ (n=39)	ИП (n=40)	ПМФ (n=25)
Артериальные, всего	25,6 (10)	30,0 (12)	16,0 (4)
Острые нарушения мозгового кровообращения	12,8 (5)	22,5 (9)	12,0 (3)
Инфаркт миокарда	12,8 (5)	7,5 (3)	4,0 (1)
Венозные, всего	6,0 (2)	12,5 (5)	12,0 (3)
Тромбозы глубоких вен нижних конечностей	6,0 (2)	10,0 (4)	4,0 (1)
Тромбозы висцеральных вен	-	2,5 (1)	8 (2)

боганный потенциал тромбоцитов у пациентов с мутацией *JAK2V617F* [9].

В анализ факторов риска тромботических осложнений были включены как основные факторы (возраст старше 60 лет, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых рисков), так и дополнительные (тромбоцитоз более $1000 \times 10^9/\text{л}$ и лейкоцитоз более $11 \times 10^9/\text{л}$) [4]. Вклад отдельных факторов в патогенез тромбообразования широко обсуждается в литературе, предложен ряд шкал для стратификации риска развития тромботических осложнений. Большинство авторов сходятся во мнении, что статистически значимыми факторами риска тромботических осложнений являются возраст старше 60 лет и перенесенные тромбозы [3]. Среди дополнительных факторов риска некоторые авторы особое внимание уделяют лейкоцитозу. Считается, что активированные лейкоциты синтезируют протромботические вещества, вызывающие функциональные изменения эндотелия, стимулируют активность тромбоцитов, а они в свою очередь способствуют генерации тромбина и развитию тромбозов [15].

Статистически значимые различия в группе больных с тромбозами и без тромбозов выявлены только по наличию сердечно-сосудистых факторов риска ($p < 0,05$) (табл.4). Не выявлены статистически значимые различия по частоте развития тромбозов в группах

лиц старше 60 лет и моложе. Тромботические осложнения у лиц трудоспособного возраста имеют высокую социальную значимость, поскольку могут приводить к инвалидизации и резкому снижению качества жизни.

На различных этапах динамического наблюдения молекулярно-генетическое исследование проведено у 20,2% пациентов (21/104), из них у 15,4% пациентов (16/104) выявлена мутация гена *JAK2* и у 3,8% (4/104) – мутация гена *CALR*. Среди пациентов с мутацией *JAK2V617F* тромботические осложнения наблюдались в 62,5% случаев.

Препараты интерферона в качестве первой линии терапии получали 42,5% пациентов (17/40) с ИП, 51,3 (20/39) с ЭТ и 24% (6/25) с ПМФ. Гидроксимочевина назначалась 30% (12/40) пациентов с ИП, 23,1% (9/39) с ЭТ и 44% (11/25) с ПМФ. В остальных случаях проводилась антиагрегантная и сосудистая терапия. 6 пациентов в настоящее время получают таргетную терапию препаратом Руксолитиниб с положительной динамикой. На фоне терапии руксолитинибом тромботические осложнения у пациентов не наблюдались.

Заключение. За период исследования (1995-2018 гг.) первичная заболеваемость ЭТ в РС(Я) на 100 тыс. населения в год составляла 0-0,83, ИП – 0-0,73, а ПМФ – 0-0,52, достигая максимальных значений в 2015-2016 гг.

Таблица 4

Распространенность факторов риска тромбозов среди пациентов с тромбозами и без них, % (n)

Фактор риска	Пациенты с хроническими миелопролиферативными заболеваниями	
	без тромбозов (n=68)	с тромбозами (n=36)
Возраст старше 60 лет	51,5 (35)	47,2 (17)
Сердечно-сосудистые факторы риска	19,1 (13)	38,6 (15)
Тромбоцитоз $>1000 \times 10^9/\text{л}$	30,9 (21)	19,4 (7)
Лейкоцитоз $>11 \times 10^9/\text{л}$	27,9 (19)	33,3 (12)

Тромботические осложнения, являющиеся серьезной клинической проблемой, наблюдались у пациентов с ХМПЗ в 28-42,5% случаев. В половине случаев тромбозы являются первым клиническим симптомом миелопролиферативного заболевания. Статистически значимым фактором риска развития тромбозов является наличие сердечно-сосудистых рисков, что определяет необходимость комплексного подхода к терапии данной группы пациентов.

Литература

1. Абдулкадыров К.М. Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные) / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич // Онкогематология. – 2015. – Т.10, №3. С.28-42. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-28-42.
2. Abdulkadyrov K.M. All we know about polycythemia vera: literature review and own experience / K.M. Abdulkadyrov, V.A. Shuvaev, I.S. Martynkevich // Oncohematology. – 2015. – Vol.10, №3. – P.28-42. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-28-42.
3. Генетические маркеры наследственной тромбофилии и риск тромботических осложнений у больных с истинной полицитемией / Д.И. Шихбабаева, Л.Б. Полушкина, В.А. Шуваев [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т.10, №1. – С.85-92. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-85-92.
4. Genetic markers of hereditary thrombophilia and risk of thrombotic complications in patients with polycythemia vera / D.I. Shikhbabaeva, L.B. Polushkina, V.A. Shuvaev [et al.] // Clinical oncohematology. – 2017. – Vol.1, №1. P.85-92. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-85-92.
5. Меликян А.Л. Биология миелолифферативных заболеваний / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т.4, №3. – С.314-325. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325.
6. Melikyan A.L. Biology of myeloid malignancies / A.L. Melikyan, I.N. Subortseva // Clinical oncohematology. – 2016. – Vol.4, №3. – P.314-325. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325.
7. Танащян М.М. Миелолифферативные заболевания и ишемические инсульты / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, О.В. Лагода // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2014. – Т.8, №2. – С.41-45.
8. Tanashyan M.M. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke / M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, O.V. Lagoda [et al.] // Annals of clinical and experimental neurology. – 2014. – Vol.8, №2. – P.41-45.
9. Танащян М.М. Некоторые аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения у пациентов с миелолифферативными заболеваниями / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев // Неврология. – 2017. – Т.4, №1. – С.40-43.
10. Tanashyan M.M. Certain aspects of stroke prevention in patients with myeloproliferative diseases / M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, A.A. Raskurazhev // Neurology. – 2017. – Vol.4, № 1. – P.40-43.
11. Факторы риска развития тромботических и геморрагических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии / А.А. Жерякова, И.С. Мартынкевич, В.А. Шуваев [и др.] // Онкогематология. – 2017. – Т.12, №2 – С.30-38. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-30-38.

Molecular genetic markers and clinical characteristics of essential thrombocythemia / A.A. Shernyakova, I.S. Masrtynevich, V.A. Shuvaev [et al.] // *Clinical oncohematology*. – 2017. – V.10, №3. – P.402-408. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-30-38.

7. Duangnapasatit D. Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms / D. Duangnapasatit, E. Rattarittamrong, T. Rattanathammethee // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015. Vol.16, №12. – P5013-5018. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.12.5013.

8. Moulard O. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union / O. Moulard, J. OMehta, J. Fryzek [et al.] // *Eur J Haematol*. – 2014. – Vol.92, №4. – P.289-297. doi: 10.1111/nejh.12256. DOI: 10.1111/nejh.12256.

9. Arellano-Rodrigo E. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status / E. Arellano-Rodrigo, A. Alvarez-Larran, JC Reverter // *Haematologica*. – 2006. – Vol.91, - №2. – P.169-175.

10. Xavier S.G. JAK2V617F mutation in patients with splanchnic vein thrombosis / S.G. Xavier, T. Gadelha, G Pimenta // *Dig Dis Sci*. – 2010. – Vol.55, №6. – P.1770-1777.

11. Vainchenker W. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms / W. Vainchenker, F. Delhommeau, SN Constantinescu // *Blood*. – 2011. – Vol.118, №7 – P.1723–1735. DOI:10.1182/blood-2011-02-292102.

12. Tefferi A. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study / A. Tefferi, E. Rumi,

G. Finazzi [et al.] // *Leukemia*. – 2013. – Vol.27. – P.1874-1881. DOI: 10.1038/leu.2013.163

13. Tefferi A. Genetic risk assessment in myeloproliferative neoplasms / A. Tefferi // *Mayo Clinic proceedings*. – 2017. – Vol.92, №8. – P.1283-1290. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.06.002

14. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion / T.Barbui, J. Thiele, H. Gisslinger [et al.] // *Blood cancer J*. – 2018. – Vol.8, №2. – P.15. DOI: 10.1038%2Fs41408-018-0054-y

15. Casini A. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management / A. Casini, P. Fontana, T.P. Lecompte // *J. ThrombHaemost*. – 2013 – Vol.11, №7. – P.1215-1227. DOI: 10.1111/jth.12265.

М.П. Кириллина, И.В. Кононова, С.И. Софронова,
А.К. Иванова, Е.Л. Лушникова

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.11

УДК 618.146-006.6-084(571.56)

Работа проведена на основе анализа результатов цитологических исследований женщин разных возрастных групп с диспластическими изменениями с целью определения частоты встречаемости предраковых заболеваний шейки матки. Раннее выявление и лечение предраковых заболеваний шейки матки будут способствовать реальному снижению уровня заболеваемости и смертности от рака шейки матки.

Ключевые слова: скрининг, онкоцитология, диагностика, дисплазия, рак шейки матки.

The work was carried out on the basis of an analysis of the results of cytological studies of the cervix with dysplastic changes in women of different age groups in order to determine the frequency of occurrence of cervical precancerous diseases. Early detection and treatment of cervical precancer will contribute to a real reduction in the incidence and mortality from cervical cancer.

Keywords: screening, oncocytology, diagnostics, dysplasia, cervical cancer.

Патологии шейки матки (ШМ) составляют, по данным различных авторов, от 10 до 15% от всех гинекологических заболеваний [3]. Причины и механизмы возникновения и развития патологических процессов шейки матки – достаточной сложный и малоизученный процесс [2]. Как известно, в качестве предраковых состояний ШМ рассматриваются диспластические изменения эпителия ШМ [6], при этом доказано, что одним из главных условий развития дисплазии и рака ШМ является персистенция вируса папил-

ломы человека (ВПЧ) [8,9]. Большое значение в развитии диспластических процессов в шейке матки имеет состояние местного иммунитета как регулятора процессов регенерации [1], а также гормонального статуса, поскольку в многослойном плоском эпителии шейки матки клеточный рост и дифференцировка являются гормонозависимыми. Так как гормональный статус у женщин зависит и от возраста, это определяет целесообразность изучения особенностей диспластических изменений ШМ в разных возрастных группах вне зависимости от обнаружения у пациенток ВПЧ. Кроме того, частота эпителиальных дисплазий увеличивается с возрастом [6], однако при этом наибольший патогенный эффект ВПЧ проявляется у женщин молодого возраста, реализуясь в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) тяжелой степени [9], что также требует более тщательного изучения возрастных особенностей патоморфологических проявлений дисплазий. Дисплазия – понятие морфологическое, поэтому этот диагноз

ставится только на основании данных цитологического и гистологического исследования [6]. При дисплазиях в шеечных мазках цитологически обнаруживаются клетки с дискариозом. В зависимости от выраженности изменения ядерно-цитоплазматического соотношения и других структурных особенностей (форма ядра, содержание и распределение хроматина, включения в цитоплазме) различают 3 степени CIN – CIN 1 (легкая дисплазия), CIN 2 (умеренная дисплазия) и CIN 3 (тяжелая дисплазия) [7]. Цитологическая картина CIN 1 представлена сравнительно зрелыми клетками с относительно крупными ядрами. Эти клетки располагаются разрозненно или в двухмерных скоплениях среди неизмененных клеток плоского эпителия. Клетки сохраняют признаки дифференцировки цитоплазмы, характерные для поверхностного и промежуточного слоев плоского эпителия. Ядра – слабогиперхромные, с однотипной равномерной зернистой структурой хроматина, ядрышки отсутствуют. Часто находят признаки инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ).

ЯНЦ КМП: **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб.; зав. лаб. Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, kirillina@mail.ru, **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с., **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела; **ИВАНОВА Анна Константиновна** – врач КЛД (цитолог) Клиники МИ СВФУ; **ЛУШНИКОВА Елена Леонидовна** – д.б.н., проф., руковод. Института молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск.

При CIN 2 клетки по форме и размеру напоминают клетки незрелой плоскоклеточной метаплазии, но с более крупными ядрами. Цитоплазма имеет четкий контур (характерный признак плоскоклеточной дифференцировки). Ядерно-цитоплазматическое соотношение увеличено. Наблюдается гиперхромия ядер, структура хроматина зернистая, ядрышки не просматриваются. Иногда обнаруживают признаки ВПЧ-инфекции. В цитологических препаратах при CIN 3 признаки атипии более выражены. В клетках видны четкие контуры цитоплазмы, что позволяет их отнести к клеткам плоского эпителия. Ядерно-цитоплазматическое соотношение резко увеличено. Выраженная атипия особенно хорошо видна в ядре: хроматин глыбчатый, ядерная мембрана неравномерна, ядрышки отсутствуют. Практически отсутствуют признаки ВПЧ-инфекции [5].

Цель исследования - установить особенности встречаемости диспластических изменений ШМ у женщин разных возрастных групп. Для этого определить частоту встречаемости и динамику CIN 1, CIN 2, CIN 3 и рака ШМ в цитологических мазках женщин разных возрастных групп, прошедших обследование с 2016 по 2018 г. включительно, а также частоту и динамику в зависимости от года обследования и возраста женщин.

Материалы и методы исследования. В лаборатории патоморфологии, гистологии и цитологии Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова проведен анализ цитологического материала шейки матки 7600 женщин в возрасте от 18 до 88 лет, которые обратились в период 2016 – 2018 гг. в различные медицинские учреждения Республики Саха (Якутия) с профилактической и диагностической целью.

Материалом исследования явились мазки со слизистой ШМ и цервикального канала. Цитологическая диагностика проводилась путем окрашивания стекол по методу Романовского - Гимза. Цитологический диагноз – степень CIN, рак ШМ, устанавливался в соответствии с клинико-морфологической классификацией Я.В. Бохмана (1976). Частоту встречаемости CIN 1, CIN 2, CIN 3, рака ШМ в мазках выражали в процентах по отношению к общему количеству женщин, у которых были обнаружены дисплазии.

Результаты и обсуждение. Общее количество пациенток с диспластическими изменениями шейки матки разной степени составило 931 чел. Из них

прошедших цитологическое исследование в 2016 г. – 128 (13,7% от общего количества), в 2017 г. – 322 (34,6%), в 2018 г. – 481 женщина (51,6%). По возрастному составу распределение обследованных осуществилось следующим образом: женщины до 25 лет - 144 (15,5%), 26-35 лет – 222 чел. (23,8%), 36-45 лет – 212 (22,7%), 46 – 55 лет – 192 (20,6%), 56 лет и старше – 161 (17,3%).

При анализе частоты встречаемости CIN разной степени, а также рака ШМ в цитологических мазках всех женщин, прошедших обследование с 2016 по 2018 г. включительно, видно, что наибольший показатель приходится на CIN 1, которая была зарегистрирована у 578 женщин, т.е. 62,1% от всех исследованных, CIN 2 была обнаружена у 241 женщины (25,9%), CIN 3 у 97, что составило 10,4% от всех дисплазий шейки матки в обследуемой группе (рис.1-2). Рак шейки матки цитологически был обнаружен в 15 случаях и составил 1,6% от общего числа обследованных женщин. Необходимо отметить, что высокая частота встречаемости CIN 1 может объясняться тем, что она выявляется и при воспалении шейки матки, когда при цитологическом исследовании обнаруживаются репаративные атипичные клетки – эквиваленты дисплазии. Эти явления

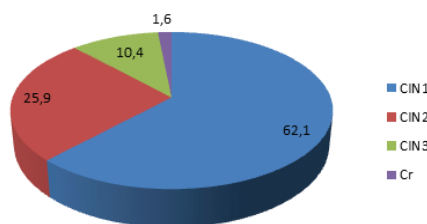


Рис. 1. Распределение встречаемости дисплазий разной степени в период 2016-2018 гг.

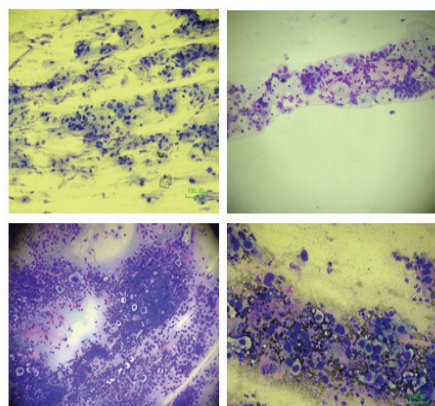


Рис. 2. Клетки с признаками дисплазии: А – (легкой CIN 1), В – умеренной (CIN 2), С, D – тяжелой (CIN 3) степени, x200

часто исчезают после противовоспалительного лечения, элиминации вирусного агента [4].

Анализ частоты встречаемости CIN 1, CIN 2, CIN 3 и рака ШМ за трехлетний период (с 2016 по 2018 г. включительно) в зависимости от года обследования показал рост CIN 1 от года к году при одновременном уменьшении CIN 2 и CIN 3 (рис.3). Частота встречаемости CIN 1 в 2018 г. увеличилась на 52,6% по сравнению с 2016 г., в то

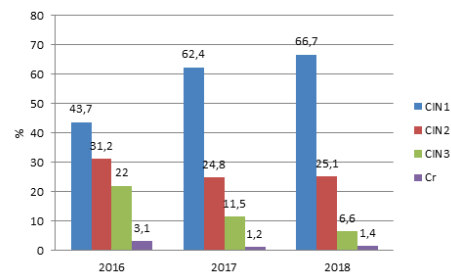


Рис.3. Динамика встречаемости дисплазий разной степени за период 2016-2018 гг.

время как встречаемость CIN 2 уменьшилась на 24,3%, а CIN 3 - в 3,3 раза. Частота встречаемости рака ШМ в исследованных мазках за трехлетний период уменьшилась в 2,2 раза. Это говорит о позитивной динамике в развитии дисплазий. Рост CIN 1 можно объяснить реактивными изменениями эпителия при различных воспалительных заболеваниях. Снижение CIN 2 и CIN 3, рака ШМ может быть связано с постоянным наблюдением за пациентками, постоянным контролем за развитием дисплазий в динамике и эффективностью проведенного лечения.

При изучении частоты встречаемости дисплазий шейки матки в зависимости от возраста наш анализ показал, что наиболее часто диагностируемой патологией шейки матки во всех возрастных группах явилась CIN 1 (рис.4). Максимальное значение частоты встречаемости CIN 1 (14,2%) наблюдалось у женщин в возрастной категории 26-35 лет, минимальное (10%) - было в группе 56 лет и старше. Одинаково максимальное значение встречаемо-

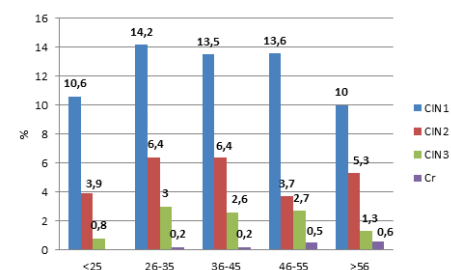


Рис.4. Частота встречаемости дисплазий шейки матки в различных возрастных группах

сти CIN 2 (6,4%) было отмечено в двух группах (26-35 и 36-45 лет). Обе группы представляют женщин фертильного возраста. Минимальное значение частоты встречаемости CIN 2 (3,7%) – в группе женщин 46-55 лет. Наиболее часто CIN 3 отмечалась у женщин в возрасте 26-35 лет (3%). Минимальная частота выявления CIN 3 (0,8%) была у женщин до 25 лет. Полученные нами данные, свидетельствующие о максимальном количестве женщин, заболевших в фертильном возрасте, являются тревожным фактом, так как данный контингент пациенток представляет собой не только репродуктивно значимую часть женского населения, но и активную в социальном отношении группу. Рак шейки матки цитологически был выявлен в 15 случаях и составил 1,6% от общего числа обследованных женщин (рис.5). Максимальная частота

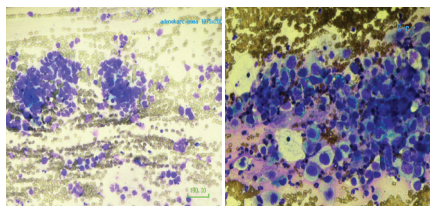


Рис.5. Рак шейки матки: А – аденокарцинома, В – плоскоклеточный рак x200

та встречаемости рака ШМ отмечалась в возрастной категории 56 лет и старше – 6 случаев (0,6%). Нужно отметить, что частота встречаемости рака ШМ растет в зависимости от возраста пациенток. У женщин 46-55 и 56 лет и старше этот показатель больше в 2,5 и 3 раза соответственно, чем у женщин 26-45 лет (у женщин до 25 лет рак ШМ не был обнаружен). Это подтверждает исследования, согласно которым прогрессирование тяжести дисплазий идет многие десятилетия [10]. Также по мере увеличения выраженности дисплазии возрастает опасность ее прогрессирования и уменьшается шанс на регрессию.

Заключение. Частота встречаемости CIN 1, CIN 2, CIN 3 и рака ШМ в мазках ШМ и цервикального канала обратно зависима от степени дисплазии во всех возрастных группах женщин, прошедших обследование с 2016 по 2018 г. Показатель встречаемости CIN 1 рос от 2016 к 2018 г. при одновременном уменьшении показателей

CIN 2, CIN 3 и рака ШМ. Анализ показателей встречаемости CIN 1, CIN 2, CIN 3 и рака ШМ в зависимости от возраста выявил их наибольшую частоту среди женщин 26-35 лет, у женщин 36-45 лет CIN 2 выявлялась в такой же частоте, как в предыдущей группе, у женщин 46-55 лет наблюдался резкий рост рака ШМ – в 2,5 раза по сравнению с двумя предыдущими группами, хотя пик встречаемости рака ШМ был у пациенток 56 лет и старше.

Регулярное цитологическое обследование ШМ приводит не только к уменьшению количества впервые выявленных больных от года к году, но и к отсутствию или замедлению негативной динамики и возможной регрессии уже существующих патологических изменений ШМ. Профилактика, раннее выявление и эффективное лечение злокачественных опухолей является одним из важнейших разделов современной медицины. Анализ данных заболеваемости дисплазиями и раком ШМ подтверждает необходимость регулярного проведения профилактических осмотров женщин с обязательным цитологическим исследованием, диспансеризацией и лечением больных с фоновыми заболеваниями ШМ. Такие мероприятия должны быть оптимизированы в соответствии с возрастом женщин. Конечно, наши результаты требуют специальных исследований, направленных на разработку научно обоснованных путей решения основных проблем, связанных с выявлением, профилактикой и лечением ранних форм рака ШМ. Однако в настоящее время мы рекомендуем обратить более пристальное внимание врачей на женщин 1980-1990 гг. рождения (возрастная группа 26-35 лет), у которых наиболее часто встречались дисплазии всех степеней, включая тяжелые, и на женщин начиная с 1960 г. рождения (возрастная группа 46-55 лет и старше), у которых наблюдался резкий рост рака ШМ.

Статья выполнена в рамках НИР "Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей в условиях Крайнего Севера, разработка современных методов ранней диагностики, профилактики с использованием высокоинформативных фундаментальных методов исследования. (М06;01;01)" (№ 0556-2014-0006).

Литература

1. Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспективы / А.Г. Бабаева. - М., 2009. - 336 с. Babayeva A. G. Regeneration: facts and perspective / A. G. Babayeva. - М., 2009. - p.336.
2. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В.И. Краснополянский, О.Ф. Серова, В.А. Туманова [и др.] // Российский вестник акушера гинеколога. - 2004. - Т. 4, № 5. - С. 26-29. <https://medi.ru/info/8022/>
3. Новик В.И. Факторы эффективности цитологического скрининга рака шейки матки / В.И.Новик// Практическая онкология. - 2010. - Т.11, №2. - С.66-71. <http://practical-oncology.ru/assets/articles/203.pdf>
4. Полякова В.А. Онкогинекология / В.А.Полякова. - М.: изд-во «Медицинская книга», 2001. - 192с.
5. Полонская Н.Ю. Повышение эффективности диагностики заболеваний шейки матки: в помощь cytologist и специалисту по кольпоскопии / Н.Ю. Полонская, П.И. Некрасов, С.И. Роговская // Доктор.ру. - №2 (12). - 2015. - С.6-9. <https://rusmg.ru/images/5.pdf>
6. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / В.Н. Прилепская. -М.: МЕД пре-информ, 2005. - 432 с.
7. Сидельникова В.М. Первичная потеря беременности / В.М.Сидельникова, - М.:Триада-X, 2000. - 304с. <https://www.twirpx.com/file/261155/>
8. Munoz N. Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Munoz, F. X. Bosch, S. de Sanjose [et al.] // N. Engl. J. Med., 2003. - Vol. 348 (6). - P. 518-527.
9. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs (WHO Classification of Tumours) / Ed. Fattaneh A. Tavassoli, Peter Devilee. Lyon.: IARC Press. 2003. - P. 266-268.
10. Richart R. M. A follow-up study of patients with cervical dysplasia / R. M. Richart, B. A. Barron // Amer.J. Obstet. Gynecol. - 1969. - Vol.105. - P. 386-393.

Е.И. Семёнова, Л.Д. Олесова, А.В. Ефремова,
Е.Д. Охлопкова, Л.И. Константинова, А.И. Яковлева, А.Н.
Романова, С.И. Софронова, А.Г. Егорова

СТРУКТУРНАЯ ТОЧКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ С ПОЗИЦИИ ПРОПОРЦИИ ЗОЛОТОГО СЕЧЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.12

УДК 612.14(57.087)

Проведен анализ показателей артериального давления (АД) у жителей Республики Саха (Якутия) с позиции золотого сечения с использованием структурной точки (СТАД) – соотношения ДАД/САД со значением, приближенным к значению золотой пропорции – 0,618 (гармоничное соотношение). Существующие нормы АД (120/80 мм рт.ст.) не всегда приемлемы для всех категорий населения, особенно для пожилых людей. Следовательно, к каждому человеку необходим индивидуальный подход. Установлено, что СТАД открывает новые возможности с точки зрения пропорции золотого сечения в прогнозе стабильности течения артериального давления при проведении функциональных исследований у пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: Якутия, артериальное давление, артериальная гипертензия, золотое сечение.

The blood pressure indicators of the Republic Sakha (Yakutia) residents were analyzed from the perspective of the golden ratio. The structured spot of blood pressure (SSBP) and the ratio of DBP/SBP were used to assess the blood pressure indicators. It is now known that SSBP is approaching the value of the golden ratio (GP) - 0.618 (harmonious ratio). It has been established that SSBP opens up new possibilities in terms of predicting the stability of blood pressure during function tests in patients with arterial hypertension.

Keywords: Yakutia, blood pressure, arterial hypertension, golden ratio.

Введение. В последние десятилетия эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимают ведущие места в структуре сердечно-сосудистых заболеваний и общей заболеваемости населения. Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, влияющих на статистику осложнений, потери трудоспособности и высокой смертности в мировом сообществе. Более половины случаев смертей в Российской Федерации приходится на болезни системы кровообращения. По данным статистики общей заболеваемости взрослого населения за 2017 г., показатель гипертензивной болезни сердца и почки составил 264,3 на 100 000 всего населения [10].

За последние годы распространенность АГ на территории РС(Я) продолжает расти и в 2016-2017 гг. состави-

ла 43,7 и 44,82% соответственно. По последним статистическим данным, в Якутии число умерших от болезней системы кровообращения составило с января по декабрь 2018 г. 355,0 на 100 000 населения, а с января по февраль 2019 г. – 325,6 [5,19].

Согласно теории синергетики, организм человека представляет собой многоуровневую иерархически организованную сложную систему. Разные уровни определенным образом взаимодействуют друг с другом и тем самым определяют состояние динамического равновесия [6,15], которое поддерживает функционирование организма. Изменение состояния динамического равновесия в результате сторонних воздействий или заболеваний приводит к нарушениям иерархических взаимодействий. Эти нарушения либо быстро компенсируются, либо приводят до развития патологического процесса [3].

Систему кровообращения также можно рассматривать в целом в качестве многоуровневой иерархически сложной системы и на уровне составляющих ее подсистем, определяющих баланс организма. Одним из проявлений такого структурно-функционального баланса является соответствие правилу золотого сечения (золотой пропорции) [17,18].

Правило золотого сечения (ЗС) известно человечеству давно и нашло применение как в науке, так и искусстве. В научную деятельность понятие о золотом делении ввел Пифагор. Золотое сечение представляет собой пропорции – деление отрезка АС

на две части так, что длина большей части АВ относится к длине меньшей части ВС так же, как длина всего отрезка к длине АВ ($AB:BC=AC:AB$). Золотое сечение получается, если целое относится к части как 1:0,618, а большая часть к меньшей – как 0,618:0,382 [17,18]. Также понятие «золотое сечение» описывается пропорциями, найденными с использованием являющегося универсальным частным от деления большего числа на соседнее меньшее в золотом ряду чисел Фибоначчи (1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89 и т.д.). То есть $89:55=1,618...$ [17,18].

В последние годы исследователями активно изучается связь золотого сечения с работой сердца и гемодинамическими показателями. В.Д. Цветковым впервые была показана роль золотого сечения и чисел Фибоначчи в организации сердечных систем, он установил, что золотые числа – гаранты оптимальной деятельности сердца, наиболее экономичной с точки зрения затрат энергии и живого вещества [7,18]. Более того, было изучено, что соотношение вариабельности сердечного ритма к диастолическому интервалу составило 1,618, что и представляет собой золотое сечение [8, 21]. Аналогичные исследования были проведены с целью изучения, соответствует ли подобному соотношению диастолическое и систолическое артериальное давление [22].

Считается, что у здоровых людей отклонения от идеальных показателей (1,618 или 0,618) составляют не более 5-8%, даже при изменениях гемодинамических показателей в 1,5-2 раза [1].

ЯНЦ КМП: **СЕМЁНОВА** Евгения Ивановна – к.б.н., с.н.с., kunsuntar@mail.ru, **ОЛЕСОВА** Любовь Дыгыновна – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., oles59@mail.ru, **ЕФРЕМОВА** Аграфена Владимировна – к.б.н., с.н.с., a.efremova01@mail.ru, **КОНСТАНТИНОВА** Лена Ивановна – н.с., konstanta.l@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА** Александра Ивановна – н.с., sashyak@mail.ru, **ОХЛОПКОВА** Елена Дмитриевна – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., elena_ohlopkova@mail.ru, **РОМАНОВА** Анна Николаевна – д.м.н., директор, ranik@mail.ru, **СОФРОНОВА** Саргылана Ивановна – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, sara2208@mail.ru, **ЕГОРОВА** Айталиа Григорьевна – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, aitalina@mail.ru.

В 1998 г. В.В. Шкариным и Е.В. Гурвичем было проведено исследование клинического значения соотношения диастолического (ДАД) и систолического (САД) артериального давления (АД). У этого соотношения есть термин «структурная точка АД» (СТАД). В.Г. Бочковым была разработана универсальная таблица зон качества функционирования систем в зависимости от значений показателей подобных СТАД для любой биологической системы, применимая и для АД [4].

Целью настоящего исследования явилась оценка и анализ структурной точки артериального давления у жителей Якутии с позиции золотого сечения.

Материалы и методы исследования. В исследовании использовалась существующая база данных биомедицинских экспедиций ЯНЦ КМП за 2008-2018 гг., включающая 1959 чел. Проведен анализ данных артериального давления населения 12 районов Республики Саха (Якутия). Районы были разделены по социально-экономическим зонам: Северная (Арктическая) – Анабарский, Верхнеколымский, Среднеколымский; Восточная – Усть-Майский, Оймяконский – п. Томтор (2018), Усть-Нера (2008); Западная – Вилюйский; Южная – Ленский, Алданский; Центральная – Мегино-Кангаласский, Усть-Алданский, Якутск.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ [16]. За избыточную массу тела принимали значения ≥ 25 и < 30 кг/м². Ожирение регистрировали при $\text{ИМТ} \geq 30$ кг/м² (согласно Европейским рекомендациям III пересмотра, 2003). При классификации уровней АД использованы данные ВНОК (2009) [2]. Так, за оптимальное АД принималось значение < 120 и < 80 мм рт.ст., нормальное – 120-129 и/или 80-84, высокое нормальное – 130-139 и/или 85-89 мм рт.ст.; АД 1-й степени – 140-159 и/или 90-99 мм рт.ст., 2-й степени – 160-179 и/или 100-109, 3-й степени – ≥ 180 и/или ≥ 110 мм рт.ст.

Для оценки показателей артериального давления использована структурная точка АД. К настоящему времени известно, что СТАД приближается к значению золотой пропорции (ЗП) – 0,618 (гармоничное соотношение). Стабильными считались значения АД со СТАД в диапазоне от 0,564 до 0,673 у здоровых лиц. У пациентов с артериальной гипертензией дисгармония варьировала от 0,549 до 0,687 (отклонение от ЗП 8 - 11%). Наибольшие отличия от пропорции ЗС (12% и выше) соответствуют «разбалансиро-

ванности» или «дисбалансу», которые характерны для нестабильных состояний: пограничной АД, тяжелых форм АД, возможно, кризовых форм АД [3].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета прикладных программ SPSS (версия 17) и Microsoft Office Excel 2003. Достоверность различий между средними показателями оценивали с помощью критерия t Стьюдента, непараметрического критерия Уилкоксона–Манна–Уитни (Z) и Колмогорова–Смирнова. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. По данным артериального давления обследованного населения вычислена как клиническое значение структурная точка артериального давления.

Результаты антропометрических показателей, близких к золотой пропорции по показателям артериального давления и СТАД, представлены в табл. 1. При показателях СТАД, равных 0,615-0,618, самый низкий рост имели жители п. Томтор Оймяконского района ($1,547 \pm 0,03$), а самый высокий – жители г. Якутска ($1,731 \pm 0,06$ м) ($p < 0,05$). Средняя масса тела у жителей Среднеколымского района соответствовала

$81,10 \pm 7,24$ кг и была самым высоким показателем в сравниваемых группах, меньшая масса тела отмечена у жителей Мегино-Кангаласского района – $61,42 \pm 7,36$ кг ($p < 0,05$). Индекс массы тела почти у всех групп показал избыточный вес. Ожирение наблюдалось у жителей Верхне- и Среднеколымского районов ($30,83 \pm 3,06$, $31,59 \pm 4,32$ соответственно), а также п. Усть-Нера Оймяконского района ($32,89 \pm 3,00$).

При СТАД гармоничном, равном $0,629 \pm 0,00$, средние показатели САД и ДАД по районам составили $129,94 \pm 0,544$ и $81,10 \pm 0,297$ мм рт.ст. соответственно (табл.2). СТАД близкое к золотой пропорции (0,618) выявлено у жителей Анабарского ($0,615 \pm 0,00$) и Усть-Алданского ($0,619 \pm 0,00$) районов, где САД соответствовало $135,45 \pm 2,29$ мм рт.ст. и $134,05 \pm 1,59$, ДАД – $82,13 \pm 0,82$ и $81,92 \pm 0,76$ мм рт.ст. соответственно (табл. 2).

С возрастом наблюдается тенденция к повышению артериального давления и снижению СТАД, при этом достоверные различия АД и СТАД наблюдаются уже с 30-летнего возраста. Высокое давление, превышающее нормальные величины, начинается с 50-летнего возраста и достигает наи-

Таблица 1

Антропометрические показатели и ИМТ у жителей Якутии с показателями СТАД, близкими к золотой пропорции (0,615-0,618)

Район	Рост, м	Вес, кг	ИМТ	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст	СТАД
Анабарский, n=16 (13,11%)	1,62 $\pm 0,05$	74,41 $\pm 8,30$	29,35 $\pm 3,59$	130,0 $0 \pm 0,0$	80,0 $0 \pm 0,0$	0,615 $0 \pm 0,0$
Ленский n=13 (9,15%)	1,61 $\pm 0,04$	68,25 $\pm 6,30$	26,25 $\pm 2,49$	128,1 $3 \pm 6,5$	78,84 $2 \pm 1,9$	0,616 $\pm 0,00$
Мегино-Кангаласский n=12 (6,15%)	1,53 $\pm 0,04$	61,42 $\pm 7,36$	26,31 $\pm 2,69$	130,00 $\pm 5,73$	80,00 $\pm 3,44$	0,615 $\pm 0,00$
Оймяконский 2018 (п. Томтор) n=3 (1,62%)	1,55 $\pm 0,03$	62,33 $\pm 11,43$	26,14 $5 \pm 1,4$	121,67 $\pm 10,97$	75,00 $\pm 6,58$	0,617 $\pm 0,00$
Среднеколымский n=4 (8,51%)	1,67 $\pm 0,02$	81,10 $\pm 7,24$	31,59 $\pm 4,32$	130,75 $\pm 12,43$	80,50 $\pm 7,52$	0,616 $\pm 0,00$
Усть-Алданский n=16 (4,97%)	1,61 $\pm 0,05$	68,68 $\pm 4,65$	26,49 $\pm 1,61$	132,50 $\pm 8,90$	81,56 $\pm 5,46$	0,616 $\pm 0,00$
Усть-Майский n=8 (5,63%)	1,59 $\pm 0,04$	73,87 $\pm 9,23$	29,25 $\pm 4,11$	129,12 $\pm 14,47$	79,38 $\pm 8,77$	0,615 $\pm 0,00$
Вилюйский n=4 (5%)	1,59 $\pm 0,05$	63,25 $\pm 13,73$	25,026 $\pm 4,84$	125,75 $\pm 15,64$	77,50 $\pm 9,35$	0,617 $\pm 0,00$
Верхнеколымский n=7 (8,05%)	1,65 $\pm 0,05$	83,57 $\pm 9,53$	30,83 $\pm 3,06$	119,14 $\pm 6,48$	73,57 $\pm 3,85$	0,618 $\pm 0,00$
Якутск n=13 (3,54%)	1,73 $\pm 0,06$	83,23 $\pm 7,45$	27,79 $\pm 2,10$	130,00 $\pm 0,00$	80,00 $\pm 0,00$	0,615 $\pm 0,00$
Алданский n=15 (8,93%)	1,67 $\pm 0,05$	77,13 $\pm 8,40$	27,60 $\pm 2,53$	133,33 $\pm 6,56$	82,00 $\pm 3,94$	0,615 $\pm 0,00$
Оймяконский 2008 (п. Усть-Нера) n=7 (6,94%)	1,59 $\pm 0,48$	83,80 $\pm 5,19$	32,89 $\pm 3,00$	121,57 $\pm 6,67$	75,00 $\pm 3,97$	0,617 $\pm 0,00$

Таблица 2

Показатели артериального давления и СТАД по районам

Район	n	Сад, мм рт.ст.	Дад, мм рт.ст.	СТАД
Анабарский	122	135,45±2,29	82,13±0,82	0,615±0,00
Ленский	142	137,64±2,19	81,77±0,86	0,604±0,00
Мегино-Кангаласский	195	117,79±1,44	73,59±0,81	0,627±0,00
Оймяконский 2018 (п. Томтор)	185	144,52±2,02	90,19±1,02	0,632±0,01
Среднеколымский	47	126,32±2,54	78,50±1,62	0,625±0,01
Усть-Алданский	322	134,05±1,59	81,92±0,76	0,619±0,00
Усть-Майский	142	132,26±1,97	85,34±1,25	0,648±0,00
Вилюйский	80	130,76±2,34	82,71±1,57	0,634±0,00
Верхнеколымский	87	129,57±2,77	77,53±1,26	0,605±0,06
Якутск	367	123,30±0,96	77,99±0,70	0,632±0,00
Алданский	168	125,80±1,10	82,05±0,71	0,653±0,00
Оймяконский 2008 (п. Усть-Нера)	101	125,13±2,00	80,96±1,17	0,649±0,00
Итого	1959	129,94±0,54	81,10±0,29	0,629±0,00

большого значения в возрастной группе 80-89 лет (табл. 3). Следует отметить, что из обследованного населения только 1,61-3,23% жителей имели показатели гармоничной СТАД (0,615), близкой к ЗП (0,618).

Обследованное население было разделено на 2 группы: в 1-ю группу вошли жители, у которых нет повышенного артериального давления, во 2-ю – лица с диагнозом артериальная гипертензия. При сравнении средних показателей СТАД по районам в 1-й группе гармоничное СТАД отмечалось у жителей Верхнеколымского района со средним показателем 0,609±0,05, а дисгармоничное СТАД – у жителей г. Якутска – 0,631±0,06. Во 2-й группе гармоничное СТАД (0,614±0,07) наблюдалось у жителей п. Томтор Оймяконского района и Мегино-Кангаласского (0,609±0,05) района, дисгармоничное СТАД (0,566±0,07) – у жителей Ленского района.

При анализе данных по районам гармоничное СТАД наблюдалось у населения Усть-Алданского, Анабарского и Ленского районов, а при сравнении по зонам – у жителей Арктики (табл.4). Внутри зоны по районам зна-

чимое отличие выявлено в Северной (Арктика) зоне между Анабарским и Верхнеколымским районами ($p<0,04$ (по Колмогорову)), Восточной зоне – между Усть-Майским и Оймяконским (Усть-Нера, 2008 г.) районами ($p<0,05$), Южной зоне – между Ленским и Алданским, $p<0,001$, Центральной зоне – между Мегино-Кангаласским районом и г. Якутском, $p<0,001$. Также значимой была разность показателей СТАД между зонами: между Северной и Восточной, Северной и Западной ($p<0,02$), Западной и Южной ($p<0,001$), Южной и Центральной ($p<0,02$) (табл.4).

Результаты сравнительного анализа по категориям СТАД в 1-й и 2-й группах представлены в табл. 5. Показатели АД в 1-й группе находились в пределах допустимой нормы, СТАД гармоничное выявлено у 70 чел., что составило 3,57 % (табл.5). Во 2-й группе АД было выше нормы – САД 144,36±0,88 и ДАД 89,15±0,51, вместе с тем следует отметить, что дисгармоничное СТАД равнялось 0,619±0,00, что очень близко к золотой пропорции (0,618). Тем самым можно подтвердить высказывание К. Ниши о том, что главным показателем здоровья является соотношение

Таблица 3

Показатели АД и СТАД в зависимости от возраста

Возраст, лет	N	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	СТАД	со СТАД (0,615), %	P<0,05
20-29	247	112,07±3,83	73,29±2,35	0,635±0,00	3,23	-
30-39	360	118,32±0,84	76,13±0,57	0,644±0,00	2,5	+
40-49	417	125,79±0,95	80,73±0,63	0,643±0,00	2,63	+
50+59	574	135,88±0,98	84,83±0,54	0,629±0,00	2,09	+
60-69	249	147,32±1,69	87,43±0,87	0,599±0,00	1,61	+
70-79	75	153,28±3,03	86,40±1,31	0,572±0,00	2,66	+
80-89	19	154,42±6,04	84,74±2,99	0,555±0,02	-	+
90 и выше	1	160	80	0,500	-	-

верхнего (САД) и нижнего (ДАД) давления, которое составляет 7/11 (или достаточно близкие к этому значения в пределах 6/11-8/11), что приближается к золотому сечению (0,618). Между тем, во 2-й группе гармоничное СТАД (0,615) выявлено только у 1,84 % обследованных. СТАД гармоничное у 1-й группы значимо отличалось от всех остальных показателей СТАД и АД 2-й группы ($\chi^2=0,000$, $p=0,001$) (табл.5).

При исследовании СТАД в зависимости от классификаций артериального давления получены следующие результаты. Среди общего числа обследованных лиц гипотония со средним показателем АД 94,06/61,75 мм рт.ст. выявлена у 75 чел. (3,84%), СТАД дисгармоничное. Оптимальное давление имели 578 чел. (29,57%) с показателем 108,65/70,4 мм рт.ст., СТАД дисгармоничное. Нормальное АД – 123,56/81,35 мм рт.ст. – наблюдалось у 401 чел. (20,51%), СТАД дисгармоничное. Высокое нормальное АД – 131,97/90,59 мм рт.ст. – имелось у 262 чел. (13,40%), СТАД разбалансированное. Умеренная гипертензия обнаружена у 378 чел. (19,34%), АД равнялось 145,61/90,47 мм рт.ст., СТАД дисгармоничное. Гипертензия средней тяжести встречалась у 169 чел. (8,44%), АД 165,70/94,87 мм рт.ст., СТАД дисбалансированное. С тяжелой гипертензией оказалось 92 чел. (4,71%), АД 192,33/103,04 мм рт.ст., СТАД дисбалансированное. Разбалансированное СТАД (0,542) встречалось во всех классификациях АД, вместе с тем, наибольшая встречаемость наблюдается у людей со средней (16,57%) и тяжелой гипертензией (64,13%). Гармоничное СТАД (0,615) отмечено только у жителей с высоким нормальным давлением. СТАД дисгармоничное было во всех классификациях АД и наиболее часто встречалось у лиц с гипотонией (50,67%). С увеличением АД и ИМТ наблюдались снижение СТАД и отдаление от золотой пропорции (0,618) и между ними отмечалась сильная обратная корреляционная связь ($r=-0,854$, $p<0,05$) (табл.6).

При работе сердца в сосудах создается гидродинамическое давление, вызываемое сопротивлением стенок сосудов. Для взрослого человека условно нормальным считается артериальное давление: максимальное (систолическое) – 100-140 мм рт.ст. и минимальное (диастолическое) – 70-90 мм рт.ст.

Разделим диапазон 100 - 140 мм рт.ст. в отношении 1,618 : 1, получим 100 / 1,618 = 61,8 мм рт.ст.; 140 / 1,618 = 86,5

Таблица 4

Показатели СТАД в районах социально-экономических зон

Социально-экономическое разделение районов по зонам	1-я группа (обследованные без АГ)	2-я группа (обследованные с диагнозом АГ)	Общее количество
Северная (Арктика)			
Анабарский	0,654±0,03 n=64	0,573±0,05 n=58	0,615±0,04 n=122
Верхнеколымский	0,609±0,05 n=60	0,598±0,08 n=27	0,606±0,06 n=87
Среднеколымский			0,625±0,05 n=47
Всего			0,615±0,05
Восточная			
Усть-Майский	0,655±0,04 n=72	0,641±0,07 n=71	0,648±0,06 n=143
Оймяконский 2018	0,674±0,05 n=55	0,614±0,07 n=130	0,632±0,07 n=186
Оймяконский 2008	0,662±0,03 n=55	0,641±0,04 n=56	0,650±0,04 n=101
Всего			0,643±0,04
Западная			
Вилюйский	0,642±0,05 n=52	0,621±0,06 n=28	0,635±0,06 n=80
Всего			0,635±0,06
Южная			
Ленский	0,642±0,04 n=71	0,566±0,07 n=71	0,604±0,07 n=142
Алданский	0,657±0,03 n=117	0,644±0,05 n=48	0,653±0,04 n=165
Всего			0,628±0,05
Центральная			
Мегино-Кангалаский	0,637±0,03 n=30	0,609±0,05 n=65	0,628±0,04 n=195
Усть-Алданский	0,646±0,03 n=170	0,588±0,06 n=152	0,619±0,06 n=322
Якутск	0,631±0,06 n=251	0,633±0,06 n=116	0,632±0,06 n=367
Итого			0,626±0,05 n=1959

Таблица 5

Показатели АД и СТАД у обследованных жителей без АГ и с АГ

	Показатель	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	СТАД	%
1-я группа (обследованные без АГ)	Дисгармония - стабильная (0,564-0,673) n=732	116,24±0,53	74,14±0,03	0,638±0,00	37,37
	Дисбаланс - пониженная (от 0,564 и ниже) n=96	118,57±1,85	63,45±0,81	0,537±0,00	4,9
	Дисбаланс - повышенная (от 0,673 и выше) n=232	116,81±1,05	82,79±0,35	0,709±0,00	11,84
	Гармоничная, близкая к ЗП (0,618) n=70	126,13±1,27	77,60±0,62	0,619±0,00	3,57
2-я группа (обследованные с АГ)	Дисгармония - стабильная (0,549-0,687) n=535	144,36±0,88	89,15±0,51	0,619±0,00	27,31
	Дисбаланс - пониженная (от 0,549 и ниже) n=152	170,70±1,56	86,01±0,95	0,505±0,00	7,76
	Дисбаланс - повышенная (от 0,687 и выше) n=106	134,46±1,37	96,24±0,98	0,716±0,00	5,41
	Гармоничная, близкая к ЗП n=36	131,11±1,95	80,69±1,19	0,615±0,00	1,84
	Итого n=1959				100%

мм рт. ст., что очень хорошо приближается к параметрам диастолического давления. При заболевании гипертонической болезнью или при повышенных физических нагрузках артериальное давление повышается. Максимально возможное систолическое давление у человека может достигать 230 мм рт. ст., т.е. повышаться по сравнению с нормальным систолическим в покое в 1,618 раза: $140 \times 1,618 = 226,5$ мм рт. ст. Из этого можно сделать вывод, что связь показателей артериального давления с золотой пропорцией очевидна.

Принято считать, что колебания верхнего давления наносят вред организму. Однако, как написано выше, профессор К. Ниши (2006), живший в начале 20 века, особенно опасным считал нарушение соотношения между верхним и нижним давлением и наоборот. Он считал, что показателем здоровья является золотое сечение давления, которое составляет 7/11 (или достаточно близкие к этому значения в пределах 6/11-8/11), и что следует ориентироваться на него. При данном соотношении для человека абсолютно не опасны практически любые цифры верхнего и нижнего давления, даже 274/174 мм рт.ст. (0,635). Но при нарушении данного золотого сечения, например, при уровне АД 127/95 мм рт.ст. (0,748), возникает значительная опасность для здоровья. И, разумеется, чем больше разница между соотношением верхнего/нижнего показателя давления и золотым сечением, тем выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Следует отметить, что эта формула применима только для людей старше 20 лет [9].

О.В. Татарина (2014) в результате 7-летнего проспективного наблюдения жителей Якутии старше 60 лет с минимальным риском смерти выявила, что у обоего пола САД равнялось $148,3 \pm 24,2$ и ДАД – $87,4 \pm 11,7$, а ИМТ – $26,7 \pm 5,1$. Произведен расчёт с точки зрения золотой пропорции по Ниши: $87,4 \times 11 = 961,4 / 148,3 = 6,48$, что является показателем здоровья по золотому сечению, СТАД при этом оказалось дисгармоничным – 0,589. Полученные нами результаты по возрастному градиенту выше 60 лет отклоняются с данными О.В. Татариновой (табл.3) [14].

М.А. Карпенко и соавторы (2010) исследовали клиническую значимость количественного анализа показателей ЭКГ и АД по методу золотого сечения и выявили, что при их отклонении от оптимальных значений более чем на 15, вероятность наличия ИБС у обследо-

Таблица 6

Показатели СТАД в зависимости от квалификации артериального давления

Классификация АД	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	СТАД	СТАД (0,542)	СТАД (0,615) гармоничное	СТАД (0,667)
Гипотония (ниже 100/60) n=75	94,06 ±2,30	61,75 ±1,70	0,657 ±0,01	(1,33%) n=1	-	(50,67%) n=38
Оптимальное (100-119/60-79) n=578	108,65 ±1,37	70,40 ±1,91	0,649 ±0,02	(14,19%) n=82	-	(5,53%) n=32
Норма (120-129/80-84) n=401	123,56 ±2,39	81,35 ±2,43	0,659 ±0,02	(1,74%) n=7	-	(53,87%) n=216
Высокое нормальное (130-139/85-89) n=262	131,97 ±1,21	90,59 ±16,73	0,688 ±0,13	(262%) n=5	(35,87%) n=94	(8,6%) n=22
Умеренная гипертония - АГ 1-й степени (140-159/90-99) n=378	145,61 ±1,30	90,47 ±1,88	0,622 ±0,01	(2,91%) n=11	-	(6,08%) n=23
Гипертония средней тяжести - АГ 2-й степени (160-179/100-109) n=169	165,70 ±1,59	94,87 ±3,07	0,573 ±0,02	(16,57%) n=28	-	(1,18%) n=2
Тяжелая гипертония - АГ 3-й степени (выше 180/ выше 110) n=92	192,33 ±5,07	103,04 ±4,53	0,537 ±0,02	(64,13%) n=54	(1,08%) n=1	(3,26%) N=3
Итого=1955				193 (9,87%)	95 (4,85%)	336 (17,19)

двумя пациентами составляет 85% [6].

Интересно, что, по данным широкомасштабного исследования НОТ (Hypertension Optimal Treatment), включавшего в себя изучение 18790 пациентов с АГ, оптимальным считается АД = 138,8/86,5 мм рт.ст. Расчет СТАД по этим данным дает цифру 0,6231, абсолютно идентичную среднему значению СТАД, которое получено при исследовании группы здоровых лиц, а, по Ниши, соотношение АД было равно 6,85. Наименьший риск развития сердечно-сосудистых осложнений установлен при АД=138,5/82,6 мм рт.ст. СТАД при этом составляет 0,5942, что также входит в диапазон СТАД ± 1s [3].

Заключение. Таким образом, существующие нормы АД (по ВОЗ 120/80 мм рт.ст.) не распространяются на всех людей, особенно на пожилых. Следовательно, необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом пропорции золотого сечения. Анализ значений структурной константы артериального давления открывает новые возможности в плане прогноза

стабильности течения артериальной гипертонии, и определение структурной точки артериального давления будет целесообразным в проведении функциональных исследований у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

Литература

1. Александров С.Г. Использование феномена «золотого сечения» в оценке показателей гемодинамики / С.Г. Александров // Проблемы современной медицины: актуальные вопросы. – Иркутск, 2015. – С. 56-59.
2. Александров С. Г. The use of the phenomenon of the "golden ratio" in the assessment of hemodynamic indices / S. G. Alexandrov // Problems of modern medicine: current issues. - Irkutsk, 2015. – P. 56-59.
3. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОГ). Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. – М.: «МЕДИ Экспресс», – 2009. – 389 с.
4. Russian Scientific Society of Cardiologists. National guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of hypertension. – М.: "MED1 Expo", 2009. - 389 p.
5. Гурвич Е.В. «Золотое сечение» в медицине. Мистика или универсальный критерий?

/ Е.В. Гурвич // Нижегородский мед. журнал. – 2002. – № 2. – С.101-106.

Gurvich E.V. "Golden ratio" in medicine. Mysticism or universal criterion? /E.V. Gurvich // Nizhegorod med. journal. -2002. - №2. – P. 101-106.

4. Гурвич Е.В. Клиническое значение структурной точки кардицикла и структурной точки артериального давления с позиции пропорции «золотого сечения»: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.В. Гурвич. – Нижний Новгород, 2003. – 27 с.

Gurvich E. V. The clinical value of the structured spot of the cardiac cycle and structured spot of blood pressure from the perspective of the "Golden ratio" proportion: abstract of a PhD thesis / E.V. Gurvich. - Nizhny Novgorod, 2003. – 27 p.

5. Ефремова А.И. Уровни артериального давления и распространенность артериальной гипертонии у пожилого населения г. Якутска с цереброваскулярными заболеваниями /А.И. Ефремова, С.В. Шишкин // Якутский медицинский журнал. – 2010. – №2(30). – С. 26-28.

Efremova A. I. Blood pressure levels and prevalence of arterial hypertension in the elderly population of Yakutsk with cerebrovascular diseases / A.I. Efremova // Yakut medical journal. – 2010. - №2 (30). – p. 26-28.

6. Карпенко М.А. Значение анализа электрокардиограммы с позиций синергетики в оценке степени поражения коронарных артерий у больных ИБС / М.А. Карпенко // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – М., 2010. – № 5. – С. 39-43.

Karpenko M.A. The value of electrocardiogram analysis from the standpoint of synergetics in assessing the degree of coronary artery disease in patients with CHD/ M.A. Karpenko // V. A. Almazov Bulletin of the Federal Center of heart, blood and endocrinology. – 2010. – № 5. – P. 39-43.

7. Кузнецова Т.Г. «Золотые» пропорции в динамике сердечного ритма / Т.Г. Кузнецова, В.В. Иванов. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2016. – 146 с.

Kuznetsova T. G. "Golden" proportions in the dynamics of the heart rate / T.G. Kuznetsova, V.V. Ivanov. – SPb.: Publishing house of Polytechnical Institute, 2016. – 146 p.

8. Марочков А.В. Оценка артериального давления с использованием правила «золотого сечения» / А.В. Марочков, С.А. Тошило // Новости хирургии. – 2008. – Т.16. – №3. – С.126-131.

Marochkov A. V. Assessment of blood pressure using the rule of "golden ratio" /A. V. Marochkov, S. A. Tochilo // Surgery news. – 2008. – №3. – Vol. 16. – P. 126-131.

9. Ниши К. Золотые правила здоровья / К. Ниши. – СПб.: Невский проспект, 2006. – 128 с.

Nishi K. Golden rules of health / K. Nishi. – SPb.: Nevsky prospect, 2006. – 128 p.

10. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г.: статистические материалы. – Ч. IV. – М., 2017. – С. 69-78.

General morbidity of the adult population of Russia in 2017: statistical materials. – Part IV. – M., 2017. – P. 69-78.

11. Корнильева И.В. Распространенность артериальной гипертонии в РС(Я) / И.В. Корнильева, К.И. Иванов, Е.Ю. Алексеева // Артериальная гипертония. – 2003. – Т.9, № 5. – С. 182-184.

Kornilyeva I. V. The prevalence of arterial hypertension in the Republic Sakha (Yakutia) /

I. V. Kornilyeva, K. I. Ivanov, E. U. Alekseeva // Arterial hypertension. – 2003. – №5. – V. 9. – P. 182-184.

12. Рослый И.М. Ферментемия – адаптивный механизм или маркер цитолиза? / И.М. Рослый, С.В. Абрамов, В.И. Покровский // Вестник РАМН. – 2002. – № 8. – С. 3-8.

Roslyi I. M. Enzymemia – an adaptive mechanism of a marker of cytolysis? / I. M. Roslyi, S. V. Abramov, V. I. Pokrovsky // RAMS News. – 2002. – № 8. – P. 3-8.

13. Рослый И.М. Правила чтения биохимического анализа / И.М. Рослый, М.Г. Водолажская. – М., 2010. – 93 с.

Roslyi I. M. Rules of biochemical analysis reading / I. M. Roslyi, M. G. Vodolazhskaya. – M., 2010. – 93 p.

14. Татаринова О.В. Прогностическая значимость основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у населения Республики Саха (Якутия) пожилого, старческого возраста и долгожителей (по данным проспективного исследования): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / О.В. Татаринова. – СПб., 2014. – 45 с.

Tatarinova O.V. Prognostic significance of the main risk factors of cardiovascular diseases in the elderly, senile and long-living population

of the Republic Sakha (Yakutia) (according to a prospective study): MD abstract thesis – SPb., 2014. – 45 p.

15. Хадарцев А.А. Фрактальность природы и гармония в саногенезе / А.А. Хадарцев // Клиническая медицина и фармакология. – 2015. – № 3 (3). – С. 2-10.

Hadartsev A.A. Fractality of nature and harmony in sanogenesis // Clinical medicine and pharmacology, 2015. – № 3 (3). – P. 2-10.

16. Халтаева Е.Д. Методические вопросы определения избыточной массы тела в популяционных исследованиях / Е.Д. Халтаева, Н.Г. Халтаева // Вопросы питания. – 1983. – № 1. – С. 22 - 27.

Khaltaeva E.D. Methodological issues of the definition of overweight in population studies / E.D. Khaltaeva, N.G. Khaltaev // Nutrition issues. – 1983. – № 1. – P. 22-27.

17. Цветков В.Д. Ряды Фибоначчи и оптимальная организация сердечной деятельности млекопитающих / В.Д. Цветков. – Пушино: НЦБИ АН СССР. – 1984. – 19 с.

Tsvetkov V. D. Fibonacci Series and optimal organization of cardiac activity of mammals / V.D. Tsvetkov. – Pushchino: Scientific Centre of Biological Research, Academy of Sciences, USSR. – 1984. – 19 p.

18. Цветков В.Д. Сердце, "золотое сечение" и симметрия / В.Д. Цветков. – Пушино: ПНЦ РАН, 1997. – 170 с.

Tsvetkov V. D. Heart, "golden ratio" and symmetry / V.D. Tsvetkov. – Pushchino: Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences. – 1997. – 170 p.

19. Электронный адрес статистических данных по заболеваемости в Республике РС(Я) <https://www.gks.ru>

Webpage link of statistical data on morbidity in the Republic Sakha (Yakutia): <https://www.gks.ru>

20. Papaioannou T.G. A novel geometrical analysis of the arterial pulse based on the golden ratio ϕ (phi): association with heart rate variability / T.G. Papaioannou, E. Gialafos, M. Vavuranakis [et al.]. // Arch Balk Med Union. – 2018. – P. 179-188.

21. Yetkin G. Golden Ratio is beating in our heart / G. Yetkin, N. Sivri, K. Yalta, E. Yetkin // International Journal of Cardiology. – 2013. – P. 4926-4927.

22. Yetkin E. Does systolic and diastolic blood pressure follow Golden Ratio? / E. Yetkin, U. Topbaş, A. Yanik, G. Yetkin // International Journal of Cardiology. – 2014. – P. 1457-1450.

Е.Д. Охлопкова, Л.И. Константинова, Л.Д. Олесова, Е.И. Семенова, А.И. Яковлева, Г.Е. Миронова

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЛАКТАТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ СПОРТСМЕНОВ ЕДИНОБОРЦЕВ, ТРЕНИРУЮЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.13

УДК 577.796. 571.56

В статье приведены результаты исследований уровня лактата, физической работоспособности и перекисного окисления липидов у высококвалифицированных спортсменов единоборцев в условиях Крайнего Севера. Контрольную группу составили юноши студенты, занимающиеся физкультурой не реже двух раз в неделю. Показано, что уровень лактата зависел от уровня физической работоспособности спортсменов единоборцев и накопления продуктов перекисного окисления липидов. Наиболее высокие значения молочной кислоты отмечены на восстановительном этапе.

Ключевые слова: лактат, перекисное окисление липидов, физическая работоспособность, спортсмены, Крайний Север.

The article presents the results of studies of the lactate level, physical performance and lipid peroxidation in highly skilled athletes in the Far North. The control group consisted of young students engaged in physical exercises at least twice a week. It was shown that the level of lactate depended on the level of physical performance of athletes and the accumulation of lipid peroxidation products. The highest values of lactic acid were noted at the recovery stage.

Keywords: lactate, lipid peroxidation, physical performance, athletes, Far North.

Уровень лактата (молочной кислоты) в сыворотке крови и интенсивность свободнорадикальных процессов в организме являются одними из критериев, характеризующих тренированность

спортсменов и показывают переносимость ими физических нагрузок [3, 4, 6]. При интенсивных физических нагрузках образуются активные формы кислорода, приводящие к значительному росту перекисного окисления липидов (ПОЛ), что оказывает негативное влияние на мышечную деятельность [5]. В условиях высокого производства энергии в анаэробном режиме лактат является переносчиком энергии из тех мест, в которых невозможно провести трансформацию энергии вследствие повышенной кислотности, в те места, в которых она может быть трансформирована в энергию (сердце, дыхательные мышцы, медленно сокращающиеся

мышечные волокна, другие группы мышц). Лактат играет особую роль в поддержании способности организма выполнять напряженную физическую работу. Установлено, что при интенсивной физической нагрузке в мышцах образуется большое количество молочной кислоты, которая тормозит их сократительную способность и вызывает утомление мышц [3, 5]. Значение отдельных метаболитов анаэробного гликолиза, в частности его конечного продукта - лактата (молочной кислоты), в настоящее время широко изучается.

Материал и методы исследования. Нами обследовано 85 мужчин

ЯНЦ КМП: **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., elena_ohlopkova@mail.ru, **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., konstanta.l@mail.ru, **ОЛЕСОВА Любовь Дыгиновна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., oles@mail.ru, **СЕМЁНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с., kunsuntar@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., sashyak@mail.ru; **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, mirogalin@mail.ru.

якутской национальности, из них 60 спортсменов высокой квалификации (кандидаты в мастера спорта (кмс) и мастера спорта (мс)), в возрасте от 17 до 21 года. Первую группу составили борцы вольного стиля – 30 чел., вторую – боксеры (30 чел.). Контрольную группу составили 25 юношей студентов того же возраста, занимающихся физкультурой не реже двух раз в неделю. Все обследуемые по результатам углубленного медицинского осмотра на момент исследований не имели признаков заболеваний и были признаны практически здоровыми.

Материалом для исследований служили гепаринизированная кровь и сыворотка. Забор крови производился утром натощак из локтевой вены. Исследование было одобрено решением локального этического комитета при ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем».

Интенсивность перекисного окисления липидов определяли спектрофотометрическим методом [8]. Уровень лактата в сыворотке крови определяли во время текущих обследований в состоянии относительного покоя, на полуавтоматическом анализаторе «Screen Master» (Италия).

Общую физическую работоспособность PWC_{170} определяли на велоэргометре «Нейрософт» (г. Иваново). Испытуемые выполняли на велоэргометре две нагрузки умеренной интенсивности с частотой педалирования 60 об./мин, разделенные 3-минутным интервалом отдыха. Каждая нагрузка продолжалась 5 мин [2].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ STATISTICA 6.0. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных ошибок, 95% доверительного интервала. Статистическая обработка данных проведена непараметрическим методом «Kolmogorov-Smirnov». Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным нами данным в обеих группах спортсменов единоборцев содержание лактата в сыворотке крови находится на верхней границе нормы и не имеет достоверных различий ($p > 0,05$). Наиболее высокие значения молочной кислоты отмечены на восстановительном этапе, в первой группе спортсменов выше в 1,47 и во второй – 1,40 раза ($p < 0,01$) выше по сравнению с контрольной группой (рис.1).

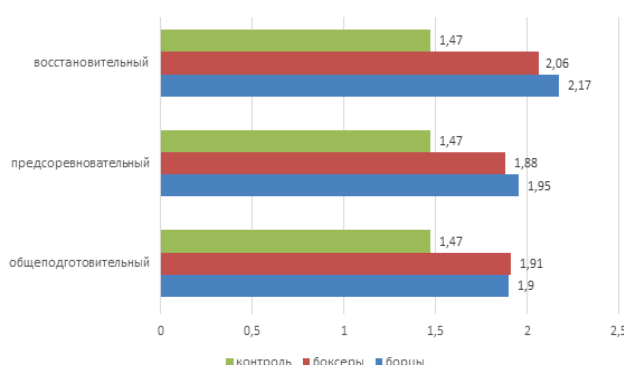


Рис.1. Изменения уровня лактата (ммоль/л) у спортсменов в разные периоды тренировочного цикла

Увеличение уровня лактата в сыворотке крови в обеих группах спортсменов обусловлено высокой скоростью утилизации кислорода и развивающейся гипоксией в работающих мышцах, так как высокая потребность мышц в энергетических субстратах в условиях дефицита кислорода удовлетворяется за счет анаэробного окисления глюкозы. Накопление лактата в свою очередь стимулирует протеолиз и поставляется гликогенные аминокислоты для возрастающих энергетических потребностей организма спортсменов. Соревновательные схватки борцов и бои боксеров характеризуются работой субмаксимальной мощности. При работе субмаксимальной мощности в организме анаэробные процессы освобождения энергии преобладают над аэробными. В результате интенсивного гликогенолиза в мышцах в крови накапливается большое количество молочной кислоты. Согласно литературным данным, уровень лактата в кожном экстракте после физических нагрузок у нетренированных людей повышается в 2–3 раза по сравнению с результатами до физических нагрузок. У начинающих спортсменов этот показатель возрастал в 1,5–2 раза. Количественное содержание лактата в кожном экстракте у профессиональных спортсменов до и после физической нагрузки оставалось неизменным [6]. Показано также, что и в сплуне содержание лактата возрастает в 2–3 раза после продолжительных тренировок [6]. Результаты исследования

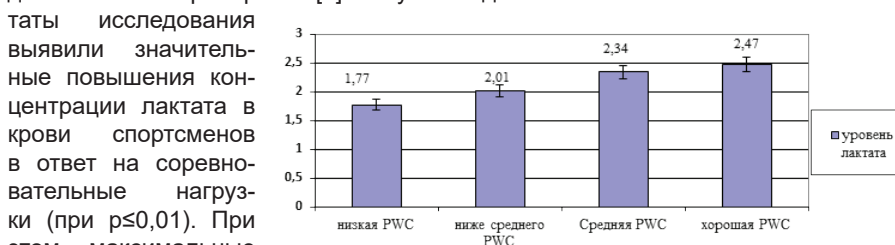


Рис.2. Уровень лактата (ммоль/л) в сыворотке крови у спортсменов с различной физической работоспособностью PWC

важных схваток по мас-рестлингу зафиксированы в районе 10–12 ммоль/л, что соответствует уровню при анаэробных (An1) физических нагрузках [1].

У спортсменов физическая работоспособность считалась низкой при PWC_{170} 870 ± 41 кгм, ниже средней – 1160 ± 31 , средней – 1305 ± 22 и хорошей – 1614 ± 82 кгм.

Корреляционный анализ показал, что между величиной PWC_{170} и уровнем лактата имеется положительная связь ($p < 0,01$). Известно, что концентрация молочной кислоты (лактата) в венозной крови является показателем анаэробной производительности.

Низкий уровень лактата отмечен у спортсменов единоборцев с низкой работоспособностью, с повышением уровня тренированности и работоспособности спортсменов содержание лактата увеличивалось в 1,1, 1,3 и 1,4 раза (рис.2). У борцов с отличной физической работоспособностью после выполнения максимальной нагрузки содержание лактата было выше в 1,1 раза, по сравнению со спортсменами со средней и хорошей физической работоспособностью, что согласуется с литературными данными [7]. Сравнительный анализ уровня продуктов ПОЛ в покое, до проведения тестирующей нагрузки, показал, что у спортсменов с низкой работоспособностью и работоспособностью ниже средней концентрация тиобарбитурат-активных продуктов (ТБК – АП) была выше в 1,87 и 1,96 раза ($p < 0,01$), по сравнению со спортсменами с хорошей работоспособностью. Высокие показатели аэробной производительности у спортсменов с хорошей работоспособностью объясняются тем, что аэробная производительность в наибольшей мере проявляется при тех нагрузках, где имеется возможность полного

удовлетворения кислородного запроса и где длительное время сохраняется устойчивый уровень потребления кислорода. Анаэробная же производительность, при которой отсутствует возможность обеспечить работающие мышцы адекватным количеством кислорода, играет определяющую роль в кратковременных упражнениях высокой интенсивности.

Заключение. Таким образом, более высокие значения концентрации лактата у спортсменов, по сравнению с группой лиц, занимающихся физкультурой не реже двух раз в неделю, свидетельствуют о том, что при физических нагрузках анаэробные гликолитические процессы значительно ускоряются. Сравнительный анализ приведенных нами данных у спортсменов показал, что у борцов эти процессы протекают интенсивнее. Возможности анаэробного окисления у спортсменов со средней и хорошей работоспособностью выше, чем у спортсменов работоспособностью низкой и ниже средней, о чем свидетельствуют более высокие показатели лактата. Несмотря на более высокий уровень молочной кислоты в сыворотке крови, организм этих спортсменов характеризуется большей устойчивостью к работе в условиях дефицита кислорода, что говорит о тренированности их организма.

Литература

1. Артахинова С.Р. Изменения концентрации лактата в крови в результате соревновательных схваток по мас-рестлингу / С.Р. Артахинова, Я.Ю. Захарова, А.А. Захаров // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2014. – №10 (116). – С. 19-21.
2. Белоцерковский З.Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов / З.Б. Белоцерковский. – М.: Советский спорт, 2005. – 312 с.
3. Белоцерковский З.Б. Ergometric and cardiological criteria for physical performance in athletes / Z.B. Belotserkovsky. – M.: Soviet Sport, 2005. – 312 p.
4. Биохимия двигательной деятельности / С.С. Михайлов. – 6-е изд. – М.: Спорт, 2016. – 296 с.
5. Biochemistry of motor activity / S.S. Mikhailov. – 6th edition. – M.: Sport, 2016. – 296 p.
6. Голец В.А. Оценка информативности биохимических показателей в тренировочном процессе / В.А. Голец, Е.И. Евдокимова // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2007. – № 6. – С. 74-76.
7. Golets V.A. Assessment of informativeness of biochemical parameters in the training process / V.A. Golets, E.I. Evdokimov // Pedagogy, psychology and biomedical problems of physical education and sport. – 2007. – № 6. – P. 74-76.
8. Корнякова В.В. Процессы свободнорадикального окисления при утомлении, раз-

вившемся вследствие интенсивных физических нагрузок / В.В. Корнякова, В.Д. Конвай, В.А. Муратов // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9-2. – С. 308-311; URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35583> (дата обращения: 01.10.2018).

Korniyakova V.V. The processes of free radical oxidation during fatigue, developed as a result of intense physical exertion // V.V. Korniyakova, V.D. Konvay, V.A. Muratov // Successes in modern science. – 2015. – №9-2. – P. 308-311.

6. Саввин Г.А. Уровень лактата в кожном экстракте как показатель физической тренированности спортсменов / Г.А. Саввин, Е.В. Ушакова, О.Н. Перфильев // Теория практика физической культуры. – 2000. – №1. – С. 1-3.

Savvin G.A. The lactate level in the skin extract as an indicator of the physical fitness of athletes / G.A. Savvin, E.V. Ushakova, O.N. Perfiliev // Theory, practice of physical culture. – 2000. – №1. – P. 1-3.

7. Сивцева А.А. Изменение уровня лактата в крови у спортсменов, занимающихся вольной борьбой / А.А. Сивцева, Ю.В. Филиппова // Современные проблемы физической культуры, спорта и молодежи: материалы III региональной научной конференции молодых ученых, 28 февраля 2017 г. / под ред. А.Ф. Сыроватской. – Чуралча: ЧГИФКИС, 2017. – 363 с.

Sivtseva A.A. Changes in blood lactate levels in athletes involved in freestyle wrestling / A.A. Sivtseva, Yu.V. Filippova // Modern problems of physical education, sports and youth: proceedings of the III regional scientific conference of young scientists, February 28, 2017 / ed. A.F. Syrovatskaya. – Churapcha: ChGIFKIS, 2017. – 363 p.

8. Uchiyama M. Determination of malonaldehyd precursor in tissues by thiobarbituric acid test / M. Uchiyama, M. Michara // Anal. Biochem. – 1978. – Vol.86. – №1. – P. 271-278.

С.К. Кононова, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова,
О.Г. Сидорова, Т.К. Давыдова, С.И. Софронова,
А.Н. Романова, Э.К. Хуснутдинова, С.А. Федорова

ДНК-ДИАГНОСТИКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.14

УДК 616.851.7(571.56)

ЯНЦ КМП: **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., с.н.с., konsard@rambler.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадьевна** – к.б.н., н.с., psennikovavera@mail.ru, **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с.-руковод. лаб., tanya.davydova.56@inbox.ru, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, sara2208@mail.ru, **СИДОРОВА Оксана Гарильевна** – н.с., okssi66@mail.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ranik@mail.ru; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, sardaana.fedorova@mail.ru; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камильевна** – д.б.н., проф., акад. АН Республики Башкортостан, директор Института биохимии и генетики УНЦ АН РБ, elzakh@rambler.ru.

В данном обзоре показаны примеры трансляции геномных исследований в практическую медицину двух распространенных в Европе наследственных заболеваний – ауто-сомно-рецессивного муковисцидоза и ауто-сомно-доминантной хореи Гентингтона. С развитием генетических технологий в Республике Саха (Якутия) трансляционная медицина становится реальностью, необходимо очертить подходы и проблемы в данной области исследований на примере частых в республике спинocerebellar атаксии 1-го типа и ауто-сомно-рецессивной глухоты 1А типа.

Ключевые слова: трансляционная медицина, наследственные болезни, ДНК-диагностика, пациент.

The review presents examples of translation of genomic studies into practical medicine of two common in Europe hereditary diseases – autosomal recessive cystic fibrosis and autosomal dominant Huntington's Chorea. With the development of genetic technologies in the Republic Sakha (Yakutia), translational medicine is becoming a reality, it is necessary to outline the approaches and problems in this field of study on example of spinocerebellar ataxia type 1 and autosomal recessive deafness type 1A, frequent in the Republic.

Keywords: translational medicine, hereditary diseases, DNA diagnostics, patient.

Введение. В последнее время все большее развитие получают так назы-

ваемые трансляционные исследования. Трансляционная медицина – это

современная мультидисциплинарная наука, которой будет определена ведущая роль в развитии геномной медицины. Трансляционную медицину можно рассматривать как процесс, предусматривающий перенос открытий, сделанных в результате фундаментальных исследований в биомедицине, в медицинскую практику с целью улучшения диагностики и лечения [11, 38].

Национальные институты здоровья (США) предложили следующее определение трансляционной медицины — «трансляционные исследования включают две области трансляции, первая из которых состоит в доведении результатов открытий, сделанных в лабораториях и доклинических исследованиях, до стадии клинических исследований и исследований на человеке; вторая область трансляции связана с исследованиями, направленными на повышение эффективности внедрения передовых технологий в широкую медицинскую практику» [22]. В соответствии с этим определением трансляционные исследования представляют собой часть одноплатного континуума, в котором результаты исследований движутся от лабораторного стола экспериментатора к постели пациента и обществу в целом [17].

В свою очередь, в трансляционную медицину можно включить трансляционные геномные исследования. Трансляционные геномные исследования сосредоточены вокруг разработки рекомендаций (evidence-based guidelines) на основе фактических данных доказательной медицины [32]. Весь процесс включает, по крайней мере, три фазы. Первая фаза — это фундаментальные геномные исследования, проводимые квалифицированными специалистами в специализированных молекулярно-генетических лабораториях при научно-исследовательских центрах или университетах. Вторая фаза — трансляция открытий и достижений геномных исследований и новых разработанных подходов к применению результатов генетических исследований в практическую медицину, оценка их эффективности и безопасности, как правило, это клинические исследования, проводимые в специализированных медицинских центрах, связанных с научно-исследовательскими учреждениями [36]. Третья фаза — это заключительные мероприятия по внедрению трансляционных геномных исследований в систему здравоохранения, и, что является особенно важным, данный процесс включает

пересмотр и разработку правовых и биоэтических норм с учетом применения геномных технологий в практике. Конечный этап устанавливает адекватные рекомендации по оптимальному, безопасному и эффективному использованию новых медицинских технологий с целью улучшения здоровья населения [12].

В данном обзоре мы ставим **целью** показать примеры трансляции геномных исследований в практическую медицину двух распространенных в Европе наследственных заболеваний — аутосомно-рецессивного муковисцидоза (МВ) и аутосомно-доминантной хорей Гентингтона (ХГ). С развитием генетических технологий в Республике Саха (Якутия) трансляционная медицина становится реальностью, необходимо очертить подходы и проблемы в данной области исследований на примере частых в республике спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа (СЦА1) и аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (АРГ1А).

Муковисцидоз (МВ). В европейских популяциях муковисцидоз встречается с частотой 1 : 2500, тогда как в азиатских — 1 : 90000. Если частое моногенное заболевание приобретает социальную значимость, возникает необходимость применения ряда мероприятий по профилактике распространения наследственного заболевания. Описан спектр более 1900 различных мутаций гена *CFTR* у 25394 пациентов из 23 европейских стран [40]. Создан постоянно действующий «Регистр пациентов Европейского общества по муковисцидозу» (ECFSР), который собирает, количественно оценивает и сравнивает данные о больных МВ, живущих в Европе и соседних странах, которые соглашаются на включение в регистр. Это осуществляется с целью лучшего понимания МВ, разработки новых Европейских стандартов ухода и лечения, проведения исследований и лечения (<https://www.ecfs.eu/projects>) [45]. Ген МВ картирован на длинном плече хромосомы 7 (7q31.1) в 1985 г. В конце 1989 г. идентифицирован сам ген МВ. Охарактеризован белковый продукт этого гена, получивший название «трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза» (*CFTR*), и выявлена наиболее частая мутация — делеция фенилаланина в 508 положении аминокислотной последовательности белка (delF508), приводящая к этому заболеванию [28, 29]. Помимо делеции в гене *CFTR* обнаружено множество других мутаций. В отличие от delF508, подавляющее большин-

ство из них представлено спорадическими случаями, т. е. встречается достаточно редко. К концу 2006 г. в гене *CFTR* идентифицированы более 1500 точечных мутаций, несколько делеций и дупликаций.

Протокол неонатального скрининга на МВ в РФ включает 4 этапа: определение иммунореактивного трипсина (ИРТ1), повторное определение иммунореактивного трипсина (ИРТ), потовый тест и ДНК-диагностику, при этом только первые три этапа являются обязательными в национальном протоколе и обеспечиваются государством. Поэтому ДНК-диагностика во многих случаях проводится ограниченно. Доступность ДНК-диагностики лимитирована высокой стоимостью и небольшим количеством лабораторий, способных провести этот анализ [9,14]. ДНК-тестирование МВ проводится с использованием диагностических панелей, так, например, в «МГНЦ» используется панель, включающая наиболее частые в мире мутации: F508del, CFTRdele2,3 (21kb), 3849+10kbC>T, W1282X, 2143delT, 2184insA, 1677delTA, N1303K, G542X, R334W, E92K, L138ins, 394delTT, 3821delT, S1196X, 2789+5G>A, G85E, 2183AA>G, 604insA, 621+1G>T, R117H, R347P, R553X, 3667insTCAA, G551D, I507del, 1717–1G>A, 2184delA. Таким образом, при использовании специально разработанной панели, включающей 28 мутаций, удается обнаружить лишь около 82,5% мутантных аллелей в общей выборке обследованных больных МВ. Почти 20% пациентов с МВ необходимо проводить дополнительное обследование по поиску более редких мутаций или полиморфизмов, в том числе с применением метода секвенирования, который пока рутинно в РФ не используется [14].

Хорея Гентингтона (ХГ) — прогрессирующее аутосомно-доминантное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся развитием хореического гиперкинеза и деменции. Симптомы заболевания обусловлены атрофией putamen и хвостатого ядра в головном мозге больных, связанной с преждевременной избирательной гибелью нейронов. В большинстве российских популяций распространенность ХГ составляет 1 на 10 000. Отмечаются значительные различия в отношении возраста начала и тяжести течения заболевания. Более того, даже внутри отдельных семей наблюдается четко выраженная клиническая гетерогенность. При наследовании ХГ по отцовской линии иногда

проявляется эффект антиципации – нарастание тяжести течения и уменьшение возраста начала заболевания в ряду поколений [6].

Ген *IT15*, динамические мутации в котором приводят к развитию ХГ, экспрессируется во многих типах клеток и кодирует белок с молекулярной массой 348 кД, названный гентингином. В кодирующей области *IT15* на расстоянии 18 кодонов ниже по течению от начала трансляции локализован полиморфный тринуклеотидный повтор (CAG)_n. Число CAG-повторов в гене *IT15* в норме варьирует от 9 до 37, тогда как мутантные аллели пациентов с ХГ несут от 36 до 121 триплета. Обнаружена обратная корреляция длины CAG-повтора с возрастом начала болезни и прямая – со скоростью прогрессирования клинических симптомов. Изменение длины повтора при передаче потомкам объясняет большинство случаев антиципации [25].

Для мутантных аллелей в диапазоне 36–40 триплетов характерна неполная пенетрантность. Описано значительное количество больных ХГ с подобным числом повторов на мутантном аллеле, и в то же время в этих же родословных могут встречаться клинически здоровые индивидуумы старше 70 лет. Аллели с числом CAG-повторов ≥ 40 всегда связаны с развитием заболевания. Исследование состояния CAG-повторов методом ПЦР в семьях высокого риска позволяет проводить прямую молекулярную диагностику заболевания на любых стадиях онтогенеза, в том числе в досимптоматический период [7]. Вместе с тем важно отметить, что генетическое консультирование в семьях с ХГ (как и в случае других заболеваний с поздней манифестацией) сопряжено со сложностями этического характера. Учитывая доминантный тип наследования, риск получения мутантного гена для детей и сибсов больного ХГ составляет 50 %. Естественно, что исключение носительства, безусловно, должно иметь положительное влияние на психическое состояние лиц из группы риска. Вместе с тем, учитывая отсутствие до настоящего времени эффективных методов лечения ХГ, выявление у пациента аллеля с экспансией практически равнозначно приговору. В настоящее время принято проводить пресимптоматическое обследование только совершеннолетних лиц из группы риска при их непосредственном обращении за консультацией. Серьезным доводом в пользу досимптоматического обследования

родственников больных является возможность профилактики заболевания в семьях высокого риска путем проведения пренатальной диагностики. Но если говорить о пренатальном ДНК-тестировании как методе профилактики поздноманифестирующих наследственных заболеваний, к которым относится ХГ, нельзя не учитывать сложные морально-этические аспекты, неизбежно возникающие при пренатальном медико-генетическом консультировании [18, 43].

Поэтому, как показывает практика ДНК-диагностики ХГ в разных странах, на пренатальную диагностику соглашается очень небольшое количествоотягощенных семей. Так, например, в Португалии за 5 лет исследований у 158 семей, отягощенных ХГ, были проведены 338 генетических тестов, из которых 234 для диагностики, 96 для пресимптоматического и всего 4 для пренатального ДНК-тестирования [34]. За 14 лет в Канаде было проведено 1061 пресимптоматическое ДНК-тестирование ХГ, диагностических тестов – 636, из них на пренатальное тестирование согласились 15 отягощенных семей [37]. В Греции провели ДНК-тестирование ХГ у 461 чел. с клинической симптоматикой и 256 чел. для пресимптоматической диагностики. Мутация (удлинение аллеля) была подтверждена у 278 индивидов. Пренатальная диагностика осуществлялась в 6 случаях [27]. Авторы отмечают, что основными причинами отказа от пренатальной диагностики являются надежда на разработку лечения ХГ и нежелание прерывать беременность по психологическим причинам [24].

Спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа относится к группе нейродегенеративных заболеваний с поздней манифестацией. Наследование характеризуется высокой степенью пенетрантности, феноменом антиципации. Мутация гена *SCA1*, расположенного на коротком плече 6-й хромосомы, заключается в бесконтрольном увеличении количества тринуклеотидных CAG-повторов в кодирующей области гена. Клинические проявления болезни весьма разнообразны, основными из них являются: медленное прогрессирующее нарушение координации движений и речи, наличие мозжечково-пирамидного синдрома, различная степень поражения мозжечка и его проводящих путей [8].

В 1970-х гг. мозжечковая атаксия Пьера-Мари впервые была дифференцирована от клинических форм вильюйского энцефаломиелита (ВЭ),

ранее данное заболевание относили к одной из форм хронического ВЭ [3]. Комплексное изучение наследственной мозжечковой атаксии (НМА) в Якутии было начато в 1992 г. в ходе реализации научной программы «Биология вильюйского энцефаломиелита». Молекулярно-генетические исследования НМА проводились в рамках научного проекта «Идентификация генов и генетических механизмов, вызывающих наследственные неврологические заболевания», разрабатываемого отделом нейрогенетики Национального института нервных болезней (NINDS/NIH) США. В 1993 г. завершились исследовательские работы доктора Н. Orr et al. по выделению гена Spinocerebellar ataxia type 1 (*SCA1*) [23]. В 1994 г. вышла первая работа по молекулярно-генетическому изучению НМА в якутской популяции. A. Lunkes et al. (1994) выявили аллельную ассоциацию высокоинформативных маркеров D6S274 и D6S89, фланкирующих локус *SCA1* на 6-й хромосоме, с заболеванием НМА. Ассоциация была абсолютной в случае микросателлита D6S274, тогда как для D6S89 зафиксировали аллельную замену лишь в двух семьях, что дало повод предполагать об исторической рекомбинации и давности распространения заболевания в якутской популяции [19]. В 1996 г. были опубликованы результаты совместного проекта якутских и американских исследователей, в котором наследственную мозжечковую атаксию, распространенную в Якутии, идентифицировали как Spinocerebellar ataxia type 1 (*SCA1*) – спиоцеребеллярную атаксию 1-го типа. В данных исследованиях сибирский очаг накопления заболевания определяется как крупнейший из известных в мире, склонный к дальнейшему увеличению [41].

Молекулярно-генетические методы ДНК-тестирования *SCA1* были внедрены в 1999 г. в медицинскую практику медико-генетической консультации Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) и приобрели статус рутинных клинических анализов, несмотря на отсутствие соответствующих инструкций и приказов по проведению ДНК-диагностики наследственных заболеваний в клинико-диагностических лабораториях. Впервые были разработаны алгоритмы работы при проведении ДНК-тестирования, пренатальной ДНК-диагностики и биоэтические правила медико-генетиче-

ского консультирования пациентов из отягощенных семей [2,4].

Наследственная глухота. Исследованиями установлено, что около 50-60% врожденной тугоухости имеют наследственный характер. Самой частой из наследственных форм выделяется сенсоневральная тугоухость, причиной которой являются мутации в гене *GJB2*, кодирующем белок коннексин 26, в настоящее время их насчитывается более 150 [21]. Данную форму наследственной тугоухости выявляют у 1 из 2000 новорожденных, что в 2 раза чаще муковисцидоза и в 5 раз чаще фенилкетонурии. Обычно родители глухого ребенка имеют нормальный слух, так как являются гетерозиготными носителями мутации [5].

Во всем мире спектр основных патологических мутаций, вызывающих нарушения слуха, широк и разнообразен. Так, в различных этнических группах: европейцы, индусы, евреи, арабы, бедуины, пакистанцы и др., обнаружена мутация с.35delG, у евреев ашкенази наиболее часто встречается мутация с.167delT, в азиатских популяциях – мутация с.235delC [26,35]. Среди якутов популяционная частота с.35delG крайне низка (0,2%), что может свидетельствовать о неспецифичности данной делеции для якутской популяции или единичных случаях метисации [1]. В популяции якутов основной причиной врожденной тугоухости является мутация донорного сайта сплайсинга с.-23+1G>A гена *GJB2* (Cx26), в соответствии с международным каталогом OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) классифицирующаяся как аллельный вариант ауто-сомно-рецессивной глухоты 1А типа (АРГ 1А) [44].

По данным Н.А. Барашкова (2011), распространенность АРГ 1А составляет 16,2 на 100000 якутского населения, а частота гетерозиготного носительства мутации с.-23+1G>A варьирует от 3,8 до 11,7 % среди коренного населения Якутии (эвены, эвенки, долганы, якуты). Результаты исследования мутации сайта сплайсинга гена *GJB2* (Cx26) свидетельствуют о существовании наиболее крупного в мире «эндемичного очага» накопления с.-23+1G>A в Восточной Сибири [20].

Высокая частота мутации глухоты с.35delG (22,3%) у больных европейского происхождения в Республике Саха (Якутия) предполагает возможность проведения прямой ДНК-диагностики, дифференциальной и пренатальной диагностики, а также проведения скрининга наследствен-

ных форм глухоты среди широких групп населения, так как примерно 50% жителей Якутии являются европеоидами [31].

По данным В.Г. Пшенниковой (2017), доля патогенных вариантов гена *GJB2* составила 51,10% от числа исследованных хромосом 393 неродственных пациентов. Среди них было выявлено три наиболее распространенных (аллельная частота >1%) патогенных вариантов: с.-23+1G>A (42,3%), с.35delG (5,9%) и с.109G>A (1,9%). При распределении неродственных пациентов по этнической принадлежности: среди пациентов якутов наиболее частый патогенный вариант – с.-23+1G>A (51,8%), вторым по частоте является вариант с.109G>A (2,4%), третьим – с.35delG (1,6%). Среди русских пациентов наиболее часто встречались с.35delG (22,3%) и с.-23+1G>A (5,3%) [13]. Учитывая выявленные особенности спектра и частоты патогенных вариантов в гене *GJB2* у пациентов с наследственными нарушениями слуха в Якутии, был разработан алгоритм рутинной ДНК-диагностики ауто-сомно-рецессивной глухоты 1А типа. Алгоритм основан на последовательном поиске наиболее распространенных вариантов гена *GJB2* (с.-23+1G>A, с.35delG и с.109G>A) с последующим ресеквенированием белок-некодирующей (экзон 1) и белок-кодирующей областей (экзон 2) гена *GJB2*, а также поиском протяженной делеции с.del(*GJB6-D13S1830*) и позволяет таким образом детектировать до 99% патогенных вариантов, ответственных за АРГ 1А в Якутии [15].

ДНК-тестирование тугоухих/глухих людей сопряжено со множеством организационных и этических проблем. В общении с глухими людьми необходимо иметь в виду, что они – члены социально обособленного сообщества «мира глухих» со своим языком, культурой и привычками [39]. Растет количество ассортативных браков среди глухих, иногда супруги могут изъявлять желание иметь глухого ребенка, несмотря на несправедливость такого решения по отношению к ребенку.

В любом случае, сравнивая себя со слышащими людьми, большая часть глухих людей считает себя ущербными и социально обделенными [42]. Применение ДНК-тестирования для обнаружения мутаций, ответственных за развитие глухоты, может заключать в себе опасность психологического напряжения и усугубления чувства неполноценности у личности. Поэтому необходимо создать особые условия

для генетического консультирования и получения информированного согласия у глухих [10].

Закключение. Значение трансляционной медицины для решения практических задач здравоохранения переоценить невозможно, ибо такой подход уже привел к переводу роли и места практического врача в иную плоскость, где оперируют принципиально новыми технологиями. При том всевозрастающая дистанция между практическим здравоохранением и накапливающейся информацией в области фундаментальной биомедицины диктует необходимость прямого профессионального контакта между врачами клиницистами и учеными-исследователями. При чем такого рода контакт обязан охватывать не только биологические и медицинские науки, но и целый ряд смежных дисциплин, генерирующих факты стратегической значимости, которые, в свою очередь, нуждаются в активном переносе (трансляции) в сферу врачебной практики, а соответственно, в сферу реальной и эффективной помощи конкретному пациенту [16].

По мнению Р. Lunt (2010), общими особенностями организации клинических молекулярно-генетических лабораторий являются:

- ограниченность контингента, для которого предназначена диагностика, это преимущественно семьи, отягощенные наследственным заболеванием и их родственники;
- обязательное сопровождение пациента консультативной и психологической помощью подготовленным врачом генетиком;
- небольшой объем выполняемых исследований; более высокая цена как вложенных в лабораторию средств, так и стоимости анализов;
- сложность интерпретации результатов исследования, длительность ожидания результатов анализа;
- существование морально-этических аспектов геномных анализов [33].

Молекулярно-генетические исследования наследственных болезней в Якутии открывают широкие возможности в области трансляционной медицины, а именно внедрения результатов научных исследований в медицинскую практику в виде рутинной ДНК-диагностики. Вместе с тем современная персонализированная медицина, использующая геномные технологии, требует обязательного учета биоэтических, психологических и социальных аспектов трансляционной медицины.

Работа выполнена при финансовой поддержке госзадания Минобрна-

уки РФ №6.1766.2017.ПЧ, проекта СВФУ им. М.К. Аммосова: «Генетические особенности населения Якутии: структура генофонда, адаптация к холоду, психогенетические характеристики, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний» и программы биоресурсных коллекций ЯНЦ КМП (БРК: 0556-2017-0003); РФФИ (18-013-00738_A, 18-015-00212_A).

Литература

1. Анализ распространенности мутации 35delG гена *GJB2* у пациентов с нейросенсорной тугоухостью в Якутии / Н.А. Барашков [и др.] // Наука и образование.-2006.-Т.42.-С.129-133.
2. Analysis of the prevalence of 35delG mutation of the *GJB2* gene in patients with sensorineural hearing loss in Yakutia / N.A. Barashkov [et al.] // Science and education.-2006.-Vol. 42.-P. 129-133.
3. Биоэтические проблемы пресимптоматической ДНК-диагностики спиноцереbellарной атаксии 1-го типа в практике медико-генетической консультации Якутии / С.К. Кононова [и др.] // Медицинская генетика.-2005.-№12.-С.583-588.
4. Bioethical problems of presymptomatic DNA diagnosis of spinocerebellar ataxia of the 1st type in the practice of medical genetic consultation of Yakutia / S.K. Kononova [et al.] // Medical genetics.-2005.-№12.-P. 583-588.
5. Дифференциальная диагностика виллюйского энцефаломиелимита: Изучение наследственной мозжечковой атаксии в Якутии / Г.Л. Зубри [и др.] // Актуальные проблемы вирусологии и профилактики вирусных заболеваний. М.: АМН СССР, 1972.-С.201-210.
6. Differential diagnosis of Vilyui encephalomyelitis: Study of hereditary cerebellar ataxia in Yakutia / G.L. Zubri [et al.] // Actual Problems of Virology and Prevention of Viral Diseases. M.: USSR Academy of Medical Sciences.-1972.-P. 201-210.
7. Диагностика спиноцереbellарной атаксии 1 типа в медико-генетической консультации Национального центра медицины Республики Саха (Якутия) / С.К. Кононова [и др.] // Проблемы виллюйского энцефаломиелимита, нейродегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы: Тез. докл. 2-й международной науч.-практ. конф. — Якутск, 2000.-С.84-85.
8. Diagnosis of spinocerebellar ataxia type 1 in the medical genetic consultation of the National Center of Medicine of the Republic Sakha (Yakutia) / S.K. Kononova [et al.] // 2nd International Scientific Conf. "Problems of Vilyui encephalomyelitis, neurodegenerative and hereditary diseases of the nervous system". —Yakutsk, 2000.-P. 84-85.
9. Диагностика наследственных нарушений слуха в сурдологии / Т.Г. Маркова [и др.] // Несиндромальная тугоухость: учебное пособие.-М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2018.-80с.
10. Diagnosis of hereditary hearing disorders in audiology / T.G. Markova [et al.] // Non-syndromic hearing loss: a training manual.-M.: FGBOU DPO RMANPO, 2018.-80 p.
11. Иллариошкин С.Н. Болезнь Гентингтона как модель для изучения нейродегенеративных заболеваний / С.Н. Иллариошкин // Бюллетень национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.-2016. — №1.-С.3-11.
12. Illarioshkin S.N. Huntington's disease as a model for the study of neurodegenerative diseases / S.N. Illarioshkin // Bulletin of the National society for the study of Parkinson's disease and movement disorders.-2016, №1.-P. 3-11.
13. Иллариошкин С.Н. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова // Генетика. -1995. -№ 31. -С. 1478-1489.
14. Illarioshkin S.N. New mechanism of human mutation: expansion of trinucleotide repeats / S. N. Illarioshkin, I.A. Ivanova-Smolenskaya, E.D. Markova // Genetics. -1995. -№ 31. -P. 1478-1489.
15. Иванова-Смоленская И.А. Клинические и молекулярно-генетические аспекты изучения наследственных заболеваний нервной системы / И.А. Иванова-Смоленская // Общие вопросы неврологии и психиатрии.-1996.- №1.-С.29-33.
16. Ivanova-Smolenskaya I.A. Clinical and molecular genetic aspects of the study of hereditary diseases of the nervous system / I.A. Ivanova-Smolenskaya // General issues of neurology and psychiatry.-1996.- №1.-P. 29-33.
17. Кусова З.А. Особенности массового скрининга новорожденных на муковисцидоз / З.А. Кусова, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов // Русский медицинский журнал (Человек и лекарство. Часть 1).- 2010.-Т.18, №5.-С. 265-270.
18. Kusova Z.A. Features of mass screening of newborns for cystic fibrosis / Z.A. Kusova, N.Yu. Kashirskaya, N.So. Kapranov // Russian medical journal (Man and medicine. Part 1).- 2010.-Vol. 18.№5.-P. 265-270.
19. Некоторые биоэтические вопросы молекулярно - генетической диагностики ауто-сомно - рецессивной глухоты 1 а типа, распространенной в якутской популяции / С. К. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал.-2018.-№2.-С.79-82.
20. Some bioethical issues of molecular genetic diagnosis of autosomal recessive deafness type 1 a, common in the Yakut population/ S.K. Kononova [et al.] // Yakut medical journal.-2018.-№2.-P. 79-82.
21. Пальцев М.А. Молекулярная медицина: достижения и перспективы / М.А. Пальцев // Молекулярная медицина.- 2004.-№4.-С.3-8.
22. Paltsev M.A. Molecular medicine: achievements and prospects / M.A. Paltsev // Molecular medicine.- 2004.-№4.-P. 3-8.
23. Пальцев М.А. Трансляционная медицина — новый этап развития молекулярной медицины / М.А. Пальцев, Н.Н. Белушкина // Молекулярная медицина.-2012.-№4.-С.3-6.
24. Paltsev M.A. Translational medicine is a new stage in the development of molecular medicine/ M. A. Paltsev, N.N. Belushkina // Molecular medicine.-2012.-№4.-P. 3-6.
25. Пшенникова В.Г. Мутации генов *GJB2* (Cx26), *GJB6* (Cx30) и *GJB3* (Cx31) у пациентов с врожденными нарушениями слуха в Якутии: автореф. дисс... канд. биол. наук / В.Г. Пшенникова. -Уфа, 2017. — 25с.
26. Pshennikova V.G. Gene Mutations of *GJB2* (Cx26), *GJB6* (Cx30) and *GJB3* (Cx31) in patients with congenital hearing impairment in Yakutia: thesis PhD (Biology) abstract / V.G. Pshennikova. -Ufa: 2017, 25C.
27. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России / А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология.-2014. — Т.11, №6.-С.16-23.
28. Problems of diagnosis of cystic fibrosis and their solutions in Russia / A.A. Baranov [et al.] // Pediatric pharmacology.-2014.-Vol. 11, №6.-P. 16-23.
29. Пшенникова В.Г. Разработка алгоритма молекулярно-генетической диагностики ауто-сомно-рецессивной глухоты 1А типа в Республике Саха (Якутия) / В.Г. Пшенникова // VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика 2014». - М., 2014. — Т. 2. - Раздел 18. Медицинская генетика. - С. 212-213.
30. Development of the algorithm of molecular genetic diagnosis of autosomal recessive deafness type 1A in the Republic Sakha (Yakutia)/ V. G. Pshennikova // VIII All-Russian scientific and practical conference with international participation "Molecular diagnostics 2014". - M.-2014. — Vol. 2. - Section 18. Medical genetics. - С. 212-213.
31. Трансляционная медицина — миф или реальность? / С.Сучков [и др.] // Ремедиум.-2013.-№ 5.-С.8-17.
32. Translational medicine — myth or reality? / S. Suchkov // Remedium.-2013.-№ 5.-P. 8-17.
33. Шляхто Е.В. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки / Е.В.Шляхто// Трансляционная медицина.- 2014.-№1.-С.5-18.
34. Shlyakhto E.V. Translational research as a model of development of modern medical science / E. V. Shlyakhto // Translational medicine.- 2014.- №1.-P. 5-18.
35. Этические проблемы медико-генетического консультирования на примере хорей Гентингтона / С.А. Ключников [и др.] // Российский медицинский журнал.- 2000. -№ 2. -С. 32-36.
36. Ethical problems of medical genetic counseling on the example of Huntington's chorea / S.A. Klyushnikov [et al.] // Russian medical journal.-2000. -№ 2. -P. 32-36.
37. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA) in a Siberian Founder Population: assignment to the SCA1 locus / A.Lunkes [et al.] // Experimental neurology.-1994.-Vol.126.-P.310-312.
38. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS1+1G>A in *GJB2* gene as a result of founder effect /N.A. Barashkov [et al.] // Journal of Human Genetics. - 2011. - V.56. — №8. - P.631-639. Doi:10.1038/jhg.2011.72
39. Connexins and deafness Homepage / E. Ballana [et al.]. - World wide web.-URL: <http://www.crg.es/deafness>.
40. Defining translational research: Implications for training / D.M. Rubio [et al.] // Academic Med. - 2010. - Vol. 85. - P. 470-475.
41. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1 / H.T. Orr [et al.] // Nature Genet.-1993.-Vol.4.-P.221-226.
42. Five year study of prenatal testing for Huntington disease: demand, attitudes and psychological assessment / S. Adam [et al.] // J Med Genet. -1993.-30. - P. 549-556.
43. Gusella J.F. Genetic modifiers of Huntington's disease/ J.F. Gusella M.E.McDonald, J.-M. Lee // Mov. Disord. -2014. -V. 29. -P. 1359-1365.
44. *GJB2* mutation and degree of hearing loss: a multicenter study /R.L. Snoeckx [et al.] // Am.J.Hum.Genet.-2005.-Vol.77.-P.945-57.
45. Huntington's disease in Greece: the experience of 14 years / M. Panas [et al.] // Clin Genet.-2011.- 80.- P. 586-590.
46. Identification of Cystic Fibrosis gene: Chromosome walking and jumping / J. M. Rommens [et al.] // Science. - 1989. - Vol. 245. - P. 1059-1065.
47. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA / J. M Riordan [et al.] // Science. - 1989. - Vol. 245. - P. 1066-1073.
48. Identification of the cystic fibrosis gene:

genetic analysis / B. S. Kerem [et al.] // Science. - 1989. - Vol. 245. - P. 1073-1080.

31. Introduction of mutation identification 35delG gene GJB2 in hereditary forms of hearing loss/deafness in the practice of medical-genetic counseling of the Republic of Sakha (Yakutia) / N. A. Barashkov [et al.] // Yakut medical journal. - Appendix №3.-2005.-P. 90-93.

32. Kumar D. Genes and genomes in health and disease: an introduction / D. Kumar // Genomics and health in the developing world: Oxford monographs on medical genetics.-2012.- №62.-p.23

33. Lunt P. Diagnostic genetic laboratory services: models for the developing world / P.Lunt // Genomics and health in the developing world : Oxford monographs on medical genetics.-2012

34. Molecular diagnosis of Huntington disease in Portugal: implications for genetic counselling and clinical practice / do Carmo Costa M [et al.]

// European Journal of Human Genetics 2003 V. 11: 872-8

35. On the origin and frequency of the 35delG allele in GJB2-linked deafness in Europe / A. Anichkina [et al.] // Eur.J.Hum.Genet.-2001.-Vol.9.-P.151.

36. Petticrew M. Evidence, hierarchies, and typologies: horses for courses / M. Petticrew, H. Roberts // J.Epidemiol.Communit.Health.-2003.-V.57.-P.527-9.

37. Predictive, prenatal and diagnostic genetic testing for Huntington's disease: the experience in Canada from 1987 to 2000 / S. Creighton [et al.] // Clin Genet.- 2003.-V. 63.-P. 462-475.

38. Strasser B. Perspectives: Molecular Medicine / B. Strasser // Science.-1999.-286(5444).-P.1488-90.

39. Stebnicki J.A. The culture of the deaf / J.A. Stebnicki, H.V. Coeling // J Transcult Nurs.-1999.-Vol. 10(4).-P.350-7.

40. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis / K. De Boeck // J.of Cystic Fibrosis.-2010.-V.13.-№4.-P.403-9.

41. Unstable Triplet Repeat and Phenotypic Variability of Spinocerebellar Ataxia Type 1 / L.G. Goldfarb [et al.] // Ann. Neurol.- 1996.- Vol.39.-№ 4.-P.500-506.

42. van Eldik T. Mental health problems of Dutch youth with hearing loss as shown on the Youth Self Report / T. van Eldik // Am Ann Deaf.-2005.-Vol.150(1).-P.11-16

43. Working Group on Genetic Counselling and Testing of the European Huntington's Disease Network (EHDN). Diagnostic genetic testing for Huntington's disease / D. Craufurd [et al.] // Pract. Neurol.-2015.-V. 15.-P. 80-84.

44. Web site NCBI (OMIM, MedLine, PubMed): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

45. Web site <https://www.ecfs.eu/projects>

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

Л.Д. Старостина

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗДОРОВЬЕ-СБЕРЕГАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ УЧАЩИХСЯ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ШКОЛ И СТУДЕНТОВ ВУЗОВ г. ЯКУТСКА

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.15

УДК 371.78

В исследовании, проведенном среди учащихся общеобразовательных школ и студентов вузов г. Якутска, сравнивались составляющие поведения, определяющего отношение личности к своему здоровью. Так, были обнаружены различия в ценностно-потребностной, когнитивной, эмоциональной и поведенческой составляющих. Выявлены особенности свойств личности, ее самосознания и отношений, связанных со здоровьесберегающим поведением. Установки на сохранение здоровья и готовность к действиям в этой области следует считать недостаточно сформированными в обеих группах. При работе с молодежью в области формирования здоровьесберегающего самосознания и поведения необходимо опираться на высокие притязания молодежи к самоутверждению и потребность в саморазвитии.

Ключевые слова: здоровый образ жизни, здоровьесберегающее поведение, подростковый возраст, студенческий возраст, отношение к здоровью, самосознание.

The research compares the behavior components defining the attitude of the person to his health at comprehensive schools and university in Yakutsk. So, distinctions in value-required, cognitive, emotional and behavioral components have been found. Individual peculiarities, consciousness and attitude to health-saving behavior have been revealed. Health-saving set and readiness for actions in this area are insufficiently generated in both groups. We should rely on youth high aspirations to self-assertion and self-development when we work with them in the field of health-saving consciousness and behavior.

Keywords: healthy lifestyle, health-saving behavior, teenage age, student's age, attitude to health, consciousness.

Введение. Формирование здоровьесберегающего поведения является важной частью воспитания личности. Исследователи отмечают тесную взаимосвязь между здоровьем, здоровьесберегающим поведением и развитием потенциала человека. Вопросы отношения к здоровью, факторов формирования здоровьесберегающего поведения в подростково-молодежной среде разрабатывались многими исследователями. Так, например, в работах Р.А. Березовской рассматривается проблема отношения к здоровью и разработан опросник для оценки

здоровьесберегающего поведения [2]. Вопросам самосохранительного поведения, управления здоровьем молодежи и факторам его формирования посвящены работы Я.В. Ушаковой [8, 12, 13]. В исследованиях И.И. Ашмарина, Г.Б. Степановой изучался человеческий потенциал студенчества и факторы, способствующие его реализации [1]. Здоровье молодежи как объект социальной политики рассматривалось в трудах И.В. Журавлевой, Н.В. Лакомовой [3]. Г.Ю. Козиной изучалось отношение молодежи к факторам здорового образа жизни [4, 6]. Л.Г. Розенфильд описал ведущие факторы риска нарушения здоровья студентов, а Ю.Г. Миронова – самосохранительное поведение студенческой молодежи [7, 9]. Исследования по данной тематике про-

водились и среди подростков [5, 11].

Формирование здоровьесберегающего поведения и ответственности за свое здоровье должно быть неотъемлемой частью образовательного процесса в школьном и студенческом возрасте [14]. В современной жизни этот период зачастую сопряжен с несвоевременным приемом пищи, систематическим недосыпанием, недостаточным пребыванием на свежем воздухе, низкой двигательной активностью, отсутствием закаляющих процедур, курением и др. Успешная реализация стратегии приобщения молодежи к ценностям здорового образа в вузе зачастую ограничена недостаточной материально-технической базой, отсутствием адаптированных к условиям региона здоровьесберегающих техно-

СТАРОСТИНА Любовь Дмитриевна – к.психол.н., доцент Ин-та психологии СВФУ им. М.К. Аммосова, lyudmira@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-9609-9900.

логий, методов диагностики, лечебно-реабилитационных мероприятий, а также безответственным отношением большинства молодежи к своему здоровью [10]. Для преодоления этих препятствий необходима объективная оценка ситуации и поиск ключевых звеньев воздействия, учитывающих разные этапы формирования здоровьесохраняющих установок.

В связи с этим **целью** исследования был сравнительный анализ здоровьесберегающего поведения учащихся общеобразовательных школ и студентов вузов г. Якутска для определения возможных путей формирования установок на здоровый образ жизни.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось среди студентов Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова и учащихся общеобразовательных школ г. Якутска. Для сбора психологической информации использовались следующие методики: «Личностный дифференциал» (вариант адаптированный в НИИ им. В.И. Бехтерева); опросник Р.Л. Березовской «Отношение к здоровью» [2]. В исследовании приняли участие 124 респондента, из них 64 студента в возрасте от 18 до 21 года и 60 школьников в возрасте 14-15 лет. Группы были сопоставимы по доле девушек и юношей ($p=0,687$).

Статистический анализ данных был выполнен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. Для сравнения групп были использованы критерии Манна-Уитни и Пирсона χ^2 . Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. Рассмотрим список доминирующих потребностей в системе ценностей у школьников и студентов по шкалам «Отношение к здоровью» Р.А. Березовской (таблица). В списке ведущих ценностей «Здоровье» занимает первую позицию у девушек, что может быть объяснено установками на будущее материнство, тогда как у юношей «Здоровье» находится на четвертой позиции (5,97) после социальных ценностей ($p<0,001$). Сравнивая доминирующую потребность в системе ценностей, можно отметить, что в школьном возрасте девочки еще не задумываются о здоровье (тогда как у студентов данная ценность стоит на первом месте, что может быть обусловлено репродуктивным поведением последних). Преобладание у девушек-студентов ценности «Семейное благополучие» (в сравнении со школьницами) также подтверждает предположение

Доминирующие ценности и отношение к здоровью

Школьники	Студенты
Доминирующие потребности в системе ценностей	
1) здоровье 2) независимость 3) карьера	1) друзья 2) здоровье 3) счастливая семья
Блок «Что я предпринимаю для поддержания здоровья»	
Профилактические процедуры и диета	Бани и сауны
Блок «Что мне мешает вести ЗОЖ»	
Другие причины (не указаны)	Финансовые возможности, отсутствие условий, нехватка времени
Действия при ухудшении самочувствия	
Иду в поликлинику Не обращаю внимания	Обращаюсь за советом к друзьям, родным

об их установках на подготовку к будущей семейной жизни. Средние значения ценности «Карьера» (6,41) у студенток и школьниц идентичны, однако у девушек-студентов «Карьера» находится только на пятой позиции, в отличие от девочек-школьниц, у которых эта ценность занимает одно из ведущих мест. Актуализация данной ценности у школьниц, возможно, связана с прохождением школьных экзаменов и с планами продолжить образование.

Ценность «Здоровье» у юношей-школьников стоит на первом месте, в то время как у студентов она уступает ценности «Друзья». Можно предположить, что в студенческие годы юноши более привязаны к друзьям (сокурсникам), им более интересно совместное времяпрепровождение.

Таким образом, в системе ценностей доминирующими потребностями являются: у школьников – здоровье, независимость, карьера; у студентов – друзья, здоровье, счастливая семья. При этом ценность «Признание окружающих» у студентов занимает более высокие места в иерархии ценностей, чем у школьников ($p<0,001$), что говорит о значимости в студенческом возрасте социального признания.

Как школьники, так и студенты связывают успех в жизни в первую очередь с трудолюбием, способностями, нужными связями, при этом такой важный фактор, определяющий работоспособность и выносливость, как «Здоровье», не берется ими во внимание. У девушек (студенток и школьниц) соотношение личностных качеств, способствующих жизненным успехам, имеет схожее распределение, за исключением шкал «Здоровье» и «Достаток». Здесь так же, как и в предыдущем сравнении, ценность «Здоровье»

у школьниц занимает более низкие места, чем у студенток ($p<0,001$).

Анализ роли различных источников информации показал, что для студентов наиболее важным каналом получения информации о здоровье являются врачи, далее по убывающей: телевидение и интернет, друзья и знакомые, специальная литература, периодические печатные издания. При этом, если девушки – студентки предпочитают мнение реальных врачей, то школьницы предпочитают интернет-источники. Мальчики-школьники, помимо врачей, доверяют литературе, а юноши-студенты – советам друзей.

По мнению студентов, факторами, негативно влияющими на здоровье, являются: неправильный образ жизни и питания, недостаточная забота о здоровье, плохая экология и медицина. При этом наиболее значимым фактором является «образ жизни», далее следуют «питание», «недостаток заботы о своем здоровье», «качество медицинского обслуживания» и «экология». У школьников порядок данных факторов был следующим – «образ жизни», «экология», «качество медицинских услуг», «питание». При этом девочки-школьницы одинаково выделяют значимость для здоровья «образа жизни» и «питания», а мальчики-школьники отмечают «экологию» и «образ жизни».

К значимым способам поддержания здоровья девушки-студентки отнесли отказ от вредных привычек, контроль за весом, режим сна, физкультуру. У юношей-студентов рейтинг несколько отличался и был представлен в следующей последовательности: физкультура, избегание вредных привычек, спортивные секции, режим сна. По мнению школьниц, наиболее важны-

ми способами поддержания здоровья являются отказ от вредных привычек, физические упражнения, соблюдение диеты и правильного питания, мальчиков – отказ от вредных привычек, регулярные физические нагрузки, режим сна и бодрствования, занятия спортом в различных спортивных секциях. Анализ действий, совершаемых молодежью для поддержания здоровья, показал, что студенты гораздо чаще посещают бани и сауны, чем школьники ($p < 0,001$), а школьники чаще проходят профилактические процедуры и соблюдают диету ($p < 0,001$) (таблица).

В качестве причин недостаточной заботы о здоровье студенты указали: недостаток времени, отсутствие необходимости, затратность, отсутствие условий, занятость. При этом девушки-студенты, в первую очередь, отмечают недостаток времени и затратность, затем отсутствие силы воли, отсутствие необходимости и условий, юноши-студенты – отсутствие необходимости и нехватку времени, затратность, желание не ограничивать себя ни в чем. Причиной недостаточной заботы о здоровье школьники также указали отсутствие необходимости, так как они считают себя здоровыми и не желают прилагать каких-либо усилий по сохранению здоровья, ссылаясь на занятость и отсутствие времени.

При ухудшении физического самочувствия студенты чаще всего обращаются за советом к друзьям и близким, занимаются самолечением, пытаются не обращать внимания на болезнь и только в крайнем случае обращаются в медицинское учреждение. Школьники чаще, чем студенты, обращаются к врачам или так же не обращают внимания на свое состояние.

Информация относительно особенностей свойств личности, ее самосознания и отношений была получена нами с помощью методики «Личностный дифференциал» (НИИ им. В.И. Бехтерева). Результаты диагностики показали, что по шкале самоуважения к себе как к личности высокие значения наблюдаются у 68% студентов, средние значения – у 28%, т.е. студенты принимают себя как носителей позитивных, социально-желательных характеристик. У 71% студентов и 60% школьников способность к волевому усилию оценивается как средней степени. При этом 21% школьников имеют низкие показатели по силе воли. Низкие значения, в свою очередь, говорят о недостаточном самоконтроле, неспособности держаться принятой линии поведения, зависимости от внешних

обстоятельств и оценок. У студентов достаточно реалистические представления о роли волевой регуляции в ведении здорового образа жизни, чем у школьников.

Можно предположить, что в студенческий период отмечается большая социальная активность (чем в школе), которая выражается в изменении социальной ситуации развития, социального статуса и окружения. Так, показатели экстравертированности (активность, общительность, импульсивность) были более выше в студенческом возрасте, чем в школьном. Уровень притязаний по шкале самоуважения был выше в студенческом возрасте. Расхождения показателей наиболее выражены по шкале активности, что свидетельствует о том, что и те и другие «в идеале» хотели бы быть более активными и общительными. Этот факт может указывать на возникновение проблем во взаимодействии с социальным окружением.

Заключение. Таким образом, анализ здоровьесберегающего поведения школьников и студентов показал наличие особенностей, детерминированных возрастом респондентов, полом, социальной ситуацией развития, уровнем самооценки. Однако можно утверждать, что для школьной и студенческой молодежи вопросы здоровья – скорее, «абстракция» нежели необходимая реальность. Если даже здоровье провозглашается частью студентов (особенно девушек) как ценность, тем не менее, слабо представлено в индивидуальном сознании. То есть понятие «здоровье» не входит в сферу личностных смыслов индивида в этом возрасте. Сравнительный анализ позволил выявить существование различий в отношении студентов и школьников к здоровью по следующим пунктам: доминирующие потребности; действия для поддержания здоровья; причины, мешающие вести ЗОЖ; действия при ухудшении здоровья.

Студентам и школьникам сложно придерживаться принятой линии поведения, связанной с ЗОЖ, в силу недостаточного развития самоконтроля и наличия зависимости от внешних обстоятельств и оценок. Однако у студентов представления о роли волевой регуляции при соблюдении правил ЗОЖ более реалистичные. В студенческий период отмечается большая социальная активность (чем в школе), которая выражается в изменении социальной ситуации развития, социального статуса и окружения. Уровень притязаний по шкале самоуважения также повы-

шается в студенческом возрасте, что говорит в пользу того, что молодежь «в идеале» хотела бы быть более активной и общительной. Все вышеперечисленные особенности указывают на большую подготовленность студентов к принятию ценностей и соблюдению норм здорового образа жизни, по сравнению со школьниками, но установки на сохранение здоровья и готовность к действиям в этой области следует считать недостаточно сформированными в обеих группах. При работе с молодежью в области формирования здоровьесориентированного самосознания и поведения необходимо опираться на высокие притязания молодежи к самоутверждению и потребность в саморазвитии.

Литература

1. Ашмарин И.И. Человеческий потенциал студенчества в инновационном развитии России / И.И. Ашмарин, Г.Б. Степанов. – М.: Изд-во Московского гуманитарного университета, 2015. – 190 с.
2. Березовская Р.А. Human potential of students in innovative development of Russia / I.I. Ashmarin, G.B. Stepanova. – М.: Moscow humanitarian University, 2015. – 190 p.
3. Березовская Р.А. Отношение к здоровью / Р.А. Березовская // Здоровая личность / под ред. Г.С. Никифорова. – СПб.: Речь, 2013. – С. 214–244.
4. Березовская Р.А. Attitude to health / R.A. Berезovskaya // Healthy personality // edited by G. S. Nikiforov. – SPb.: Rech, 2013. – P. 214-244.
5. Журавлева И.В. Здоровье молодежи как объект социальной политики [Электронный документ] / И.В. Журавлева, Н.В. Лаконова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. №4 (62). – С. 8. – Режим доступа: URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/999/30/lang.ru>. – (Дата обращения: 01.06.2019).
6. Zhuravleva I.V. Youth health as an object of social policy / I.V. Zhuravleva, N. V. Lakomova // Social aspects of public health [Electronic resource]. – Electron. journal. – 2018. - №4. - URL: <http://www.vestnik.mednet.ru/content/view/999/30/lang.ru>. DOI: 10.21045/2071-5021-2018-62-4-8
7. Козина Г.Ю. Отношение студенческой молодежи к факторам здорового образа жизни / Г.Ю. Козина // Вестник международной академии наук (Русская секция). – 2011. – №2. – С. 141-142.
8. Kozina G.Y. Attitude of students to the factors of healthy lifestyle / G.Y. Kozina // Herald of the International Academy of Science. Russian Section, 2011. – №2. – P. 141-142.
9. Здоровье студентов: социологический анализ: монография / М.Ю. Сурмач [и др.] ; отв.ред. И.В. Журавлева. – М.: ИНФА-М, 2014. – 272 с.
10. Health of students: sociological analysis: monograph / I.V. Zhuravleva [et al.]. - М.: INFRA-M, 2014. - 272 p.
11. Козина Г.Ю. Здоровье нации как основополагающий фактор экономического благополучия общества / Г.Ю. Козина, У.О. Петряшкина // Общество и здоровье: современное состояние и тенденции развития : сб. докл. под ред.

А.В. Решетникова / Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова. – М., 2013. – С. 620-631.

Kozina G.Y. Health of the nation as a fundamental factor of economic well-being of the society / G.Y. Kozina, U.O. Petryashkina // Society and Health: current state and development trends: collection of scientific works / I.M. Sechenov First state medical University. – М., 2013. – P. 620-631.

7. Миронова Ю.Г. Особенности самосохранительного поведения современной студенческой молодежи [Электронный ресурс] / Ю.Г. Миронова // Теория и практика общественного развития. – 2016. – №6. – С. 48-52. – Режим доступа: <http://teoria-practica.ru/vipusk-6-2016/>. – (Дата обращения: 03.06.2018).

Mironova Y.G. Features of self-preservation behavior of modern students / Y.G. Mironova // Theory and practice of social development [Electronic resource]. – Electron. journal. – 2016. – №6. – URL: <http://teoria-practica.ru/vipusk-6-2016/>.

8. Ушакова Я.В. Практика самосохранительного поведения студенческой молодежи: социологический анализ: дис. ... канд. социол. наук : 22.00.04 / Я.В. Ушакова; Нижегород. гос. ун-т им. Н.И. Лобачевского. – Нижний Новгород, 2010. – 167 с.

Ushakova Y.V. Practice of self-preservation behavior of students: sociological analysis:

thesis for the degree of candidate of sociological Sciences: 22.00.04 / Y.V. Ushakova. – Lobachevsky state University of Nizhny Novgorod. – Nizhny Novgorod, 2010. – 167 p.

9. Розенфельд Л.Г. Здоровье студентов по данным субъективной оценки и факторы риска, влияющие на него / Л.Г. Розенфельд, С.А. Батрымбетова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – №4. – С. 38-39.

Rosenfeld L.G. Health of students according to subjective assessment and the risk factors influencing it / L.G. Rosenfeld, S.A. Butrimova // Health of the Russian Federation. – 2008. – №4. – P. 38-39.

10. Страхова И.Б. Здоровый образ жизни как способ интеграции в социум (на примере студентов с ослабленным здоровьем): дис. ...канд. социол. наук : 22.00.08 / И.Б. Страхова. – Новосиб. гос. ун-т экономики и управления. – Новосибирск, 2005. – 182 с.

Strakhova I.B. Healthy lifestyle as a way of integration into society (on the example of students with poor health): thesis for the degree of cand. of sociolog. scie.: 22.00.08 / I.B. Strakhova; Novosibirsk state University of Economics and management. – Novosibirsk, 2005. – 182 p.

11. Сурмач М.Ю. Качество жизни подростков Республики Беларусь: связь со здоровьем / М.Ю. Сурмач; Гродненский гос. мед. ун-т. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – 228 с.

Surmach M.Y. Quality of life of adolescents of the Belarus Republic: the connection to health / M.Y. Surmach. – Grodno, 2013. – 228 p.

12. Ушакова Я.В. Человеческий капитал и самосохранительное поведение молодежи / Я.В. Ушакова // Социальные преобразования и социальные проблемы : сб. науч. тр. Вып. 7. – Нижний Новгород, 2008. – С. 101-106.

Ushakova Y.V. Human capital and health behavior of young people / Y.V. Ushakova // Social change and social problems. Issue 7: collection of articles. – Nizhny Novgorod, 2008. – P. 101-106.

13. Ушакова Я.В. Здоровье студентов и факторы его формирования / Я.В. Ушакова // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2007. – №4. – С. 197-202.

Ushakova Y.V. Health of students and factors of its formation / Y.V. Ushakova // Vestnik of Lobachevsky University of Nizhni Novgorod. – 2007. – №4. – P. 197-202.

14. Шувалова И.Н. Здоровьесохраняющее образование как система организационных и психолого-педагогических установок / И.Н. Шувалова, Н.Ф. Костин // Гуманитарные науки. – 2018. – №1 (41). – С. 46-51.

Shuvalova I.N. Health-preserving education as a system of organizational, psychological and pedagogical attitudes / I.N. Shuvalova, N.F. Kostin // Humanities. – 2018. – №1 (41). – P. 46-51.

Н.И. Латышевская, В.Ф. Михальченко, Т.Л. Яцышена,
Л.А. Давыденко, Е.Л. Шестопалова

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ ШКОЛЬНИКОВ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.16

УДК 616.314-089.27

Изучены особенности прорезывания постоянных зубов у школьников (7-17 лет) Волгоградской области, проведены сопоставление полученных данных с динамикой антропометрических показателей (рост, масса тела) с учетом гендерных различий, анализ различий показателя «прорезывание постоянных зубов» в различных регионах страны (по литературным источникам). Показаны различия в сроках и темпах прорезывания постоянных зубов в сравнении с аналогичными показателями в других регионах, отличающихся по климатическим, социально-экономическим, этническим и экологическим условиям. Установлена связь сроков прорезывания зубов с динамикой соматометрических показателей. Обоснована необходимость разработки региональных стандартов прорезывания постоянных зубов, использования этого показателя при оценке физического развития школьников.

Ключевые слова: физическое развитие, зубная зрелость, прорезывание постоянных зубов, соматометрические показатели, морфофункциональный статус.

The characteristics of the permanent teeth eruption in the 7 to 17 years old Volgograd schoolchildren was under study, the obtained data were compared with the dynamics of anthropometric indicators (height, body weight), taking into account gender differences. The distinctions in the indicator "permanent teeth eruption" in different regions of the country (according to literary sources) were analyzed. The differences in number and timing of the permanent teeth eruption in comparison with similar indicators in regions with other climate, socio-economic, ethnic and ecological peculiarities were identified. The correlation between the timing of the permanent teeth eruption and dynamics of somatometric parameters was established. The necessity of developing regional standards for permanent teeth eruption, the use of this indicator in assessing the physical development of students are justified.

Keywords: physical development, dental maturity, permanent teeth eruption, somatometric indicators, morphofunctional status.

ФГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет»: **ЛАТЫШЕВСКАЯ Наталья Ивановна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, Latyshnata@mail.ru, **МИХАЛЬЧЕНКО Валерий Федорович** – д.м.н., проф., vefmed@rambler.ru, **ЯЦЫШЕНА Татьяна Леонидовна** – к.м.н., доцент, tatyat@mail.ru, **ДАВЫДЕНКО Людмила Александровна** – д.м.н., проф., Ladav52@mail.ru, **ШЕСТОПАЛОВА Елена Львовна** – к.м.н., доцент, shestopalova.77@yandex.ru.

Введение. Важнейшей составляющей изучения состояния здоровья детского населения является оценка физического развития, отражающего формирование морфологических и функциональных свойств организма. Существуют различные методы и научные подходы в оценке физического развития детей и подростков [12].

В гигиенической практике основным методом изучения физического

развития детей и подростков является комплексная оценка, впервые утвержденная ГК СЭН РФ в 1996 г. Современное изложение приемов, правил обследования и оценки физического развития ребенка, а также организованных коллективов детей и подростков школьного возраста содержится в пособии для медицинских работников «Оценка физического развития детей и подростков в образовательных орга-

низациях» под редакцией В.Р. Кучмы [8]. Комплексная оценка предполагает оценку морфофункционального статуса ребенка (гармоничность развития) и уровня биологического развития. Одним из критериев биологического развития ребенка является зубная зрелость. Зубная зрелость как критерий биологического возраста определяется по срокам прорезывания молочных и постоянных зубов; для детей-школьников биологический возраст по зубной зрелости можно определить до 14 лет [1, 10]. При оценке изучаемых показателей с позиций их информационной значимости как критериев биологического возраста установлена статистически сильная прямая связь уровня биологического развития с признаками полового созревания и связь средней степени – с числом прорезавшихся постоянных зубов, что характеризует их как ведущие информационные критерии у детей школьного возраста [3, 9]. В то же время подавляющее большинство гигиенических работ по оценке региональных особенностей физического развития детей содержит информацию о морфофункциональных показателях: длина и масса тела, окружность грудной клетки, мышечная сила кисти, жизненная емкость легких, но очень редко представляют информацию о «зубном возрасте» [1]. В целом при оценке показателей биологического развития ребенка (развитие вторичных половых признаков, число постоянных зубов) авторы, как правило, пользуются общероссийскими данными.

Остается дискуссионным вопрос о необходимости разработки и использования региональных стандартов оценки физического развития детей и подростков. По мнению многих авторов, объективная оценка физического развития возможна при наличии «стандартов» в конкретном регионе, характеризующемся определенным этническим составом, климатогеографическими и социально-экономическими условиями [4, 5, 12]. Использование нормативов других регионов нежелательно в связи с различиями этих показателей. Стандарты физического развития детей и подростков требуют регулярного (не реже 1 раза в 10-15 лет) обновления [4, 5]. Анализ результатов оценки морфофункционального состояния школьников с использованием местного стандарта предпочтительней для профилактической медицины, в том числе для разработки приоритетных оздоровительных мероприятий этой категории населения [2].

Цель исследования: выявить особенности прорезывания постоянных зубов у школьников Волгоградской области, сопоставить полученные данные с динамикой антропометрических показателей (рост, масса тела) с учетом гендерных различий; проанализировать различия показателя «прорезывание постоянных зубов» в различных регионах страны (по литературным источникам).

Материалы и методы исследования. Изучение и оценку зубного возраста, включая количество и сроки прорезывания постоянных зубов у школьников Волгограда в 2015-2017 гг., осуществляли врачи стоматологи детских стоматологических лечебно-профилактических учреждений города (ГАУЗ «Детская клиническая стоматологическая поликлиника №2», ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника №11», ГАУЗ «Клиническая стоматологическая поликлиника №12», ГАУЗ «Волжская городская стоматологическая поликлиника»). Всего обследовано около 2000 школьников, из них 965 девочек и 999 мальчиков в возрасте от 7 до 17 лет. В эти же календарные сроки с целью изучения морфофункционального состояния детей и подростков, проживающих в Волгограде, было обследовано около 3000 школьников в возрасте от 7 до 17 лет (1388 мальчиков и 1602 девочек). Изучались соматометрические показатели – длина и масса тела. Измерения проводились по общепринятым методикам в первой половине дня. Длина тела стоя (рост) измерялась с помощью станкового деревянного ростомера с точностью до 0,5 см, масса тела – с помощью рычажных медицинских весов типа Фербенкс с точностью до 50 г. Расчет основных статистик – среднее значение, среднеквадратичное отклонение, а также построение регрессионных зависимостей роста и веса, анализ количества и сроков прорезывания постоянных зубов у мальчиков и девочек внутри возрастных групп от 7 до 17 лет осуществлялись с помощью статистического пакета Statistica V 6. Линейный попарный корреляционный анализ соматометрических признаков и количества и сроков прорезывания зубов у мальчиков и девочек проводился с помощью пакета MS Excel 2007.

Результаты и обсуждение. Анализ сроков прорезывания постоянных зубов у волгоградских детей и подростков школьного возраста показал, что этот этап охватывает период от 6-7 до 15 лет. По мнению ряда авторов, период прорезывания постоянных зубов

составляет 9 лет и включает две фазы активного прорезывания (с 7 до 8 лет и с 10 до 13 лет) и два периода относительного покоя: первый – после прорезывания первых моляров и резцов (в 8 лет у девочек и 8-9 лет у мальчиков), второй – после прорезывания всех постоянных зубов (кроме третьих моляров). У девочек он начинался с 13 лет, у мальчиков – с 14 лет [3].

Установлено, что первая фаза активного прорезывания постоянных зубов у обследованных школьников обеих половых групп приходилась на возраст 7 лет, а вторая фаза, период интенсивного прорезывания зубов – на возраст 11 лет, что на 2 года опережает усредненные сроки по России [10, 11].

Далее нами проведен сравнительный анализ интенсивности и сроков прорезывания постоянных зубов у волгоградских школьников с динамическими характеристиками длины и массы тела.

Установлено, что первый ростовой скачок у мальчиков имел место в 10 лет (+7,0 см). Возраст пубертатного ростового скачка приходился на 13-14 лет (+7,0 см). Оценка соответствующего показателя у девочек показала, что первый ростовой скачок пришелся также на 10 лет (+7,9 см), второй – на 12 лет (+8,5 см). Анализ массы тела выявил факт резкого увеличения показателя у мальчиков с 12 лет и далее: разница между 11- и 12-летними мальчиками составляет почти 8 кг. У девочек характерно резкое увеличение массы тела с 13-летнего возраста.

Сравнительный анализ динамики изменений массо-ростовых показателей и сопоставление их с данными о прорезывании постоянных зубов у школьников показал, что эти процессы имеют разнонаправленный характер. Как отмечено выше, у волгоградских мальчиков и девочек вторая фаза наиболее значимого увеличения числа постоянных зубов соответствует возрасту 11 лет, т.е. на год позже по сравнению с ростовыми скачками (рис. 1), и приходится на возрастной период между двумя ростовыми скачками. При этом установлено, что при сравнении «зубного возраста» с показателями прироста массы тела у волгоградских школьников (рис. 2) фиксируется обратная зависимость. Так, наибольший прирост показателя «масса тела» приходится на 12 лет у мальчиков и 13 лет у девочек, что на 1-2 года позже, чем «скачок» в количестве прорезывания постоянных зубов (рис.2).

По результатам попарного линейного корреляционного анализа (с по-

мощью MS Excel) определяли коэффициент корреляции Пирсона. Была установлена тесная положительная связь между показателями сроков и интенсивности прорезывания посто-

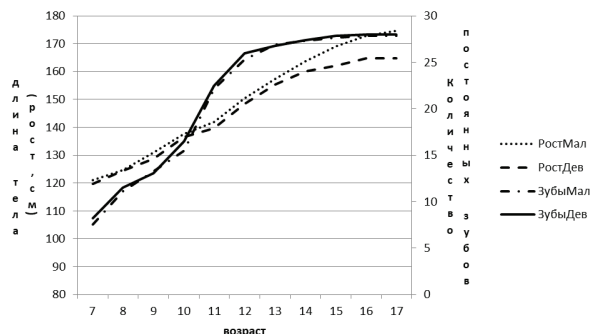


Рис. 1. Динамическая характеристика показателей длины тела и зубного возраста у детей г. Волгограда

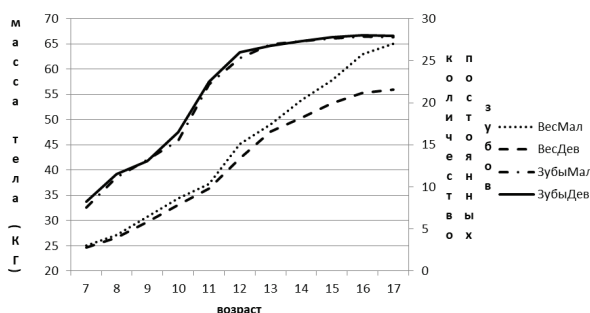


Рис. 2. Динамическая характеристика показателей массы тела и зубного возраста у детей г. Волгограда

янных зубов и изменениями длины и массы тела. Коэффициенты корреляции (r) соответственно составили у мальчиков 0,95 и 0,92; а у девочек – 0,97 и 0,95. Это подтверждает факт тесной биологической связи у детей данной возрастной группы (7-17 лет) между массо-ростовыми сдвигами и изменениями в зубочелюстной системе. При этом у детей, имеющих низкие и ниже среднего соматометрические показатели, чаще регистрировались более поздние сроки прорезывания зубов, что совпадает с данными Л.А. Золотаревой [6].

Представляет интерес сравнительный анализ наступления периода покоя в прорезывании зубов у подростков, проживающих в различных регионах страны. Данные В.А. Петрова [7] (Приморский край) и С.Ю. Косюги с соавт. [9] (Нижегородская область) указывают на наступление второго периода покоя у девочек с 13 лет, у мальчиков – с 14 лет. По нашим данным, в Волгоградской области второй период покоя и у мальчиков, и у девочек начинается с 12 лет (наименее статистически значимый прирост). Также выявлено, что период наиболее

интенсивного прорезывания зубов в Приморском крае наступает с 10 лет и у мальчиков, и у девочек; в Нижегородской области: у мальчиков в 11-12 лет, у девочек в 10-11 лет, тогда как в Волгоградской области и у мальчиков, и у девочек в 11 лет. Возможно, выявленные различия обусловлены климатическими, алиментарными, этническими и экологическими особенностями проживания, что требует дальнейшего научного изучения и подтверждения (таблица) [6].

Выводы:

1. При составлении региональных стандартов физического развития детей и подростков необходимо включать стандарты прорезывания постоянных зубов. Возможно, при проведении профилактических осмотров несовершеннолетних необходимо указывать не только формулу полового развития ребенка, но и сроки прорезывания постоянных зубов.

2. В связи с различиями показателей прорезывания зубов в различных регионах страны, обусловленных, возможно, климатогеографическими, социально-экономическими, этническими и экологическими факторами, необходимы разработка стандартов и дальнейшее изучение особенностей процесса прорезывания для каждого из регионов.

Литература

1. Антропология : учеб. для студ. высш. учеб. заведений / В.М. Харитонов, А.П. Ожигова, Е.З. Година. – М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2004. – 272 с.
2. Anthropology: manual for college students / V.M. Haritonov, A.P. Ozhigova, E.Z. Godina. – М.: Humanitarian publishing center VLADOS, 2004. – 272 p. http://www.studmed.ru/haritonov-vm-ozhigova-ap-godina-ez-i-dr-anthropologiya_7fc4beefa27.html
3. Богомолова Е.С. Гигиеническое обоснование мониторинга роста и развития школьников в системе «здоровье-среда обитания»: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. / Е.С. Богомолова. – Нижний Новгород, 2010. – 23 с.
4. Bogomolova E.S. Hygienic substantiation of schoolchildren's growth and development within the system "health- life environment": author. dis. ... doctor of medicine / Nizhny Novgorod: 2010. – 23 p. <http://www.dissercat.com/content/gigienicheskoe-obosnovanie-monitoringa-rosta-i-razvitiya-shkolnikov-v-sisteme-zdorove-sreda>
5. Волкова С.И. Особенности формирования зубной системы у детей и подростков г. Сергача Нижегородской области как один из показателей их биологического созревания / С.И. Волкова, Я.В. Греченко // Молодой ученый. – 2016. – №3. – С. 359-361.
6. Volkova S.I. Features of the formation of the dental system in children and adolescents of the city Sergach, Nizhny Novgorod region as one of the indicators of their biological maturation / Volkova S.I., Gretchenko YA.V. // Young Scientist. – 2016. – №3. – P. 359-361. <https://moluch.ru/archive/107/25719/> (дата обращения: 09.07.2018).
7. Гаврюшин М.Ю. Антропометрические особенности физического развития школьников современного мегаполиса / М.Ю. Гаврюшин, И.И.Березин, О.В.Сазонова // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Вып. 4. – С. 629-633.
8. Gavryushin M.Yu. Anthropometric features of physical development of modern metropolis schoolchildren / M.Yu. Gavryushin, I.I.Berezin, O.V.Sazonova // Kazan medical journal. – 2016. – Vol. 4. – P. 629-633. <https://journals.eco-vector.com/kazanmedj/article/view/5615>
9. Година Е.З. Секулярный тренд и региональные особенности его протекания: зачем нужны локальные стандарты / Е.З.Година //

Сравнительные данные количества постоянных зубов в различных регионах (M±δ)

Возраст, лет	Нижний Новгород		Приморский край		Волгоградская область	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки
6	-	-	-	-	2,62±2,19	3,06±2,29
7	7,7±2,6	8,5±2,6	7±3	9±3	7,53±2,94	8,21±3,22
8	10,6±1,8	11,4±2,4	12±2	12±3	11,12±2,09	11,48±1,98
9	12,9±2,6	13,8±3,1	14±2	15±3	13,24±2,54	13,07±2,22
10	14,6±3,9	16,8±4,4	18±3	19±3	15,49±3,19	16,47±4,39
11	18,8±5,2	20,0±4,7	20±4	21±3	22,15±4,29	22,48±4,08
12	23,5±4,1	24,5±3,8	24±3	25±2	25,29±3,11	25,97±2,36
13	25,6±3,2	26,7±2,0	27±1	28	26,90±1,65	26,78±1,64
14	27,3±1,4	27,5±1,2	28	28	27,29±1,69	27,35±1,25
15	27,6±0,8	27,7±0,9	28	28	27,62±1,15	27,83±0,63
16	-	±	28	28	27,84±0,72	28±0,00
17	-	±	28	28	27,82±1,16	27,97±0,30

Актуальные проблемы здоровья детей и подростков и пути их решения: материалы 3-го Всероссийского конгресса с межд. участием по школьной и университетской медицине. – М., 2012. – С. 42.

Godina E.Z. Secular trend and regional peculiarities of its course: why local standards are needed / E.Z. Godina // Actual problems of the children and adolescents health and their solutions: Proceedings of the 3rd All-Russian Congress with international participation in school and university medicine. – М., 2012. – P. 42. http://riskprom.ru/_id/3/375_detiRossii_fiz_.pdf

6. Золотарева Л.А. Влияние регионально-этнических факторов на сроки прорезывания постоянных зубов у детей Удмуртии: дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Золотарева. – М., 2004. – 126 с.

Zolotareva L.A. The influence of regional and ethnic factors on the timing of the eruption of permanent teeth in children of Udmurtia: dissertation ... cand. med. sciences. – М., 2004. – 126 p. <http://www.dissertat.com/content/vliyanie-regionalno-etnicheskikh-faktorov-na-sroki-prorezyvaniya-postoyannykh-zubov-u-detei>

7. Методы определения и оценки состояния здоровья и физического развития детей и подростков: учебное пособие / В.А. Петров. – Владивосток: Медицина ДВ, 2014. – 168 с.

Methods for determining and assessing the health and physical development of children and

adolescents: manual / V.A. Petrov. – Vladivostok: Medicine DV, 2014. – 168 p. <https://rucont.ru/efd/293643>

8. Оценка физического развития детей и подростков в образовательных организациях / В.П. Кучма, Н.А. Скоблина, Н.А. Бокарева [и др.] - М.: Изд-во Научный центр здоровья детей РАМН, 2014. - 38 с.

Evaluation of the physical development of children and adolescents in educational organizations / V.R. Kuchma, N.A. Skobolina, N.A. Bokareva and all. - M.: Publishing office of Scientific Center of Children's Health RAMS, 2014. - 38 p. http://www.rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/about_rsmu/dissert/6/d_bokareva_na.pdf

9. Стоматологические критерии оценки биологического возраста детей и подростков / С.Ю. Косюга, Е.С. Богомолова, О.С. Киселева [и др.] // Стоматология. – 2013. – №92(6). – С. 56-58.

Dental criteria for estimation of biological age in children and adolescents / S.Yu. Kosyuga, E.S. Bogomolova, O.S. Kiseleva i dr. // Dentistry. – 2013. – 92(6). – P. 56-58. <https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2013/6/03003917352013616/annotation>

10. Пивоваров Ю.П. Руководство к лабораторным занятиям по гигиене и основам экологии человека / Ю.П. Пивоваров, В.В. Королик. – М.: Академия, 2006. – 512 с.

Pivovarov Yu.P. Guide to laboratory work on hygiene and basic human ecology / Yu.P. Pivo-

varov, V.V. Korolik. – М.: Academy, 2006. – 512 p. <https://медпортал.com/sanepidkontrol-gigiena/rukovodstvo-laboratornyim-zanyatiyam-gigiene.html>

11. Полосухина Е.И. Индивидуально-типологическая изменчивость прорезывания постоянных зубов в связи с цефало и соматотипами: клинико-анатомическое исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.И. Полосухина. – Волгоград, 2007. – 22 с.

Polosuhina E.I. Individual-typological variability of permanent teeth eruption due to cephalus and somatotypes: a clinical and anatomical study: author. dis. ... candidate of Medicine / E.I. Polosuhina. – Volgograd, 2007. – 22 p. <http://medical-diss.com/medicina/individualno-tipologicheskaya-izmenchivost-prorezyvaniya-postoyannykh-zubov-v-svyazi-s-tsefalo-i-somatotipami-kliniko-anat>

12. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий / А.А. Баранов, В.П. Кучма, Н.А. Скоблин – М.: Изд-во Научного центра здоровья детей РАМН, 2008. – 216 с.

Physical development of children and young people at the turn of Millennium / A.A. Baranov, V.R. Kuchma, N.A. Skobolina – M.: Publishing office of Scientific Center of Children's Health RAMS, 2008. – 216 p. <https://docplayer.ru/105182-Baranov-a-a-kuchma-v-r-skobolina-a-fizicheskoe-razvitie-detei-i-podrostkov-na-rubezhe-tysyacheletiy.html>

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.17

УДК616-08-031.84

О.Н. Иванова

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ СТОМАТИТ У ДЕТЕЙ

Статья посвящена актуальной проблеме рецидивирующего афтозного стоматита у детей. Рассмотрена эффективность применения препарата имудон в лечении данного заболевания.

У всех детей выявлено снижение иммунитета, сдвиги в общем анализе крови. В лечении рецидивирующих стоматитов помимо местного лечения рекомендуется проведение терапии препаратом имудон, что приводит к уменьшению клинических симптомов, нормализации показателей иммунного статуса и общего анализа крови.

Ключевые слова: стоматит, афты, дети, иммунитет, язвы, терапия, имудон.

This article is devoted to the actual problem of recurrent aphthous stomatitis in children. The authors studied the features of the course of recurrent aphthous stomatitis in children and the effectiveness of the use of Imudon in the treatment of this disease.

All children showed a decrease in immunity, changes in the general blood test. In the treatment of recurrent stomatitis, in addition to local treatment, treatment with Imudon is recommended, which leads to a reduction in clinical symptoms, normalization of immune status indicators and a general blood test.

Keywords: stomatitis, aphthae, children, immunity, ulcers, therapy, imudon.

Стоматит - заболевание слизистой оболочки рта. Возбудителями чаще являются стрептококки. Стоматит нередко возникает вследствие недостаточности иммунной системы или ряда заболеваний различных органов (сахарный диабет, болезни почек, крови, авитаминоз).

У детей частую встречается афтозная форма стоматита. Афты появляются в виде небольших белых или желтоватых бляшек различной величины, окруженных красным ободком, на слизистой оболочке щек, десны, губ

или языка. Характерны резкая болезненность при приеме пищи и явления общей интоксикации. Исход их чаще всего благоприятный, через 6-8 дней процесс стихает, афты заживают, эрозии эпителизируются. Иногда стоматит переходит в хроническую форму и имеет склонность к рецидивированию.

В результате лечения полости рта антисептическими средствами афты заживают, но появляются новые. Процесс может длиться годами, влияя на качество жизни пациента, дети стараются питаться жидкой пищей, чтобы не травмировать слизистую полости рта. В процессе заболевания они теряют в весе, отстают в росте и в психомоторном развитии [1,2].

Цель исследования - изучить осо-

бенности течения рецидивирующего афтозного стоматита у детей и эффективность применения препарата имудон в лечении данного заболевания.

Материалы и методы исследования. На базе Консультативной поликлиники РБ№1-Национального центра медицины в течение 1 года обследовано 100 детей в возрасте от 7 до 12 лет с рецидивирующими афтозными стоматитами. Все дети осмотрены педиатром и узкими специалистами: эндокринологом, гематологом, отоларингологом, стоматологом. Всем детям проведено обследование: общий анализ крови и мочи, биохимические исследования (СРБ, АСЛО), уровень сахара крови, исследование содержания уровня иммунокомпетентных клеток в

периферической крови и уровня иммуноглобулинов А, М, G. Далее среди детей с рецидивирующими стоматитами была выделена группа 50 чел. (обследуемая группа), получавших кроме антисептической терапии (прижигание язв стоматофитом) лечение препаратом имудон. Контрольную группу составили 50 детей, получавших только местное лечение.

Полученные данные подвергались тщательной статистической обработке: численные данные рассчитывались в виде средней арифметической и стандартной ошибки среднего $M \pm m$; различия считались достоверными при $p < 0,05$. Сравнения средних величин проводили однофакторным дисперсионным анализом с помощью Т-критерия Стьюдента, для оценки равенства средних - F-критерия Фишера. Связь между параметрами оценивали с помощью коэффициентов линейной и ранговой корреляции.

Результаты и обсуждение. В результате обследования 100 детей с рецидивирующими стоматитами узкими специалистами было выявлено: у 15 (15%) чел. железодефицитная анемия, у 70 хронический тонзиллит, у 50 (50%) детей - кариес.

Далее мы решили изучить основные симптомы у детей с рецидивирующими стоматитами: у 90% детей (90 чел.) наблюдались жжение и болезненность слизистой оболочки рта при приеме пищи, у 65 (65) - потеря веса от 1 до 3 кг в течение года, у 30 - отставание в росте, у 60 - снижение аппетита, у 90% - слабость, утомляемость.

Всем пациентам с рецидивирующими стоматитами проведен общий анализ крови.

По результатам анализа выявлено, что у пациентов со стоматитами снижен уровень эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина, лимфоцитов (рис. 1).

Всем пациентам с рецидивирующими стоматитами проведено обследование иммунного статуса. Были получены следующие результаты: отмечено сни-

жение содержания CD4+ лимфоцитов, т.е. активированных Т-клеток, снижение числа естественных киллеров (CD16+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), повышение IgM.

Нормативы показателей иммунного статуса были разработаны коллективом лаборатории иммунологии Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова в 2018 г. на основании обследования 2000 здоровых детей в возрасте от 5 до 10 лет (табл. 1).

Всем детям в контрольной и обследуемой группах было проведено исследование иммунного статуса. В группе детей с рецидивирующими стоматитами после проведенной терапии (антисептическое лечение афт и препарат имудон) выявлено улучшение показателей иммунного здоровья, повышение показателей клеточного и гуморального иммунитета: уровня нормальных киллеров CD16+ и уровня содержания IgA, IgM (табл. 2). Данные изменения достоверно выше показате-

Таблица 1

Показатели иммунного статуса у детей РС (Я) с рецидивирующими стоматитами и здоровых детей, $M \pm m$

Показатель	Дети с рецидивирующими стоматитами (n = 100)	Здоровые дети (n = 2000)
CD3+	$18,1 \pm 1,03^*$	$27,2 \pm 1,04$
CD4+	$16,2 \pm 0,5^*$	$28,3 \pm 0,6$
CD8+	$15,9 \pm 0,8^*$	$24,1 \pm 2,5$
CD16+	$10,1 \pm 1,2^*$	$22,0 \pm 1,01$
ИРИ	$0,7 \pm 0,6$	$1,08 \pm 0,02$
IgA	$1,1 \pm 0,1^*$	$2,9 \pm 0,6$
IgG	$18,2 \pm 0,7$	$17,1 \pm 0,09$
IgM	$1,0 \pm 0,08^*$	$2,2 \pm 0,09$
CD25+	$13,9 \pm 1,2^*$	$24,6 \pm 0,7$
ЦИК	$186,2 \pm 1,5 < 0,05^*$	$70 \pm 0,07$

Примечание. В табл. 1-2 * $p < 0,05$ между нормативами и полученными показателями в каждой группе.

Лечение рецидивирующего стоматита проводилось совместно со стоматологом. В течение 1 мес. 50 детей обследуемой группы с рецидивирующим стоматитом помимо лечения афт стоматофитом получали препарат имудон 1 табл. 3 раза в день. Пациенты из контрольной группы (50 детей) получали только местное лечение препаратом стоматофит – прижигание афт.

Во время и после проведенной терапии в течение месяца в обследуемой группе у детей афты не появлялись, у детей контрольной группы все симптомы сохранялись.

Таким образом, в результате проведенной терапии в обследуемой группе

детей иммунного статуса у детей контрольной группы, получавших только местное лечение стоматитов.

Таким образом, в результате проведенного лечения отмечается положительная динамика показателей иммунного статуса, клинических проявлений рецидивирующих стоматитов у детей обследуемой группы.

Заключение. В лечении рецидивирующих стоматитов помимо местного лечения афт стоматофитом рекомендуется проведение терапии препаратом имудон, что приводит к уменьшению клинических симптомов, нормализации показателей иммунного статуса и общего анализа крови.

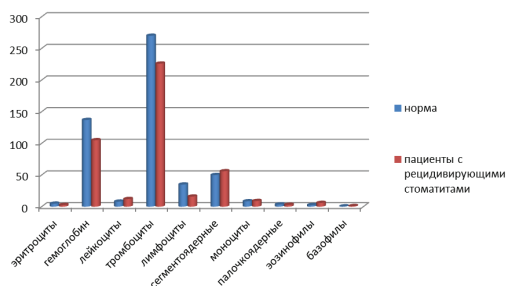


Рис. 1. Общий анализ крови у детей с рецидивирующими стоматитами в сравнении с показателями нормы

детей (антисептическое лечение афт + имудон) отмечается положительная динамика клинических проявлений в сравнении с детьми контрольной группы, получавшими только местное лечение.

В обследуемой группе детей отмечена положительная динамика и показателей общего анализа крови (рис. 2).

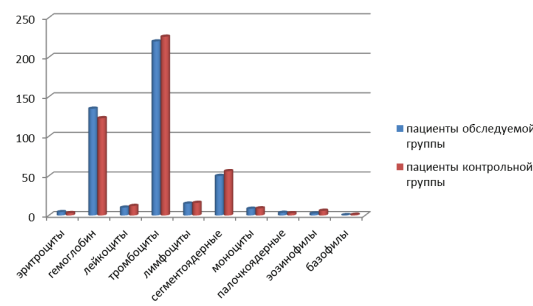


Рис. 2. Динамика изменений общего анализа крови у детей с рецидивирующими стоматитами обследуемой и контрольной групп после проведенной терапии

Таблица 2

Показатели иммунного статуса у детей РС (Я) с рецидивирующими стоматитами обследуемой и контрольной групп, $M \pm m$

Показатель	Дети обследуемой группы (n = 50)	Дети контрольной группы (n = 50)
CD3+	27,1 ± 1,1	22,1 ± 1,03
CD4+	21,6 ± 0,9	18,9 ± 0,5
CD8+	18,2 ± 0,2	16,9 ± 0,8
CD16+	20,3 ± 1,0	13,1 ± 1,2*
ИРИ	1,9 ± 0,1	0,7 ± 0,6
IgA	2,6 ± 0,1	1,8 ± 0,1*
IgG	18,9 ± 0,2	18,2 ± 0,7
IgM	2,4 ± 0,2	1,2 ± 0,08*
CD25+	20,1 ± 1,2	13,9 ± 1,2
ЦИК	172,1 ± 1,0	186,2 ± 1,5 < 0,05

Литература

1. Пути оптимизации эффективности лечения пациентов с рецидивирующим герпетическим стоматитом / Т.О. Крючко, С.М. Бабанина, О.О. Карпенко [и др.] // Современная педиатрия. -- 2012. - № 1 (41). - С.150-154.

Ways to optimize the effectiveness of treatment of patients with recurrent herpetic stomatitis / T.O. Kryuchko, S.M. Babanina, O.O. Karpenko, M.Y. Babanina, O.A. Pilipenko // Modern Pediatrics. - 2012. - № 1 (41). - P.150-154.

2. Спиридонова С.А. Комплексная терапия хронического рецидивирующего стоматита / С.А.Спиридонова, С.М.Толмачева, Л.М. Лукиных // Современные технологии в медицине.- 2013.- Т.5, №1. - С.118-121.

Spiridonova S.A. Combined therapy of chronic recurrent stomatitis / S.A. Spiridonova, S.M. Tolmacheva, L.M. Lukinykh // Modern technologies in medicine. - 2013. - V.5. - №1. - P.118-121.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

Н.Г. Павлов, Г.И. Алексеева, М.К. Винокурова,
Е.И. Ермолаева, М.В. Черных

КОМПЛЕКСНЫЙ ИНДИКАТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И КАЧЕСТВА ВЫЯВЛЕНИЯ КИСЛОУСТОЙЧИВЫХ МИКОБАКТЕРИЙ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО- САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.18

УДК 616.24 - 002.5 - 078 (571.56)

В статье представлена характеристика лабораторной службы, выполняющей микробиологическую диагностику туберкулеза в Республике Саха (Якутия). Проведен анализ эффективности выявления туберкулеза методом микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену в клинико-диагностических лабораториях медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи за 2005 и 2012 – 2016 гг.

Ключевые слова: микобактерия туберкулеза, клинико-диагностическая лаборатория, кислотоустойчивые микобактерии, микроскопия по Цилю-Нильсену, первичная медико-санитарная помощь.

The study takes a look at the work of clinical laboratory service performing microscopic diagnosis of tuberculosis in the Sakha Republic (Yakutia). We analyzed results of Ziehl-Neelsen microscopic detection of tuberculosis (TB) in clinical diagnostic laboratories of primary care facilities in 2005, and over the period from 2012 to 2016.

Keywords: mycobacterium tuberculosis, clinical diagnostic laboratory, acid-fast bacilli, Ziehl-Neelsen microscopy, primary care.

Введение. Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России и во всем мире требует осуществления быстрого и эффективного выявления возбудителя туберкулеза

и контроля за его распространением. Одним из наиболее быстрых и недорогих методов выявления возбудителя туберкулеза является микроскопическое исследование, основанное на биологической особенности *Mycobacterium tuberculosis* – наличии кислотоустойчивых свойств [9].

Обнаружение кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в диагностическом материале имеет важное значение для выявления бактериовыделителей – наиболее эпидемиологически опасных больных туберкулезом. Известно, что в течение года такие больные способны

инфицировать в среднем от 20 до 30 и более чел. [1, 5, 9].

В этой связи интенсификация выявления случаев туберкулеза легких бактериоскопическими методами является важной задачей лабораторных служб всех лечебно-профилактических учреждений независимо от их ведомственной принадлежности и форм собственности [9].

Также одним из перспективных направлений в повышении результативности противотуберкулезных мероприятий является применение индикативного подхода в системе государ-

ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия»: **ПАВЛОВ Николай Герасимович** – к.вет.н., с.н.с., png_74@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВА Галина Ивановна** – д.м.н., зав. бак. лаб., agi_nik@mail.ru, **ВИНОКУРОВА Мария Константиновна** – д.м.н., зам. директора по науке, **ЕРМОЛАЕВА Елена Иннокентьевна** – зав. клинико-диагностич. лаб., **ЧЕРНЫХ Марина Валерьевна** – врач бактериолог.

ственного мониторинга и управления. Динамическое наблюдение за индикаторами делает управление лечебно-профилактической деятельностью более результативным и может быть использовано при оценке эффективности противотуберкулезных мероприятий. На основе индикативного подхода разработаны и внедрены модернизированные системы эпидемиологического мониторинга и оценки качества оказания противотуберкулезной помощи на региональном уровне [7].

Цель исследования - анализ эффективности и качества проведения микроскопических исследований с окраской по Цилю-Нильсену (Ц-Н) для выявления кислотоустойчивых микобактерий в лабораториях медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явилась лабораторная служба, выполняющая микробиологическую диагностику туберкулеза методом микроскопии в Республике Саха (Якутия). Анализ выполнен на основе документов государственной и отраслевой отчетности, данных годовых отчетов лабораторий республики, выполняющих микробиологические исследования для диагностики туберкулеза.

Использованы сведения статистических отраслевых форм № 30, №33, № 7-ТБ и журналов 03-ТБ/у, №4-ТБ/у за 2005 и 2012 – 2016 гг.

Статистическую обработку полученных данных проводили по общепринятым компьютерным программам приложений «Microsoft Excel» и «StatSoft Statistica 6» по показателям средних значений ($M \pm m$), достоверности статистической разницы сравниваемых показателей (P).

Результаты и обсуждение. На 1 января 2017 г. в Республике Саха (Якутия) функционировали 209 клинических лабораторий различного уровня подчинения.

Из 209 лабораторий микроскопические исследования по выявлению КУМ методом Ц-Н проводятся в 144 (68,9%). Из-за неудовлетворительной материально-технической базы 60 (28,7%) лабораторий не имеют лицензии, разрешающей работу с возбудителями микроорганизмов 3-й-4-й групп патогенности, в связи с чем исследования по выявлению КУМ не проводят.

Основными индикаторами качества работы при проведении микроскопических исследований мазка мокроты с окраской по Ц-Н, по рекомендациям ВОЗ, в медицинских организациях пер-

вичной медико-санитарной помощи (МО ПМСП) являются: выявляемость КУМ в диагностическом материале, кратность исследований, процент охвата населения и доля впервые выявленных больных туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты, выявленных в КДЛ ПМСП. Нами проведена оценка эффективности использования данного метода по указанным критериям в КДЛ МО ПМСП за 2012-2016 гг.

Как видно по данным табл. 1, за указанный период количество исследований и число обследованных лиц для выявления КУМ в МО ПМСП держатся практически на одном уровне, с незначительными колебаниями от 79 258 (2012 г.) до 79 544 (2016 г.) исследований и от 30 760 (2012 г.) до 30 174 (2016 г.) обследованных лиц в год. При этом доля лиц с выявленными КУМ (индикатор ВОЗ – 1%) ежегодно уменьшается, достигая 0,3% в 2016 г. по сравнению 0,5% в 2012 г. Кратность исследований (индикатор ВОЗ – 3,0) стабильно сохраняется на уровне 2,6. Охват населения (индикатор ВОЗ – 5%) на уровне 3,4 – 3,1%.

Можно констатировать, что индикаторы ВОЗ - выявление КУМ, кратность исследований и процент охвата населения в МО ПМСП - не достигают референтных значений и за период с 2012 по 2016 г. имеют тенденцию к снижению.

В этой связи для комплексной оценки эффективности микроскопических исследований биологического материала, проводимых с целью выявления КУМ, подробно изучены особенности формирования значений индикативных критериев этих показателей.

Первый показатель - *выявляемость КУМ*, которая характеризует долю выявляемых больных туберкулезом с по-

ложительным мазком от общего числа обследованных в МО ПМСП с диагностической целью пациентов с подозрением на туберкулез. Индикаторный показатель рассчитывается с вычислением соотношения количества пациентов с положительным результатом микроскопического исследования к общему числу лиц, обследованных с целью диагностики (% больных туберкулезом с бактериовыделением, определяемым методом микроскопии). В этом случае расчет производят по формуле:

$$\frac{\text{Количество больных туберкулезом с положительным мазком}}{\text{Количество обследованных пациентов с подозрением на туберкулез}} \times 100.$$

Количество обследованных пациентов с подозрением на туберкулез

Этот показатель используется для оценки эффективности деятельности МО ПМСП по выявлению случаев заболевания. Его значение зависит от уровня распространенности туберкулеза в регионе. Индикаторный критерий по данному показателю должен составлять 1%.

Однако данные, представленные в табл. 1, указывают на то, что в наших условиях процент выявления КУМ в мазке достигается только в учреждениях противотуберкулезной службы. Учитывая уровень заболеваемости в России, в КДЛ ПМСП из каждых 100 обследованных возможно выявлять: в городах – 1-2% и в сельской местности – 2-3% больных туберкулезом [6].

Для достижения указанного уровня этих показателей необходимо строго соблюдать целесообразность назначения анализа, а также соблюдать

Таблица 1

Количество и качество проведенных микроскопий для выявления КУМ методом Ц-Н в КДЛ МО ПМСП за 2012-2016 гг.

Показатель	Год				
	2012	2013	2014	2015	2016
Всего проведено исследований:	79258	83501	79305	80034	79544
Из них КУМ+	322	228	226	187	162
% выявления (индикатор ВОЗ – 1%)	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2
Обследовано лиц:	30760	32584	30797	29920	30174
Из них КУМ+	149	126	110	101	87
% выявления (индикатор ВОЗ – 1%)	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3
Кратность исследований: (индикатор ВОЗ – 3,0)	2,6	2,6	2,6	2,7	2,6
% охвата населения (индикатор ВОЗ – 5%)	3,2	3,4	3,2	2,8	3,1

требуемую кратность обследования и обеспечить соответствующее качество исследуемого диагностического материала.

Второй показатель – *кратность исследований*, который рассчитывается по формуле:

Количество исследованных образцов

Количество прошедших исследование пациентов с подозрением на туберкулез

Согласно рекомендациям ВОЗ, у каждого пациента с подозрением на туберкулез необходимо собирать по три образца мокроты для проведения микроскопического исследования. В идеале среднее количество предметных стекол (образцов), исследуемых для диагностики одного пациента, должно быть равно 3 или приближенному к 3 значению. Повышение значения этого показателя > 3 или его снижение < 2 являются признаком несоблюдения правил сбора мокроты [6]. Но, с учетом новых рекомендаций, где при выявлении КУМ в первой пробе мокроты последующие исследования диагностического материала на КУМ не проводятся, оптимальным можно считать значение кратности показателя 2,7 исследований мокроты на одного больного, направленного с целью диагностики.

Третий показатель, характеризующий эффективность работы учреждений ПМСП, – *охват населения микроскопией*, который рассчитывается по формуле:

Количество обследованных пациентов с подозрением на туберкулез

$\times 100$.

Количество всего населения данной местности

Индикаторный критерий по данному показателю должен составлять 5%. При адекватном формировании групп пациентов среди социального и медицинского риска заболевания туберкулезом данное значение критерия реально достижимо.

Четвертым очень важным индикатором, характеризующим эффективность работы ПМСП, является такой показатель, как доля больных туберкулезом с положительным мазком, выявленных в КДЛ ПМСП среди всех зарегистрированных новых случаев туберкулеза с положительным мазком.

При должном уровне организации работы большую часть больных ту-

беркулезом с бактериовыделением, определяемым методом микроскопии, должны выявлять МО ПМСП. Рекомендуемое значение показателя не менее 50-70%. Данный показатель рассчитывается по формуле:

Количество больных туберкулезом с положительным мазком, выявленных в ПМСП

$\times 100$.

Количество всех зарегистрированных новых случаев туберкулеза с положительным мазком

Для анализа данного показателя изучены результаты микробиологической диагностики впервые выявленных больных в годовых когортах больных туберкулезом легких в Республике Саха (Якутия) за 2005 г., 2012-2016 гг.

За период наблюдения число новых случаев туберкулеза легких в республике имеет тенденцию к снижению - в среднем на 15,3% (с 577 чел. в 2005 г. до 489 чел. в 2016 г.). Среди впервые выявленных больных туберкулезом легких диагностика (установление, регистрация) бактериовыделения методом микроскопии мокроты (Ц-Н, ЛМ) снизилась на 5% (с 34,0 в 2005 г. до 32,3 в 2016 г.) (табл. 2).

В то же время показательно повышение частоты выявления КУМ методом микроскопии мазка мокроты в МО ПМСП РС (Я). Если в 2005 г. пациенты с результатом «КУМ+» в МО ПМСП составляли 18,4%, то за анализируемый период с 2012-2016 гг. произошел рост данного показателя достоверно в среднем в 2,4 раза ($p < 0,05$), достигнув значения 44,3% в 2016 г.

При этом доля впервые выявленных больных-бактериовыделителей методом микроскопии в ДФО составила (табл. 3): в 2012 г. – 32,2, в 2013 г. – 30,2, в 2014 г. – 31,5, в 2015 г. – 32,8, в 2016 г. – 30,2%, что ниже показателей РС (Я). В РФ данные показатели в целом на уровне значений, регистрируемых в РС (Я): 2012 г. – 33,8; 2013 г. – 34,2; 2014 г. – 34,0; 2015 г. – 34,1; 2016 г. – 33,8% [2-4, 8].

В последние 5 лет частота выявления КУМ в МО ПМСП из числа всех зарегистрированных больных «КУМ+» стабильно выше 40% (кроме 2015 г. – 39,8%), что достоверно превышает показатели ДФО и РФ в 2,3 и 2,4 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Следовательно, с учетом повышения за изучаемый период показателя выявления КУМ методом микроско-

Таблица 2

Выявление КУМ среди впервые выявленных больных ТЛ в РС (Я) за 2005 г. и 2012-2016 гг.

Год	Всего (абс.ч.)	Из них КУМ (+) микроскопией		В т.ч. КУМ (+) микроскопией в ПМСП	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%
2005	577	196	34,0	36	18,4
2012	576	215	37,3	88	40,9
2013	591	199	33,7	81	40,7
2014	558	212	38,1	94	44,3
2015	517	171	33,1	68	39,8
2016	489	158	32,3	70	44,3
Динамика за 2005-2016 гг.	- 15,3%	- 19,4%	- 5%	+ 1,9 раза	+2,4 раза

Таблица 3

Доля впервые выявленных случаев ТЛ с положительным результатом микроскопии в РС (Я), ДФО, РФ за 2012-2016 гг.

Показатель	Год				
	2012	2013	2014	2015	2016
Зарегистрировано с КУМ+ микроскопией:					
РС (Я) – (M±m) = 34,9±1,2	37,3	33,7	38,1	33,1	32,4
ДФО – (M±m) = 31,4±0,5	32,2	30,2	31,5	32,8	30,2
РФ – (M±m) = 34,0±0,1	33,8	34,2	34,0	34,1	33,8
Из них доля КУМ+ из ПМСП:					
РС (Я) – (M±m) = 42,0±0,9	40,9	40,7	44,3	39,8	44,3
ДФО – (M±m) = 17,9±0,5	19,2	18,7	16,1	17,2	18,1
РФ – (M±m) = 17,5±0,3	18,3	17,9	16,8	17,5	16,8
Прирост показателя в РС (Я) по отношению к: ДФО – в 2,3 раза; РФ – в 2,4 раза					

пии мазка мокроты в МО ПМСР РС (Я), целесообразно определить рекомендуемое значение критерия не менее 60%.

Заключение. Подводя итоги, отметим, что все анализируемые критерии позволяют оценить эффективность и качество работы лабораторий по выявлению КУМ методом микроскопии, а также уровень организации работы по выявлению больных туберкулезом методом микроскопии по Цилиу-Нильсену в МО ПМСР.

Вычисление предлагаемых показателей не представляет особых трудностей, и в настоящее время они внесены в официальные статистические формы учета и отчетности.

Таким образом, современные реалии диктуют необходимость дальнейшей целенаправленной организационно-методической работы для активного использования микроскопического метода в выявлении больных-бактериовыделителей, в т.ч. больных туберкулезом легких, особенно среди групп социального и медицинского риска заболевания туберкулезом. В этой связи особую актуальность приобретают комплексная индикативная оценка и постоянный мониторинг уровня организации и качества проведения микроскопических исследований в целях выявления туберкулеза.

Литература

1. Выявление туберкулеза методом микроскопии : учеб. пособие для проведения базового курса обучения. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. – 100 с.
Detection of tuberculosis using microscopy method: study guide for basic studies courses. – M. – Tver: Triada Publ., 2008. – 100 p.
2. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах / О. В. Ревякина [и др.]. – Новосибирск, 2013. – 14 с.
Key indicators for anti-tuberculosis measures in Siberian and Far-East Federal Districts / O.V. Revyakina [et al.]. – Novosibirsk, 2013. – 14 p.
3. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2009 – 2014 гг.: методика расчета показателей и статистические материалы по результатам пятилетнего наблюдения / Л. А. Габбасова [и др.]; под ред. С.А. Стерликова – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2015. – 68 с.
Industry sectoral and economic indicators for measures against tuberculosis in 2009-2014. Indicator calculation methodology and statistical materials, based on the results of 5-year observation / L.A. Gabbasova [et al.]: ed. Sterlikov S.A. – M.: RIO CNIIOIZ, 2015. – 68 p.
4. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2015 – 2016 гг.: статистич. мат-лы / С. А. Стерликов [и др.]. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. – 54 с.
Industry sectoral and economic indicators for measures against tuberculosis in 2015-2016: statistical materials / Sterlikov S.A. [et al.]. – M.: RIO CNIIOIZ, 2017. – 54 p.
5. Проблемы организации выявления и диагностики туберкулеза в общей лечебной сети / А. В. Павлушин [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2014. - № 11. – С. 18 – 22.
Problems in organizing the detection and di-

agnosis of tuberculosis in primary care network / A.V. Pavlunin [et al.] // Tuberculosis problems. – 2014. - № 11. – P. 18 – 22.

6. Разработка критериев оценки качества и эффективности микробиологических исследований в учреждениях противотуберкулезной службы и общей лечебной сети / Э.В. Севастьянова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. - № 3. – С. 55 – 60.

Development of criteria for assessing the quality and performance of microbiological testing in TB facilities and in primary care network / E.V. Sevast'yanova [et al.] // Tuberculosis problems. – 2009. - № 3. – P. 55 – 60.

7. Скачкова Е.И. Научное обоснование и разработка региональной модели организации борьбы с туберкулезом в современных социально-экономических и эпидемиологических условиях: дис. ... д-ра мед. наук / Е.И. Скачкова – М., 2008. – 305 с.

Skachkova E.I. Scientific substantiation and development of the regional model for organization of the fight against tuberculosis in the current socioeconomic and epidemiological settings: MD dissertation / E.I. Skachkova. – M., 2008. – 305 p.

8. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. : анализ. обзор стат. показателей, используемых в РФ и в мире. – М., 2013. – 280 с.
Tuberculosis in Russian Federation 2011: analytical review of indicators used in Russian Federation and in the world. – M., 2013. – 280 p.

9. Унифицированный метод микроскопического выявления кислотоустойчивых микобактерий: руководство для клинико-диагностич. лаб. лечебно-профилактич. учреждений / В. В. Ерохин [и др.]. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. – 132 с.

Unified method of microscopic detection of acid-fast mycobacteria: manual for clinical diagnostic laboratories of healthcare facilities / V.V. Erokhin [et al.]. – M. – Tver: Triada Publ, 2008. – 132 p.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.19

УДК 616.01/-099

Т.М. Климова, А.Г. Егорова, Р.Н. Захарова, Е.П. Аммосова, М.Е. Балтахинова, А.И. Федоров, А.Н. Романова

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ СРЕДИ КОРЕННОЙ ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТИИ

Целью исследования была оценка распространенности и структуры метаболического синдрома среди коренной женской популяции Республики Саха (Якутия). Проведено скрининговое обследование женского населения (n=628), проживающего в Оймяконском, Горном и Таттинском районах Республики Саха (Якутия) в возрасте 20 лет и старше. Распространенность метаболического синдрома, по критериям IDF, составила 22,6%. Метаболический синдром в более половины случаев проявлялся в виде сочетания абдоминального ожирения, повышенного артериального давления и дислипидемии. Динамика частоты метаболических нарушений в разных возрастных группах свидетельствует, что абдоминальное ожирение является основным патогенетическим фактором, способствующим развитию цепи нарушений обмена веществ в данной популяции.

Ключевые слова: метаболический синдром, Якутия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, гипергликемия натощак.

ЯНЦ КМП: **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** - к.м.н, с.н.с., доцент Медицин. ин-та СВФУ им. М.К. Аммосова, biomedikt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608, **ЕГОРОВА Айталиа Григорьевна** - к. м. н., гл.н.с. – руковод. отдела, **РОМАНОВА Анна Николаевна** - д.м.н., директор; НИЦ МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** - к. м. н., в.н.с., **АММОСОВА Елена Петровна** - к. м. н., в.н.с., **БАЛТАХИНОВА Марина Егоровна** - н.с., **ФЕДОРОВ Афанасий Иванович** - к. б. н., с.н.с.

The objective of the research was to assess the prevalence and structure of the metabolic syndrome among the indigenous female population of the Republic Sakha (Yakutia). A screening survey of a female population (n = 628) aged 20 years and older, living in the Oymyakonsky, Gorny and Tattinsky districts of the Republic Sakha (Yakutia), was conducted. The prevalence of metabolic syndrome, according to IDF criteria, was 22.6%. Metabolic syndrome in more than half of cases manifested itself as a combination of abdominal obesity, high blood pressure and dyslipidemia. The dynamics of the frequency of metabolic disorders in different age groups indicates that abdominal obesity is the main pathogenetic factor contributing to the development of a chain of metabolic disorders in this population.

Keywords: metabolic syndrome, Yakutia, abdominal obesity, diabetes mellitus, fasting hyperglycemia.

Введение. Метаболический синдром (МС) - это комплекс патологических состояний, характеризующийся абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, гипертензией и гиперлипидемией. Синдром способствует развитию таких заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа (СД2), ишемическая болезнь сердца, инсульт и другие нарушения. Распространенность метаболического синдрома заметно увеличилась за последние десятилетия во всем мире [5]. Основными причинами этого считают изменение питания и снижение физической активности [6].

В Республике Саха (Якутия) перемены в социально-экономическом укладе жизни населения, произошедшие в 20 в., изменили структуру заболеваний и их распространенность. Эпидемиологический переход сопровождается увеличением числа неинфекционных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и СД2 типа. По данным органов государственной статистики, общая заболеваемость СД2 среди взрослого населения республики увеличилась с 2004 до 2017 г. с 14 до 40,3 на 1000 населения, болезней органов кровообращения - с 164,8 до 236,2 на 1000 населения. Несомненно, это также сопряжено с увеличением продолжительности жизни, но в целом свидетельствует о значительном бремени на общество. Эффективный контроль факторов риска этих заболеваний возможен при объективной оценке эпидемиологической ситуации.

В связи с этим **целью** исследования была оценка распространенности и структуры метаболического синдрома среди коренной женской популяции Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. Скрининговое обследование было проведено в 2017 г. в 3 районах (Оймяконский, Горный, Таттинский) Республики Саха (Якутия) среди женского населения коренных этносов (якуты, эвены, эвенки) в возрасте 20 лет и старше. Исследование проводилось при условии добровольного информированного согласия участников. Программа обследования включала: антропометрическое обследование по стандартной методике, трехкратное измерение артериального давления (АД), забор венозной крови натощак. Содержание глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) было определено на экспресс-анализаторе Cardiocheck PA, USA. Концентрацию холестерина липопротеидов

низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда при уровне триглицеридов в крови менее 4,5 ммоль/л. Гипертриглицеридемию устанавливали при содержании триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, гипоальфа-холестеринемию — при концентрации холестерина ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин; повышенным считался уровень систолического артериального давления (САД) ≥ 130 мм рт.ст., диастолического (ДАД) ≥ 85 мм рт.ст.; гипергликемию натощак (ГГН) определяли при уровне глюкозы плазмы крови $\geq 5,6$ ммоль/л, либо при установленном диагнозе сахарный диабет. К лицам с данными нарушениями были отнесены также участники, получающие специфическое медикаментозное лечение по поводу этих состояний. В качестве критериев метаболического синдрома использовали критерии IDF 2006, в соответствии с которыми МС устанавливали при наличии абдоминального ожирения (окружность талии > 80 см) и 2 и более из 4 вышеуказанных факторов риска [6].

Статистический анализ данных был проведен с использованием пакета IBM SPSS STATISTICS 22. При сравнении групп в зависимости от типа данных использовали критерии Краскела-Уоллиса, Пирсона χ^2 . Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%. Описательные статистики количественных данных представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1-Q_2). Частота представлена с 95%-ным доверительным интервалом (95%ДИ). При расчете стандартизованного по возрасту показателя распространенности МС использовали возрастную структуру населения мира (WHO World Standard) [4].

Результаты и обсуждение. В ходе эпидемиологического исследования обследованы 628 женщин 20 лет и старше. Средний возраст участников составил 47,4 года (стандартное отклонение 15,1). Доля женщин 50-59 лет составляла 28%, 20-39 лет - 32,7, 40-49 - 19,4, 60 лет и старше - 19,6%.

В табл. 1 представлены основные антропометрические и метаболические характеристики обследованных женщин. Динамика показателей в возрастных группах соответствовала естественным изменениям, связанным с возрастом обследованных. Рост женщин молодых возрастных групп был статистически значимо выше, чем у женщин старших возрастов, что отражает процессы акселерации. Меди-

анное значение индекса массы тела начиная с 40-49 лет было в диапазоне «повышенная» масса тела. Медиана окружности талии начиная с 30-39 лет соответствовала критериям абдоминального ожирения. Начиная с 40-49 лет для ДАД и 50-59 лет для САД значения АД, соответствующие верхнему квартилю распределения, были в диапазоне «артериальная гипертензия» по критериям МОАГ. Содержание холестерина было повышенным с 40-49 лет, при этом доля ХС ЛПВП сохранялась на достаточно высоком уровне во всех возрастных группах. Обращает на себя внимание низкий уровень триглицеридов. Таким образом, в целом метаболический профиль женщин Якутии коренной национальности характеризуется следующими особенностями: повышенный индекс массы тела, ожирение по абдоминальному типу, достаточно благоприятный липидный профиль и нормальное содержание глюкозы в крови. Эти результаты соответствуют данным, полученным ранее в эпидемиологических исследованиях среди якутской популяции [1].

Частота метаболического синдрома и его компонентов в зависимости от возраста обследованных представлена в табл. 2. Если рассматривать частоту метаболических нарушений во всей группе в целом, то абдоминальное ожирение выявлено у 444 женщин и его распространенность составила 70,7% (95% ДИ: 66,9-74,2). У 283 женщин уровень АД был оценен как повышенный, показатели распространенности составили 45,1% (95% ДИ: 41,2-49,0). Сниженный уровень ХС ЛПВП был установлен у 162 обследованных, что составило 25,8% (95% ДИ: 22,5-29,4). Гипертриглицеридемия встречалась у 63 женщин, соответственно распространенность составила 10,0% (95% ДИ: 7,9-12,7). Гипергликемию натощак или ранее установленный диагноз СД имели 72 женщины - 11,5% (95% ДИ: 9,2-14,3). Частота всех этих нарушений существенно возрастала начиная с возраста 40-49 лет.

Метаболический синдром по критериям IDF был установлен у 142 женщин, распространенность составила соответственно 22,6% (95% ДИ: 19,5-26,1). Наиболее высокая частота МС наблюдалась в возрасте 50-69 лет. Стандартизованный по возрасту показатель распространенности МС по критериям IDF среди женской коренной популяции Якутии составил 21,2% (95% ДИ: 17,7-24,7). Изучение распространенности МС среди разных групп населения Якутии проводилось

Таблица 1

Основные антропометрические и метаболические характеристики женской коренной популяции Якутии, Ме (Q₁-Q₃)

Показатель	20 лет и старше N=628	20-29 лет n=91	30-39 лет n=114	40-49 лет n=122	50-59 лет n=178	60-69 лет n=72	70 лет и старше n=51	p
САД, мм рт.ст.	120,0 (110,0-140,0)	108,2 (100,0-115,0)	110,0 (100,0-120,3)	119,0 (107,5-135,3)	130,0 (113,8-150,0)	140,0 (120,0-160,0)	140,0 (125,0-170,0)	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (70,0-90,0)	72,3 (65,0-80,0)	79,5 (70,0-84,0)	80,0 (70,0-90,0)	82,7 (75,3-99,3)	81,5 (71,8-95,3)	90,0 (80,0-100,0)	<0,001
Рост, см	155,5 (151,0-160,0)	158,8 (155,0-163,2)	158,0 (155,0-163,0)	157,0 (154,0-161,0)	154,3 (151,0-158,5)	151,0 (147,6-154,2)	148,0 (143,0-151,0)	<0,001
Масса тела, кг	61,8 (53,3-72,0)	54,2 (49,2-61,3)	58,5 (53,3-68,0)	64,0 (55,4-75,0)	65,0 (56,9-75,8)	64,0 (54,8-74,8)	61,0 (48,5-68,0)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3 (22,2-29,7)	21,7 (19,4-24,2)	23,5 (21,2-26,6)	26,2 (23,2-30,1)	27,3 (24,1-31,2)	27,3 (24,2-32,9)	27,1 (22,5-31,4)	<0,001
Окружность талии, см	87,0 (78,0-97,2)	75,0 (70,0-84,0)	80,0 (71,8-85,5)	85,0 (79,0-97,1)	93,9 (85,0-102,0)	95,4 (86,3-106,5)	92,0 (84,0-102,0)	<0,001
Холестерин ммоль/л	5,2 (4,4-5,9)	4,2 (3,6-4,9)	4,8 (4,1-5,5)	5,2 (4,6-5,7)	5,7 (5,1-6,3)	5,4 (4,7-6,2)	5,3 (4,6-6,1)	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л	1,6 (1,3-1,9)	1,7 (1,3-2,1)	1,6 (1,3-1,9)	1,6 (1,3-2,0)	1,6 (1,3-1,9)	1,5 (1,2-1,7)	1,4 (1,1-1,7)	<0,001
ХС ЛПНП ммоль/л	2,9 (2,2-3,6)	1,9 (1,5-2,4)	2,5 (2,0-3,2)	3,0 (2,4-3,4)	3,2 (2,7-3,9)	3,3 (2,5-4,0)	3,4 (2,8-4,1)	0,003
ХС ЛПОНП ммоль/л	0,4 (0,3-0,6)	0,3 (0,3-0,5)	0,4 (0,3-0,5)	0,5 (0,3-0,7)	0,5 (0,4-0,7)	0,4 (0,3-0,6)	0,4 (0,3-0,6)	<0,001
Триглицериды ммоль/л	0,9 (0,7-1,2)	0,8 (0,6-1,0)	0,8 (0,6-1,0)	0,9 (0,7-1,3)	1,0 (0,8-1,4)	1,0 (0,8-1,4)	0,9 (0,7-1,2)	<0,001
Глюкоза ммоль/л	4,4 (4,0-5,0)	4,3 (3,9-4,9)	4,1 (3,9-4,6)	4,4 (4,0-5,2)	4,5 (4,1-5,1)	4,4 (4,0-5,2)	4,3 (4,1-4,7)	<0,001

Примечание. p-достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп по возрасту (критерий Краскела-Воллиса).

Таблица 2

Распространенность метаболического синдрома и его компонентов среди женской коренной популяции Якутии

	Возраст						Все n=628
	20-29 лет n=91	30-39 лет n=114	40-49 лет n=122	50-59 лет n=178	60-69 лет n=72	70-79 лет n=51	
Триглицериды ≥1,7 ммоль/л							
n	4	6	14	28	8	3	63
% (95%ДИ)	4,4 (0,6-11,9)	5,3 (1,6-11,8)	11,5 (6,4-18,9)	15,7 (10,8-22,1)	11,1 (4,6-21,6)	5,9 (0-18,1)	10,0 (7,9-12,7)
ХС ЛПВП <1,29 ммоль/л							
n	17	31	30	42	24	18	162
% (95%ДИ)	18,7 (11,3-28,6)	27,2 (19,4-36,5)	24,6 (17,4-33,4)	23,6 (17,7-30,6)	33,3 (22,7-45,6)	35,3 (22,3-50,3)	25,8 (22,5-29,4)
Глюкоза крови натощак ≥5,6 ммоль/л или СД 2 типа							
n	6	3	17	31	12	3	72
% (95%ДИ)	6,6 (2,1-14,7)	2,6 (0-8,5)	13,9 (8,4-21,7)	17,4 (12,3-23,9)	16,7 (8,8-27,9)	5,9 (0-18)	11,5 (9,2-14,3)
САД ≥130 мм рт.ст. и/или ДАД ≥85 ммрт.ст.							
n	12	31	52	101	49	38	283
% (95%ДИ)	13,2 (6,9-22,4)	27,2 (19,4-36,5)	42,6 (33,8-51,9)	56,7 (49,2-64,0)	68,1 (55,8-78,5)	74,5 (59,7-85,9)	45,1 (41,2-49,0)
Окружность талии более 80 см							
n	34	61	89	150	64	46	444
% (95%ДИ)	37,4 (27,5-48,2)	53,5 (44,0-62,8)	73,0 (64,0-80,5)	84,3 (77,9-89,2)	88,9 (78,4-95,4)	90,2 (77,2-97,6)	70,7 (66,9-74,2)
Метаболический синдром по критериям IDF							
n	3	13	30	54	27	15	142
% (95%ДИ)	3,3 (0-10,5)	11,4 (6,2-19,2)	24,6 (17,4-33,4)	30,3 (23,8-37,7)	37,5 (26,4-49,9)	29,4 (17,4-44,4)	22,6 (19,5-26,1)

и другими авторами. Так, среди коренных женщин г. Якутска 60 лет и старше показатель составил 34,8%, что сопоставимо с нашими данными в соответствующей возрастной группе (33,5%) [2]. В исследовании, проведенном среди малочисленных коренных народов Севера, распространенность МС, по критериям ВНОК, составляла от 25 до 61% [3].

Повышенный уровень АД был одним из компонентов в 90,1% случаев МС, гипоальфахолестеринемия в 71,1, ГГН/СД в 35,9, ГТГ в 34,5% случаев. Наиболее частым вариантом клинических проявлений МС было сочетание абдоминального ожирения с повышенным артериальным давлением и дислипидемией (табл.3). Данная комбинация факторов риска наблюдалась у 89 из 142 женщин с МС. Сочетание 4 факторов риска (абдоминальное ожирение, повышенный уровень АД, дислипидемия, гипергликемия натошак (СД)) было выявлено в 21 случае МС. У 18 женщин МС протекал в виде сочетания абдоминального ожирения, повышенного уровня АД и гипергликемии натошак (СД). Достаточно редкий вариант МС без повышенного уровня АД был установлен у 10 женщин в возрасте 30-69 лет. 4 случая изолированных нарушений липидного спектра в виде сочетания гипертриглицеридемии и сниженного уровня ХС ЛПВП на фоне абдоминального ожирения регистрировались в разных возрастных

группах, и, возможно, отражают случаи первичных дислипидемий. В целом варианты с включением нарушений углеводного обмена в виде гипергликемии натошак или СД регистрировались начиная с возраста 40-49 лет. Это свидетельствует о том, что в данной популяции абдоминальное ожирение является основным патогенетическим фактором, способствующим развитию цепи нарушений обмена веществ.

Заключение. Таким образом, по результатам скринингового обследования, распространенность метаболического синдрома по критериям IDF среди коренной женской популяции составила 22,6% (95% ДИ: 19,5-26,1). При стандартизации по возрастной структуре населения мира показатель распространенности МС составил 21,2% (95% ДИ: 17,7-24,7). Наиболее частым вариантом клинических проявлений МС было сочетание абдоминального ожирения с повышенным артериальным давлением и дислипидемией (62,7% случаев). Сочетание 4 факторов риска (абдоминальное ожирение, повышенный уровень артериального давления, дислипидемия, гипергликемия натошак/СД) было выявлено в 14,8% случаев МС. Варианты с включением нарушений углеводного обмена в виде ГГН/СД регистрировались начиная с возраста 40-49 лет. Динамика частоты метаболических нарушений в разных возрастных группах свидетельствует, что абдоминальное

ожирение является основным патогенетическим фактором, способствующим развитию цепи нарушений обмена веществ в данной популяции. Констатация этого факта содержит в себе потенциал коррекции путем информирования населения о рисках, создания условий для активного образа жизни, улучшения привычек питания населения, ограничения рекламы нездоровой пищи в средствах массовой информации и т.п.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования РФ по проекту «Клинико-генетические аспекты заболеваний, характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях» (регистрационный номер АААА-А17-117021310139-5, 17.6344.2017/8.9).

Литература

1. Климова Т.М. Метаболические факторы риска хронических неинфекционных заболеваний у коренного сельского населения Якутии / Т.М. Климова, В.И. Федорова, М.Е. Балтахинова // Экология человека. - 2013. - № 2. - С. 3-7.
2. Klimova T.M. Metabolic risk factors for chronic non-communicable diseases in the indigenous rural population of Yakutia / T.M. Klimova, V.I. Fedorova, M.E. Baltakhinova // Human Ecology. - 2013. - № 2. - P. 3-7.
3. Распространенность метаболического синдрома у пожилого населения в Якутии / Г.И. Симонова [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2013. - Т. 44, № 4. - С. 19-22.
4. The prevalence of metabolic syndrome in the elderly population in Yakutia / G.I. Simonova [et al.] // Yakut Medical Journal. - 2013. - V. 44, № 4. - P. 19-22.
5. Софронова С.И. Артериальная гипертензия и метаболический синдром у коренных малочисленных народов Севера в Якутии / С.И. Софронова // Якутский медицинский журнал. - 2018. - Т. 61. - № 1. - С. 14-17.
6. Sofronova S.I. Arterial hypertension and metabolic syndrome in indigenous peoples of the North in Yakutia / S.I. Sofronova // Yakut Medical Journal. - 2018. - V. 61. - № 1. - P. 14-17.
7. Age standardization of rates: a new WHO standard / Ahmad O.B. [et al.] // EIP/GPE/EBD, World Health Organization. - 2001. - Vol. 31. <https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> (accessed 11 May 2019)
8. Borch-Johnsen K. The metabolic syndrome in a global perspective. The public health impact--secondary publication / K. Borch-Johnsen // Dan. Med. Bull. - 2007. - Vol. 54, № 2. - P. 157-159.
9. Elabbassi W.N. The epidemic of the metabolic syndrome / W.N. Elabbassi, H.A. Haddad // Saudi Med. J. Current Hypertension Reports. - 2005. - Vol. 26, № 3. - P. 373-375.
10. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006. 24 p. URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (accessed 11 May 2019)

Таблица 3

Варианты клинических проявлений метаболического синдрома в зависимости от возраста обследованных, %

Возраст	АО+ПУАД+ДЛП		АО+ПУАД+ГГН/СД+ДЛП		АО+ПУАД+ГГН/СД		АО+ГГН/СД+ДЛП		ДЛП (ГТГ, ХС ЛПВП ↓)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
20-29 лет n=3	2	66,6	0	0	0	0	0	0	1	33,3
30-39 лет n=13	12	92,3	0	0	0	0	1	7,7	0	0,0
40-49 лет n=30	17	56,6	5	16,6	3	10,0	5	16,7	0	0,0
50-59 лет n=54	29	53,7	9	16,7	11	20,4	3	5,6	2	3,7
60-69 лет n=27	17	63,0	6	22,2	3	11,1	1	3,7	0	0,0
70-79 лет n=15	12	80,0	1	6,7	1	6,7	0	0,0	1	6,7
Все n=142	89	62,7	21	14,8	18	12,7	10	7,0	4	2,8

Примечание. АО – абдоминальное ожирение; ПУАД – повышенный уровень артериального давления; ДЛП – дислипидемия; ГГН/СД – гипергликемия натошак и/или установленный диагноз СД.

М.А. Никитина, Н.Г. Жукова, Е.Ю. Брагина,
В.М. Алифирова, И.А. Жукова, Д.Е. Гомбоева,
Н.Г. Бразовская, О.П. Ижболдина, И.Ж. Жалсанова

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ НЕМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.20

УДК 616.858-02:616.89-008.4](571.16)

Проведено изучение распространенности немоторных симптомов, а также связи между различными моторными и немоторными симптомами и качеством жизни у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) в Томской области. В результате обследования у каждого пациента с БП в среднем было зарегистрировано восемь различных немоторных симптомов. Наиболее частыми среди них были: констипация, депрессия, нарушение сна, тревога, апатия и импульсивные поведенческие расстройства. Наблюдалась значительная связь качества жизни с выраженностью тревоги, депрессии, апатии, оценкой UPDRS III, стадией Хен и Яра длительностью заболевания и эквивалентной дозировкой леводопы.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, апатия, тревога, депрессия, импульсные поведенческие расстройства, сонливость, констипация.

The prevalence of non-motor symptoms (NMS) and the association between various motor and non-motor symptoms and quality of life in patients with Parkinson's disease (PD) in the Tomsk region were studied. Each PD patient had eight different individual NMS on average. The most common among them were constipation, depression, sleep disturbance anxiety, apathy, and impulsive behavioral disorders. There was a significant association between the quality of life and severity of anxiety, depression, apathy, UPDRS III assessment, Hoehn and Yahr scale stage, disease duration, and levodopa equivalent dosage.

Keywords: Parkinson's disease, apathy, anxiety, depression, impulsive behavioral disorders, drowsiness, constipation.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – это одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний, частота встречаемости которого достигает 1% среди лиц 60 лет и старше. Заболеваемость БП достигает 40 случаев на 100 000 населения в год. Согласно результатам различных эпидемиологических исследований, проведенных в США и ряде стран Европы, распространенность этого нейродегенеративного заболевания варьирует от 18 до 328 случаев на 100 000 населения, но в среднем составляет около 120 случаев на 100 000 населения [9]. В России распространенность БП соответствует общемировому уровню, и, по данным эпидемиологических исследований, проведенных в отдельных

субъектах страны, находится в пределах от 40 до 140 на 100 000 населения. Предполагают, что в различных странах численность больных БП к 2030 г. увеличится в 1,5 – 2 раза [5].

Немоторные симптомы БП являются распространенными, но могут оставаться нераспознанными в повседневной клинической практике из-за недостаточного целенаправленного выявления их врачами и отсутствия активных жалоб со стороны пациентов и их родственников [1]. Доминируя в клинической картине болезни и являясь основными факторами, влияющими на качество и продолжительность жизни пациентов с БП, такие немоторные проявления, как эмоционально-аффективные, поведенческие и психотические симптомы, ускоряют прогрессирование общей инвалидизации и являются причиной размещения пациентов в дома престарелых [13].

Впервые немоторные симптомы при БП систематически описаны в 2006 г. К. Ray Chaudhuri и соавторами [9], а в последнее время им уделяется особо пристальное внимание. Имеется широкий спектр не двигательных проявлений, включающий в себя вегетативные, нервно-психические, сенсорные расстройства, усталость, нарушения сна и бодрствования. Немоторные симптомы БП отмечаются практически у всех пациентов, независимо от возраста начала и стадии заболевания по Хен и Яру, являясь отягощающим фактором в общем бремени заболе-

вания, но становятся более выраженными с течением болезни [2]. Некоторые из немоторных симптомов (такие как тревога, усталость и вегетативные расстройства) имеются уже на ранней стадии болезни, до начала терапии [12]; другие, согласно литературным данным и собственным клиническим наблюдениям, – за несколько лет предшествуют моторным проявлениям БП (обонятельная дисфункция, нарушения движения глаз в фазу сна с быстрым движением глаз – REM-фаза сна, констипация, боль и депрессия) [1]. На развернутых стадиях заболевания практически у всех пациентов с моторными флуктуациями присутствуют не двигательные симптомы [10]. В ходе многочисленных исследований установлено, что на момент верификации диагноза БП показатель их распространенности составляет 21%, однако уже через 7 лет после манифестации заболевания – 88% [12].

Целью данной работы является анализ гетерогенности немоторных проявлений у пациентов с БП в Томской области.

Материалы и методы исследования. Исследование было выполнено на базе кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Мы обследовали 206 пациентов с БП, из которых 118 (57,3%) – женщины. Обследование всех пациентов проводили согласно составленной нами индивидуальной регистрационной карте, содержащей паспортные

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск: **НИКИТИНА Мария Анатольевна** – к.м.н., доцент, nikitina_ma@mail.ru, ORCID 0000-0002-2614-207X, **ЖУКОВА Наталья Григорьевна** – д.м.н., проф., znatali@yandex.ru, **АЛИФИРОВА Валентина Михайловна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, v_alifirova@mail.ru, **ЖУКОВА Ирина Александровна** – к.м.н., доцент, irina.a.zhukova1@gmail.com, **БРАЗОВСКАЯ Наталия Георгиевна** – к.м.н., доцент, brang@mail.ru, **ИЖБОЛДИНА Ольга Петровна** – врач невролог, olga.izhboldina@inbox.ru; НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ: **БРАГИНА Елена Юрьевна** – к.б.н., с.н.с., elena.bragina72@gmail.com, **ГОМБОЕВА Дэнсэма Евгеньевна** – аспирант, gombo-d@mail.ru; **ЖАЛСАНОВА Ирина Жаргаловна** – аспирант, irina.zhalsanova@medgenetics.ru.

данные, информацию о социальном статусе, перенесенных заболеваниях, неврологическом статусе и результатах нейропсихологического тестирования по шкалам и опросникам. Диагноз БП устанавливали в соответствии с диагностическими критериями Банка головного мозга общества БП Великобритании. При формулировке диагноза указывали клиническую форму БП, стадию заболевания по Хен и Яру, скорость прогрессирования, наличие поструральной неустойчивости и нарушений ходьбы, выраженность различных немоторных проявлений (депрессии, тревоги, апатии, когнитивных и вегетативных нарушений).

Средний возраст обследованных пациентов был равен $65,9 \pm 9,8$ года (66 (60;74) лет), варьируя от 40 до 85 лет. Преобладали люди со средним специальным – 81 (39,3%) чел. – и с высшим – 96 (46,6%) – образованием.

В исследовании приняли участие пациенты, соответствующие определенным критериям: мужчины и женщины от 50 до 86 лет; наличие клинического диагноза БП I-IV стадии по Хен и Яру; пациенты, подписавшие и датировавшие добровольное информированное согласие пациента для участия в исследовании.

Степень выраженности двигательных проявлений БП, таких как тремор покоя, гипокинезия, ригидность и поструральная неустойчивость, определяли по III разделу Унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений БП (UPDRS) [11].

Валидизированные нейропсихологические тесты, предусмотренные в исследовании, были направлены на выявление таких немоторных проявлений БП, как импульсивные поведенческие расстройства, когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения, психотические проявления, а также нарушения сна. Импульсивно-компульсивные расстройства оценивали с помощью анкеты для оценки импульсивно-компульсивных прояв-

лений при БП с оценочной шкалой (QUIP-RS). Тревножно-депрессивные расстройства выявляли с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (HADS), шкалы оценки депрессии Бека (BDI-II), шкалы апатии (Apathy Scale) и колумбийской шкалы оценки тяжести суицида (C-SSRS). Когнитивный статус анализировали с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). Нарушения сна исследовали, используя шкалу сонливости Эпворта (ESS) и опросник атак сна (SAQ). Для изучения качества жизни был использован специализированный самоопросник для оценки качества жизни пациентов с БП, PDQ – 39.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 11.5 for Windows.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты нашего исследования позволили выявить, что среди обследованных нами 206 пациентов с БП 27% (56 чел.) имели субклиническую тревогу по HADS и 25% (51 пациент) – клинически выраженную тревогу (табл. 1).

В группе обследуемых без тревоги средний возраст составил 66 (61; 73) лет, с субклинической тревогой – 64 (60; 74) и клинически выраженной – 64 (57; 75) ($\chi^2=0,162$, $p=0,922$).

В результате нашего исследования было выявлено, что у пациентов с клинически выраженной тревогой самая большая продолжительность БП, составляющая 8 (4; 10) лет, с субклинической тревогой – самая короткая – 4 (3; 9) и без тревоги – 6 (3; 10) лет. Полученные нами данные соответствуют описанной в литературе «паркинсонической личности», для которой характерна предшествующая моторным проявлениям БП тревога. Что касается развернутых стадий БП, необходимо отметить вариативность выраженности тревоги в зависимости от фазы действия препаратов леводопы, уси-

ливающейся при относительной передозировке дофаминергических препаратов [11, 16].

Анализ двигательных нарушений при БП показал, что у лиц с тревогой более выражены моторные проявления БП: в группе пациентов без тревоги, с субклинически выраженной и выраженной тревогой средний балл по III разделу UPDRS составил 32 (25; 43), 33 (27; 46) и 35 (28; 44) баллов соответственно. Этот факт можно объяснить, с одной стороны, прогрессирующим нейродегенеративным процессом, с другой – не всегда корректным приемом схемы противопаркинсонических препаратов пациентами с эмоционально-аффективными расстройствами. При анализе клинической формы дебюта БП нами было установлено, что тревога преобладает у пациентов с акинетико-ригидной формой.

Была обнаружена статистически значимая положительная средняя силы корреляционная взаимосвязь тревоги с депрессией, как согласно опроснику HADS, $r=0,446$; $p<0,0001$, так и согласно опроснику BDI-II, $r=0,436$; $p<0,0001$. Также обнаружены статистически значимые различия в степени выраженности апатии у лиц с клинически выраженной тревогой 14 (7; 19), субклинической тревогой – 12 (7; 15) и без тревоги – 8 (5; 14), $p=0,001$ (табл. 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что тревога при БП более часто не является самостоятельным нейропсихическим расстройством, а входит в структуру депрессии. То есть у лиц с БП и тревогой обычно присутствуют другие эмоционально-аффективные нарушения.

Среди наших 206 обследованных пациентов с клинически достоверным диагнозом БП было зарегистрировано 4 пациента с тревогой, имеющих в анамнезе суицидальные намерения, согласно интервью с врачом-исследователем по шкале C-SSRS ($p<0,001$). При этом ни у кого из них не было активных суицидальных попыток. Результаты проведенного нами исследования подтверждают литературные данные, что «суицидальные мысли – это редкость для пациентов с БП» [7].

Анализ распространенности лекарственных-индуцированных дискинезий у пациентов с тревогой показал статистически значимо большую их распространенность (39,2%) по сравнению с пациентами без тревоги (17,2%), $z=2,77$; $p=0,006$.

Было выявлено значимое влияние тревоги на качество жизни пациентов с БП. Общий индекс статуса здоро-

Характеристика пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от наличия и степени выраженности тревоги согласно шкале HADS

Таблица 1

Показатель, абс. (%)	Выраженность тревоги по шкале HADS, баллы		
	норма (0-7)	субклиническая (8-10)	клиническая ≥ 11
n=206 (100 %)	99 48,06	56 27,18	51 24,76

Таблица 2

Выраженность апатии и характеристика качества жизни у лиц с болезнью Паркинсона в зависимости от степени выраженности тревоги, баллы; Me (Q1; Q3)

	Норма n=99	Субклиниче- ская тревога n=56	Клиническая тревога n=51	Критерий Краскела-Уоллиса		Критерий Ман- на-Уитни
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	χ^2	p	
Апатия, баллы	8 (5;14)	12 (7;15)	14 (7;19)	13,193	0,001*	$p_{1-2}=0,093$ $p_{1-3}=0,002^*$ $p_{2-3}=0,170$
PDQ-39, баллы	28 (20;44)	37 (26;46)	48 (39;57)	32,704	<0,001*	$p_{1-2}=0,090$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$

Примечание. В табл. 2 и 3* – статистически значимые различия при $p<0,005$.

Количественные признаки представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me (Q1; Q3).

вья по самоопроснику качества жизни PDQ-39 у пациентов без тревоги был значительно ниже, по сравнению с пациентами с субклинической и клинически выраженной тревогой – соответственно 28 (20; 44), 37 (26; 46) и 48 (39; 57) баллов, $p<0,001$. Чем больше суммарный общий индекс статуса здоровья, тем хуже качество жизни обследуемого (табл. 2).

Среди обследованных нами пациентов с БП и диагностированной тревогой статистически значительно чаще встречаются импульсивные поведенческие расстройства, такие как игромания ($p=0,004$), хоббизм ($p=0,042$) и компульсивный, навязчивый прием дофаминергических препаратов в рамках дофаминового дисрегуляционного синдрома ($p=0,010$), что согласуется с литературными данными, указывающими на общность определенных нейробиологических механизмов импульсивно-компульсивных и обсессивно-компульсивных нарушений. При обоих упомянутых выше нарушениях диагностическим критерием является «чрезмерное поведение», приводящее к «значительному ухудшению» в основных сферах жизни [13].

Анализ частоты импульсивных поведенческих расстройств показал, что они встречаются в 27 % случаев (у 56 пациентов), большинство из которых преобладают среди мужчин: гэмблинг зарегистрирован у 7 % лиц, среди женщин – у 3 % ($p<0,05$), гиперсексуальность – у 7 %, среди женщин не выявлена ($p<0,05$), пандинг – у 20%, среди женщин – у 8 % ($p<0,05$), хоббизм – у 20 %, среди женщин – у 5 % ($p<0,05$), дофаминовый дисрегуляционный син-

дром – у 20 %, среди женщин – у 13,5 % ($p<0,05$). Однако у женщин преобладали такие нарушения, как шопингомания – у 8% и компульсивное переедание – у 11 %, среди мужчин таких импульсивных поведенческих расстройств зарегистрировано не было ($p<0,05$).

По литературным данным, распространенность депрессии в популяции составляет 3-10% [10]. На ранних стадиях БП депрессия имеется у 27,6% пациентов [15], на поздних – у 40-50% больных [6, 8]. Последняя характеристика для всех стадий течения БП. Вместе с тем установлено, что в 30% случаев диагноз депрессия предшествует первым двигательным симптомам БП. Эмоционально-аффективные нарушения могут проявляться в ряде случаев за 20 лет до манифестации двигательных, но в среднем этот период составляет 3-6 лет [10]. Согласно результатам исследования, проведенного в клинике Майо, у лиц с депрессивными расстройствами риск развития БП выше в 1,9 раза, с тревожными – в 2,2, а с наличием обеих – в 2,4 [9, 12].

Депрессия может проявляться дистимией (частота которой составляет около 13% среди лиц с БП), большим (17%) и малым (22%) депрессивными расстройствами. Около 35% больных БП имеют клинически выраженные депрессивные симптомы [12, 16], однако доля пациентов с тяжелой депрессией составляет, по различным литературным данным, 3-8%, достигая психотического уровня, при этом и она не характеризуется суицидальными попытками. Зачастую у пациентов с моторными флуктуациями имеется чередование депрессии и маниакально-

го состояния, так называемая «преходящая депрессия периода «выключения»» (депрессия «off-периода») [15].

Одной из главных проблем, затрудняющих диагностику депрессии при БП, является схожесть с депрессивным синдромом, им присущи общие черты: гипомимия, гипофония, снижение психомоторной активности, нарушение внимания, повышенная утомляемость, расстройство аппетита и либидо, нарушение сна [3, 5, 13].

Есть точка зрения, что депрессия у пациентов с БП не зависит от возраста, длительности и степени тяжести заболевания [10]. Однако ряд исследователей, напротив, утверждают, что наибольшая распространенность этого эмоционально-аффективного нарушения встречается у больных с начальной стадией БП (I стадия по Хен и Яру). Такую зависимость можно объяснить значимостью психологических факторов в развитии депрессивных расстройств на ранних этапах БП, связанных с началом заболевания и установлением диагноза. Затем она несколько снижается на II стадии (в связи с внутренней адаптацией пациента к хроническому заболеванию и началом приема противопаркинсонической дофаминергической терапии, обладающей антидепрессивным эффектом) [2, 4]. Для III-IV стадии БП характерна вновь высокая распространенность депрессии вследствие непрерывно прогрессирующего нейродегенеративного процесса. Среди пациентов с V стадией БП доля лиц с выраженной депрессией снижается. Другие исследователи утверждают, что частота депрессии выше у женщин, при акинетико-ригидной форме БП, в более молодом возрасте, при быстром темпе прогрессирования заболевания и отягощенном семейном анамнезе по нейродегенеративной патологии [9].

Среди обследованных нами пациентов с БП по шкале BDI-II 37% больных имеют выраженную и умеренно выраженную депрессию.

Результаты нашего исследования доказывают, что распространенность депрессии при БП больше на начальной стадии заболевания (достигает 54%); уменьшается на II стадии заболевания до 45% и вновь увеличивается у пациентов с III и IV стадией БП до 58%.

С помощью корреляционного анализа полученных данных была выявлена средней силы положительная взаимосвязь депрессии с низким качеством жизни у пациентов с БП

($r=0,471$; $p<0,001$) по пунктам опросника PDQ-39 «когнитивные функции» ($r=0,451$; $p<0,001$) и «эмоциональное благополучие» ($r=0,450$; $p<0,001$).

Особое место в нашей работе было отведено анализу выраженности моторных нарушений и лекарственно-индуцированных двигательных расстройств у пациентов с БП в зависимости от выраженности эмоционально-аффективных нарушений. Среди лиц без депрессии доля пациентов с лекарственно-индуцированными двигательными расстройствами составила 9%, в то время как у пациентов с депрессией этот показатель достигает 31,7% ($z=2,39$; $p=0,019$).

При анализе частоты встречаемости двигательных расстройств у пациентов с БП в зависимости от выраженности депрессии было обнаружено, что у лиц с тяжелой депрессией они более выражены ($p=0,007$). Можно предположить, что данный факт объясняется не всегда корректным приемом противопаркинсонических дофаминергических препаратов лицами с эмоционально-аффективными расстройствами. Так, у больных без депрессии суммарный средний балл по UPDRS составил 31 (24; 37), с легкой депрессией – 32 (27; 43), умеренной – 35 (27; 47) и выраженной – 39 (33; 47) (табл. 3).

При оценке сонливости обнаружено, что в группе пациентов с депрессией средний балл по шкале сонливости Эпворта был статистически значимо выше – 9 (5; 11) баллов, по сравнению с лицами, не имеющими хронически сниженного настроения – 6 (3; 8), с $z=8,424$; $p=0,038$.

В последние годы принят новый подход к определению апатии как к «утрате инициативности» [12], т. е. отсутствию стремления к какой-либо деятельности, безучастности, безразличном отношении к происходящему вокруг. Особое внимание следует уделять дифференциальной диагностике депрессии и апатии при БП, так как они имеют такие общие симптомы, как гипомимия, усталость, социальная изоляция, уменьшение удовольствия от ранее любимых занятий и снижение интереса к ним. Зачастую эти два эмоционально-аффективных состояния сочетаются при БП. Однако для апатии как самостоятельного синдрома не характерны тревожный и тоскливый аффекты [16]. Согласно исследователям, частота апатии при БП варьирует от 7 до 70% [15].

Согласно нашему исследованию, 35% (71 пациент) с БП имеет апатию

по шкале оценки апатии (Apathy Scale). Также установлено, что на возникновение апатии не влияют возраст пациентов с БП и возраст дебюта нейродегенеративного заболевания. Пациенты с апатией имеют более продолжительный срок болезни ($U=3791,5$; $p=0,020$), как следствие, более развернутую стадию БП по Хен и Яру (III и IV) и, соответственно, более выраженные моторные расстройства ($U=3548,5$; $p=0,003$).

В группе пациентов с апатией статистически значительно больше лиц с дневной сонливостью ($z=0,93$; $p=0,352$), тревогой ($z=2,63$; $p=0,009$), депрессией ($z=2,13$; $p=0,034$) и импульсивными поведенческими расстройствами ($z=2,70$; $p=0,008$), лекарственно-индуцированными дискинезиями ($z=2,77$; $p=0,006$) и когнитивными нарушениями в сфере зрительно-конструктивных навыков ($z=2,3542,000$; $p=0,002$).

Анализ приема противопаркинсонической дофаминергической терапии показал, что у больных БП с апатией суточная доза препаратов леводопы в перерасчете на эквивалентную дозу леводопы, LED (L-Dopa), выше – 300 (156; 375) мг по сравнению с лицами без апатии – 150 (0; 350) мг, $p<0,001$.

Оценка качества жизни по специализированному опроснику качества жизни для пациентов с БП PDQ-39 выявила, что общий индекс здоровья у пациентов без апатии был статистически значимо ниже – 33,3 (21,8; 47,4), по сравнению с пациентами с апатией – 43,6 (32,7; 55,8) ($\chi^2=3346,5$; $p<0,001$).

Существенное влияние на качество жизни оказывают нарушения сна, отмеченные в 66 % случаев БП (у 136 пациентов). Сопоставимые результаты получены в исследовании, проведенном в Гонолулу (The Honolulu-Asia

Aging Study, HAAS), риск развития БП у людей, имеющих избыточную дневную сонливость, был значительно выше, по сравнению с лицами, не страдающими ей (в 3,3 раза). Напротив, присутствие других, связанных со сном нарушений: бессонницы, приступов дневной дремоты, утренней шаткости (опьянения), частых ночных пробуждений, не являются значимыми при учете риска развития БП. Необходимо отметить, что нарушения сна в REM-фазу задолго предшествует появлению других симптомов болезни [9].

Констипация (запоры) является, пожалуй, самым распространенным симптомом при БП вследствие образования α -синуклеина в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва (nucleus dorsalis nervi vagi), предпозвоночных ганглиях и кишечных подслизистых сплетениях [9]. Недавно установлено, что патология α -синуклеина может быть обнаружена при биопсии подслизистой толстой кишки пациентов с БП [9]. Исследования показали, что запоры обычно предшествуют развитию БП более чем за 10-18 лет [1, 2]. Согласно полученным результатам нашего исследования, было установлено, что у 87% пациентов с БП имеются эти гастроэнтерологические нарушения (за констипацию было принято снижение частоты дефекации до одного или менее раз в неделю). Это одна из самых актуальных проблем для пациентов с БП и лечащих их врачей, так как проблемы с эвакуаторной функцией кишечника приводят к снижению биодоступности дофаминергической противопаркинсонической терапии, и, как следствие, ухудшению двигательной активности лиц с БП. Кроме того, интерес к изучению гастроэнтерологических нарушений у пациентов с БП остается высоким вследствие того, что

Таблица 3

Характеристика выраженности двигательных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона (по сумме III части UPDRS) в зависимости от степени выраженности депрессии, баллы; Me (Q1; Q3)

	Норма n=67	Легкая депрессия n=62	Умеренная депрессия n=56	Выраженная депрессия n=21	Критерий Краскела-Уоллиса		Критерий Манна-Уитни
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	χ^2	p	
Двигательные нарушения UPDRS, баллы	31 (24;37)	32 (27;43)	35 (27;47)	39 (33; 47)	12,0	0,007*	$p_{1-2}=0,139$ $p_{1-3}=0,264$ $p_{1-4}=0,003^*$ $p_{2-3}=0,614$ $p_{2-4}=0,185$ $p_{3-4}=0,103$

констипация, наряду с депрессией и обонятельными нарушениями представляет собой немоторную стадию БП, на которой уже начался системный дегенеративный процесс, предшествующий дебюту двигательных нарушений [1, 14]. Так, согласно данным анамнеза наших пациентов, такие гастроэнтерологические симптомы, как запоры, тошнота и метеоризм, присутствовали за 5-12 лет до клинического диагноза БП.

Заключение. Вопросы феноменологической самостоятельности немоторных нарушений у больных БП, их патофизиологической общности с моторными проявлениями заболевания вследствие многофакторности БП и недостаточной разработанности подходов к терапии являются на сегодняшний день очень актуальными. Своевременное и адекватное выявление факторов риска прогрессирования немоторных проявлений БП позволит проводить корректную терапию пациентам с высоким риском их развития. Так, в течение последних лет существенно изменилось понимание сути БП, как патоморфологического, патофизиологического и развивающегося клинического процесса, охватывающего не только двигательную сферу, но и вызывающего нарушения вегетативной регуляции, очевидные изменения в психоэмоциональном состоянии больных, их поведении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено при поддержке Совета по грантам Президента РФ (грант № МК-813.2019.7, «Клинико-эпидемиологические особенности нейродегенеративных заболеваний Томской области»).

Авторы подтверждают, что статья или ее части ранее не были опубликованы.

Литература

1. Анализ методов оценки обоняния у пациентов с болезнью Паркинсона / И.А. Жукова, Н.Г. Жукова, О.П. Изболдина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Вып. 2: Неврология и психиатрия пожилого возраста. – 2015. – №115. – С. 47-52; doi: 10.17116/jnevro20151156244-49, URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/5db6/1b11a8982de5b01973e13a44b647db124040.pdf>
2. Methods for evaluating of olfactory function in patients with Parkinson's disease / I.A. Zhukova, N.G. Zhukova, O.P. Izboldina [et al.] // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2015. – №115 (2). – P. 47-52; doi: 10.17116/jnevro20151156244-49
3. Взаимосвязь эмоционально-аффективных нарушений и микробиоты у пациентов с болезнью Паркинсона / В.М. Алифиров, Н.Г. Жукова, И.А. Жукова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – №71(6). URL <https://doi.org/10.15690/vramn734>; doi: 10.15690/vramn734
4. Correlation between emotional-affective disorders and gut microbiota composition in patients with Parkinson's disease / V.M. Alifirova, N.G. Zhukova, I.A. Zhukova [et al.] // Annals of the Russian academy of medical sciences. – 2016. – №71(6). (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn734>; doi: 10.15690/vramn734
5. Дифференциальная диагностика мульти-системной атрофии и эссенциального тремора с болезнью Паркинсона / А.А. Таппахов, Т.Я. Николаева, А.Д. Алексеева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2016. – № 2 (54). – P. 90-93. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26196099>
6. Differential diagnosis of Multiple system atrophy and essential tremor with Parkinson's disease (clinical cases) / A.A. Tappakhov, T.Ya. Nikolaeva, A.D. Alexeeva [et al.] // Yakut medical journal. – 2016. – № 2 (54). – P. 90-93; <https://elibrary.ru/item.asp?id=26196099>
7. Клиническая характеристика аффективных расстройств и эффективность антидепрессивной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца / Е.В. Лебедева, Е.Д. Счастный, Г.Г. Симуткин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – №17(4) – С. 85-93. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-85-93>
8. Clinical description of affective disorders and efficiency of antidepressant therapy / E.V. Lebedeva, E.D. Schastnyy, G.G. Simutkin [et al.] // Bulletin of Siberian Medicine. – 2018 – №17(4) – С. 85-93. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-85-93; <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-85-93>
9. Левин О.С. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению / О.С. Левин, Д.В. Артемьев, Е.В. Бриль, Т.К. Кулуа // Практическая медицина. – 2017. – №1 (102). С. 45-51; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezni-parkinsona-sovremennye-podhody-k-dagnostike-i-lecheniyu>
10. Levin O.S. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment / O.S. Levin, D.V. Artemyev, E.V. Bril, T.K. Kulua // PM. – 2017. Vol. 1, №1 (102), 2017, P.45-51. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezni-parkinsona-sovremennye-podhody-k-dagnostike-i-lecheniyu>
11. Эпидемиология болезни Паркинсона в Республике Саха (Якутия) / Т.Е. Попова, А.А. Таппахов, Т.Я. Николаева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. – №3 (59). – С. 98-101. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29899690>
12. Epidemiology of Parkinson's disease in the RS(Ya) / T.E. Popova, A.A. Tappakhov, T. Ya. Nikolaeva, [et al.] // Yakut medical journal. – 2017. – №3 (59). – С. 98-101. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29899690>
13. Fenelon G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease / G. Fenelon, G. Alves // Journal of the Neurological Sciences. – 2010. – P.12-17; doi: 10.1016/j.jns.2009.08.014 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19740486>
14. Hauser R. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease / R. Hauser and P. Auinger // Mov. Disord. – 2011. – 26(5). – pp.813-818; doi: 10.1002/mds.23638; <https://doi.org/10.1002/mds.23638>
15. Lang A. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials / A.A. Lang // Mov. Disord. 2011; 26(5). – P. 775-783; doi: 10.1002/mds.23609, <https://doi.org/10.1002/mds.23609>
16. Martinez-Martin P. Parkinson disease: depression and anxiety in Parkinson disease / P. Martinez-Martin, J. Damián // Nature Reviews Neurology. – 2010. – 6(5). – P. 243-245; doi: 10.1038/nrneuro.2010.49
17. Merello M. Correlation between the movement disorders society unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS) and the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) during L-dopa acute challenge / M. Merello, E. Gerschovich, D. Ballesteros, D. Cerquetti // Parkinsonism & Related Disorders. – 2011. – 17(9). – pp.705-707. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.002
18. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects / A. Bonnet, M. Jutras, V. Czernecki [et al.] // Parkinson's Disease. – 2012. – pp.1-15; doi: 10.1155/2012/198316, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/198316>
19. Parkinson disease: neuropsychiatric and cognitive profiling of patients with early, untreated Parkinson disease. // Nature Reviews Neurology. – 2015. 11(4). – P.186-186; doi:10.1038/nrneuro.2015.47, <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2015.47>
20. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease: A multicenter study / A. Haehner, S. Boesveldt, H. Berendse [et al.] // Parkinsonism & Related Disorders. – 2009. – 15(7). – P.490-494; doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.12.005, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.12.005>
21. Schapira A. The measurement and importance of non-motor symptoms in Parkinson disease / A. Schapira // Eur J Neurol. – 2014. – 22(1). – P. 2-3. doi: 10.1111/ene.12523, <https://doi.org/10.1111/ene.12523>
22. Tan L.C.S. Mood disorders in Parkinson's disease / L.C.S. Tan // Parkinsonism Relat Disord. –2012. – 18. – 1: S74-S76; doi:10.1016/S1353-8020(11)70024-4, <https://doi.org/10.1002/9780470669600.ch76>

В.В. Епанов, А.П. Борисова, А.А. Епанова, Г.А. Пальшин

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ г. ЯКУТСКА

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.21

УДК 616.71-003.93

Проведено исследование возрастной динамики и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у взрослого населения г. Якутска. Выявлены максимальные возрастные значения МПКТ, как у женщин (40-49 лет), так и у мужчин (60-69 лет). Первые 10 лет после наступления менопаузы у женщин МПКТ снижается на 18%. Выявлена взаимосвязь индекса массы тела и МПКТ в зависимости от гендерной и этнической принадлежности.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, остеопороз, индекс массы тела.

There has been conducted a study of the age dynamics and characteristics of the bone mineral density (BMD) in the adult population of Yakutsk city. There have been revealed the BMD maximum age rates in both women (aged between 40 and 49 years old) and men (aged between 60 and 69 years old). The first 10 years after menopause onset in women, BMD decreases by 18%. The correlation of body mass index and BMD depending on gender and ethnicity was revealed.

Keywords: bone mineral density, osteoporosis, body mass index, menopause.

Введение. Самым крупным городом Центральной Якутии является г. Якутск. Климатогеографические особенности расположения Якутии сопровождаются низким уровнем инсоляции и длительным зимним периодом в году [3,4]. Низкий уровень инсоляции приводит к дефициту синтеза витамина Д, что в свою очередь является одним из пусковых механизмов в развитии остеопороза [7]. Остеопороз – одно из наиболее распространенных заболеваний, которому отводятся ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения во всем мире [1,6]. Согласно данным Международного фонда остеопороза, более 200 млн. чел. в мире страдают от остеопороза. В России число больных остеопорозом составляет порядка 14 млн. чел. Тенденция к увеличению продолжительности жизни населения приводит к увеличению заболеваемости остеопорозом у женщин в постменопаузе и у мужчин старшей возрастной группы [12, 17]. Женщины имеют более высокий риск развития остеопороза. Это связано с особенностями гормонального статуса, в период наступления менопаузы ускоряется процесс резорбции кости, снижается объем костной массы и повышается риск переломов [11]. Тяжесть остеопороза обусловлена наличием низкоэнергетических переломов, одним из которых

является перелом проксимального отдела бедренной кости, в том числе шейки бедра. Эпидемиологические исследования, проведенные в ряде городов России, выявили существенные различия распространенности переломов проксимального отдела бедренной кости (ППОБК) в популяции старше 50 лет. В среднем частота ППОБК у жителей в РФ составляет у мужчин 174,7, у женщин 267,5 на 100 тыс. населения [18].

По данным проведенного многоцентрового эпидемиологического исследования, частота переломов проксимального отдела бедренной кости в г. Якутске составила 216,64 на 100 тыс. населения [8].

Учитывая климатогеографические особенности Якутии (низкая инсоляция, тип питания, длительный зимний период, удаленность населенных пунктов, их труднодоступность), необходимость изучения проблем остеопороза и его осложнений является, несомненно, актуальной.

Цель исследования - определить возрастную динамику минерализации костной ткани в поясничном отделе позвоночника у взрослого населения г. Якутска и выявить взаимосвязь основных факторов риска остеопороза и минеральной плотности костной ткани.

Материалы и методы исследования. За 2016-2017 гг. на базе Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова в г. Якутске рентгеновская костная денситометрия была выполнена 868 пациентам. С помощью случайной выборки в анализ были включены данные 776 чел. в возрасте 20 лет и старше, из них 22,7% мужчин, 79,3% женщин. Средний возраст составил 59,0±1,0 года. В большинстве случаев это были якуты (76%) и русские (20%),

другие национальности составили 4%. Обследуемым проводилось измерение роста и массы тела, определялся индекс массы тела (ИМТ), по ВОЗ (2004 г.) 18,50-24,99 – это нормальное значение, 25,00-29,99 – избыточный вес, ≥30,00 – ожирение, 30,00-34,99 – 1-й ожирение степени, 35,00-39,99 – 2-я, ≥40,00 – 3-я степень [15]. Уточнялся гормональный статус женщин, наличие менопаузы (отсутствие менструального цикла спустя 12 мес.), выделяли раннюю менопаузу – до 40-45 лет, своевременную – 46-54 года [10]. При сборе анамнеза выявляли наличие низкоэнергетических переломов (падение с высоты собственного роста) как фактор риска остеопороза [11]. Обследование проводилось на рентгеновском аксиальном денситометре GE Lunar iDXA (США) с изучением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника – L1-L4 (г/см²) [13].

Проверка нормальности распределения количественных переменных проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, с поправкой Лилио-Фордса. Описательные статистики представлены в виде медианы (Me) и интервального распределения (Q₁; Q₃). При сравнении независимых групп использовали критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки силы направления связи между переменными использовали ранговый анализ по Спирмену. Уровень статистической значимости различий сравнивали при p=0,05.

Результаты и обсуждение. Всего было обследовано 776 чел., из них 176 (22,7%) мужчин, 601 (79,3%) женщина, средний возраст составил 59,0±1,0 года (табл.1).

Максимальная частота обследован-

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЕПАНОВ Виктор Владимирович** – к.м.н., доцент, зав. УНЛ остеопороза Клиники МИ, orthos.med@rambler.ru, **БОРИСОВА Аграфена Павловна** – магистрант, **ЕПАНОВА Анастасия Александровна** – к.м.н., доцент, **ПАЛЬШИН Геннадий Анатольевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

ных пациентов относится к возрастной группе 50-79 лет и составляет 82%.

Снижение минеральной плотности

ДИ от 1,07 до 1,13) (рис. 2). Большая часть переломов (до 83%) наблюдается у женщин.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту, n (%)

Возраст, лет	Всего	Мужчины	Женщины
20-29	17 (2,19)	4 (0,5)	13 (1,7)
30-39	25 (3,23)	9 (1,2)	11 (1,6)
40-49	77 (9,92)	22 (2,8)	55 (7,1)
50-59	222 (28,62)	56 (7,3)	166 (21,4)
60-69	319 (41,11)	64 (8,3)	255 (32,9)
70-79	100 (12,87)	18 (2,3)	82 (10,6)
80-87	16 (2,06)	4 (0,5)	14 (1,8)

костной ткани чаще выявляется у женщин после наступления менопаузы и в возрастной группе старше 70 лет, независимо от гендерной принадлежности [9,10].

Одним из факторов риска остеопороза у женщин является ранняя менопауза [20]. Этот фактор был у 10 % обследованных женщин.

Формирование пиковой костной массы и в целом процессы ремоделирования костной ткани у мужчин и женщин отличаются [2].

У женщин после наступления менопаузы (40-49) в течение первых 10 лет (50-59) МПКТ снижается на 18% (0,113 г/см²). У мужчин в возрастной группе 60-69 лет МПКТ достигает максимальных значений, а затем в ближайшие 10 лет снижение достигает 4% (рис. 1).

Высокий индекс массы тела, по результатам ранее проведенных исследований [5], имеет связь с минеральной плотностью костной ткани.

В нашем исследовании между МПКТ и ИМТ у мужчин выявлена прямая тесная связь ($p = 0,714$), а у женщин – обратная ($p = -0,277$) (табл. 2). Проведенные ранее исследования взаимосвязи МПКТ и ИМТ противоречивы [16,19].

Частота переломов зависит от возраста, в возрастной группе от 50 лет и старше переломы (низкоэнергетические) встречаются чаще [2], чем в более молодых возрастных группах (95%

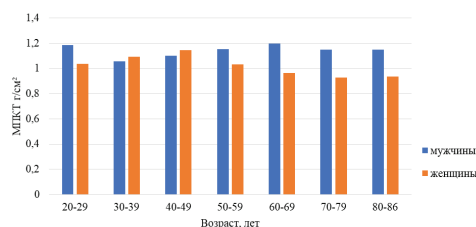


Рис.1. Минеральная плотность костной ткани у мужчин и женщин разных возрастных групп, г/см²

При сравнении количества переломов у обследуемых с учётом национальности выявлено, что у якутов они встречались в 4 раза чаще, чем у русских (рис. 3). У русских МПКТ была выше, чем у якутов, на 13%.

В целом соотношение переломов в целом у мужчин и женщин не зависело от национальности и составило 1:3 соответственно.

Заключение. Таким образом, исследование показало, что минерализация костной ткани у женщин достигает пиковых значений в возрасте 40-49 лет, а у мужчин – в возрасте 60-69 лет. Первые 10 лет после на-

ступления менопаузы у женщин МПКТ снижается на 18%. Индекс массы тела у женщин имеет обратную связь с минеральной плотностью костной ткани

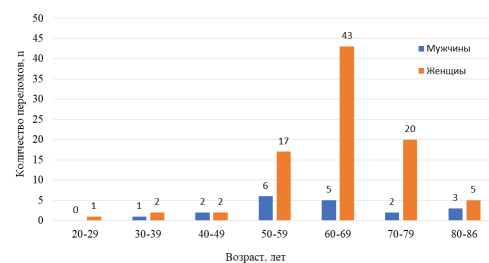


Рис.2. Показатель низкоэнергетических переломов по возрасту и полу, %

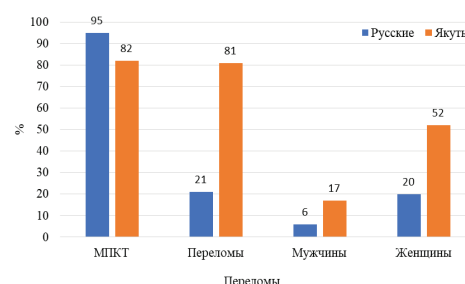


Рис.3. Сравнение МПКТ и низкоэнергетических переломов по полу и национальности, %

($p = 0,277$), а у мужчин – прямую тесную связь ($p = 0,714$).

У якутов минерализация костной ткани на 13% ниже, чем у русских, соответственно, количество низкоэнергетических переломов у них встречалось в 4 раза чаще. Соотношение переломов у мужчин и женщин не зависело от национальности.

Исследования проведены в рамках выполнения темы государственного задания №19.9242.2017/ИТР

Литература

1. Гависова А.А. Остеопороз: современный взгляд на проблему / А.А. Гависова, М.А. Твердикова, О.В. Якушевская // РМЖ. Мать и дитя. – 2012. – №21. – 1110 с.
2. Gavisova A.A. Osteoporosis: a modern insight on the issue / A.A. Gavisova, M.A. Tverdikova, O.V. Yakushevskaya // Breast cancer. Mother and child. - №21. – 2012. – 1110 p.
3. Горбунов Н.С. Анатомические особенности женщин пожилого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости: обзор литературы / Н.С. Горбунов, К.В. Тутынин, О.В. Тутынина, М.А. Дятлова // В мире научных открытий. – 2015. – С.7.

Gorbunov N.S. Anatomical features of elderly women with fractures of the prox-

Таблица 2

Показатели минеральной плотности костной ткани и индекса массы тела у мужчин и женщин различных возрастных групп

Возраст, лет	МПКТ, г/см ²	ИМТ, кг/м ²
Мужчины		
20-29	1,1 (0,9; 1,2)	25,32
30-39	1,0 (0,9; 1,6)	25,39
40-49	1,1 (1,0; 1,2)	25,93
50-59	1,1 (1,1; 1,2)	28,31
60-69	1,2 (1,1; 1,3)	29,18
70-79	1,1 (1,0; 1,3)	26,91
80-87	1,1 (0,9; 1,2)	27,7
p	<0,001	<0,001
Женщины		
20-29	1,0 (0,9; 1,2)	19,72
30-39	1,1 (1,0; 1,2)	24,78
40-49	1,1 (1,1; 1,2)	26,94
50-59	1,0 (0,9; 1,1)	29,33
60-69	0,9 (0,9; 1,0)	29,65
70-79	0,8 (0,8; 0,9)	28,67
80-86	0,8 (0,7; 1,1)	26,16
p	>0,001	>0,001

Примечание. Данные представлены в формате Me (Q₁; Q₃).

imal femur (Literature review) / N.S. Gorbunov, K.V. Tutynin, O.V. Tutynina, M.A. Dyatlova // In the world of scientific discoveries. – 2015. – p.7.

3. Егоров Е.Г. Географическое положение Республики Саха (Якутия) и его уникальность / Е.Г. Егоров, Г.А. Пономарева, Е.Н. Федорова // Региональная экономика. – 2009. – 14(107). С.16-19с.

Egorov E.G. The geographical position of the Republic Sakha (Yakutia) and its uniqueness / E.G. Egorov, G.A. Ponomareva, E.N. Fedorova // Regional economics. – 2009. – №14(107). –pp. 16-19.

4. Иванов В.Н. Историко-культурный атлас Якутии / В.Н. Иванов. – М.: Из-во Феория, 2007. – 112с.

Ivanov V.N. Historical and cultural atlas of Yakutia / V.N. Ivanov // Publishing House Feoria, 2007. – 112 p.

5. Климонтов В.В. Взаимосвязь композитного состава тела с минеральной плотностью костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2-го типа в постменопаузе / В.В. Климонтов, О.Н. Фазуллина // Сахарный диабет. – 2015. – №1. – С.65-69.

Klimontov V.V. Correlation of composite body composition with bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus / V.V. Klimontov, O.N. Fazullina // Diabetes. – 2015. – №1. – p. 65-69.

6. Лесняк О.М. Остеопороз: руководство для врачей / О.М. Лесняк. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2016. – 464 с.

Lesnyak O.M. Osteoporosis: the guidelines for doctors / O.M. Lesnyak. – M.: GOETAR-Media, 2016. – 464 p.

7. Лесняк О.М. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина Д и кальция у пациентов с остеопорозом / О.М. Лесняк // Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С.94.

Lesnyak O.M. Prevention, diagnostics, and treatment of vitamin D and calcium deficiency in patients with osteoporosis / O.M. Lesnyak // Recommendations on osteoporosis by the Russian association. – M.: GOETAR-Media, 2016. – P. 94.

8. Лесняк О.М. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости в странах региона по результатам многоцентрового эпидемиологического исследования ЭВА / О.М. Лесняк, А.К. Лебедев, Р. Галстян // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – №2. С.16.

Lesnyak O.M. Epidemiology of proximal fe-

mur fractures in countries of the region according to the results of a multicenter epidemiological study in Eurasia / O.M. Lesnyak, A.K. Lebedev, R. Galstyan // Osteoporosis and osteopathy. – 2016. – №2. – p. 16.

9. Лесняк О.М. Диагностика, лечение и профилактика остеопороза в общей врачебной практике: клинич. рекоменд. / О.М. Лесняк, Н. В. Торопцова. – 2014. – С.4-17.

Lesnyak O.M. Diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis in the general medical practice: clinical recommendations / O.M. Lesnyak, N.V. Toroptsova. – 2014. – pp. 4-17.

10. Мирзаева Ю. К. Особенности развития остеопороза у женщин в климактерическом периоде / Ю. К. Мирзаева // Молодой ученый. – 2017. – №18. – С. 123-125. – URL <https://moluch.ru/archive/152/43071/> (дата обращения: 18.04.2019).

Mirzaeva Yu.K. Features of the osteoporosis development in menopausal women / Yu.K. Mirzaeva // The young scientist. – 2017. – №18. – Pp. 123-125. – URL <https://moluch.ru/archive/152/43071/> (accessed on 18.04.2019).

11. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинич. рекоменд. / Л.И. Беневоленская, О.М. Лесняк. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – 272 с.

Osteoporosis. Diagnostics, prevention, and treatment: clinical recommendations / L.I. Benevolenskaya, O.M. Lesnyak // M.: GOETAR-Media, 2009. – 272 p.

12. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы. / О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленская // Науч.-практич. ревматология. – 2010; 5: 14. DOI:10.14412/1995-4484-2010-725

Osteoporosis in the Russian Federation: problems and perspectives / O.M. Lesnyak, L.I. Benevolenskaya // Scientific and practical rheumatology. – 2010. – №5. – p. 14.

13. Петак С. М. Денситометрия: интерпретация результатов исследования / С.М. Петак // Остеопороз и остеопатии. 2004. № 2. С.11-13.

Petak S.M. Densitometry: interpretation of the research results / S.M. Petak // Osteoporosis and osteopathy. – 2004. – №2. –p.11-13.

14. Сухих Г.Т. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: клинич. рекоменд. / Г.Т. Сухих, В.П. Сметник, Андреева Е.Н. – М., 2015. – С.49.

Sukhikh G.T. Menopausal hormone therapy and the preservation of the health of women in

adulthood» clinical recommendations / G.T. Sukhikh, V.P. Smetnik, E.N. Andreeva. – M., 2015. – p. 49.

15. Самородская И.В. Актуальные вопросы классификации ожирения. / И.В. Самородская, Е.В. Болотова, С.А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия. – 2015. – 14(4). С. 103-110.

Samorodskaya I.V. Topical issues of obesity classification / I.V. Samorodskaya, E.V. Bolotova, S.A. Bojtsov // Cardiovascular therapy. – 2015. – №14 (4). – P.103-110.

16. Скрипникова И.А. Метаболические эффекты менопаузы: роль маркеров жирового обмена в развитии остеопороза / И.А. Скрипникова, П.А. Птичкина, Т.В. Митрохина, И.Е. Колтунов // Профилактическая медицина. – 2011. – 14(2). С. 11-16.

Skrpnikova I.A. The metabolic effects of menopause: the role of fat metabolism markers in the development of osteoporosis / I.A. Skripnikova, P.A. Ptichkina, T.V. Mitrokhina, I.E. Koltunov // Preventive medicine. – 2011. – №14 (2). – p. 11-16.

17. Эпигенетические аспекты остеопороза. / Т.А. Гребенникова, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская [и др.] // Вестник РАМН. – 2015. – 70 (5). С. 541–548. Doi: 10.15690/vramn.v 70.i5.1440

Epigenetic aspects of osteoporosis / T.A. Grebennikova, Z.E. Belaya, L.Y. Rozhinskaya [et al.] // Bulletin of RAMS. – 2015. – №70 (5). – P.541–548.

18. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и российская модель FRAX / О.М. Лесняк, О. Б Ершова, К. Ю. Белова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – №3. – С.3-8.

Epidemiology of osteoporotic fractures in the Russian Federation and the Russian model of FRAX / O.M. Lesnyak, O.B. Ershova, K.Y. Belova [et al.] // Osteoporosis and osteopathy. – 2014. – №3. –P. 3-8.

19. Tomlinson D.J. Body Fat Percentage, Body Mass Index, Fat Mass Index and the Ageing Bone: Their Singular and Combined Roles Linked to Physical Activity and Diet. / D.J. Tomlinson, R.M. Erskine, C.I. Morse, G.L. Onambélé // Nutrients. – 2019. – №11. – 195 p.

20. Svejme O. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women / O. Svejme, H.G. Ahlborg, J.A. Nillson, M.K. Karlsson // An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2012. – №119 (7). – p.810-6.

Д.К. Гармаева, А.А. Алексеев, И.С. Захарова, Т.И. Попова,
В.А. Арсакова

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА ПРИМЕРЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ РБ№1-НЦМ (г. ЯКУТСК)

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.22

УДК 616.366-003.7

В статье проанализированы факторы риска развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) на примере пациентов хирургического отделения РБ№1-НЦМ (г. Якутск) после холецистэктомии. Представлены данные анализа органического состава желчных камней методом инфракрасной спектроскопии. Выявлено, что ЖКБ наиболее часто встречается у женщин-гиперстеников второго зрелого возраста, у каждого третьего пациента имеется отягощенный семейный анамнез. Подавляющая часть исследованных камней были холестериновыми. Анализ, обобщение и накопление аналитического материала приблизит к пониманию патогенетических механизмов ЖКБ у коренного населения, роли эндогенных и экологических факторов, способствует своевременной профилактике и эффективному лечению желчнокаменной болезни.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, сладж, литогенность, факторы риска, элементный состав желчных камней, ИК-спектроскопия.

The article analyzes the risk factors for the development of gallstone disease on the example of patients of the surgical ward of the Republican hospital No.1 – NCM (Yakutsk, Russia) after cholecystectomy. It presents data on the analysis of the organic composition of gallstones using infrared spectrometry. It was revealed that gallstone disease is most common in hypersthenic women of the second adult stage, every third patient has a burdened familial history. Most of the examined stones were cholesterol ones. Analysis, synthesis, and accumulation of analytical material will bring to an understanding of the pathogenetic mechanisms of gallstones in the indigenous population, the role of endogenous and environmental factors, timely prevention and effective treatment of gallstone disease.

Keywords: gallstone disease, sludge, lithogenic bile, risk factors, chemical composition of gallstones, IR spectroscopy.

Введение. В современных условиях отмечается рост заболеваемости желчнокаменной болезни (ЖКБ) в Республике Саха (Якутия), что можно связать с урбанизацией населения и изменением рациона питания коренного населения республики. Исторически у коренных народов Севера сложился белково-липидный тип обмена согласно характеру питания, обусловленному потреблением оленины, рыбных продуктов, которые являются гипоаллергенными и легкоусвояемыми продуктами, содержащими большое количество полиненасыщенных жирных кислот. Отрыв жителей коренной национальности от естественной среды обитания, традиционного образа жизни и рациона питания обуславливает у них рост болезней системы пищеварения [3,9]. В настоящее время желчнокаменная болезнь стала социальной проблемой среди коренных

жителей Республики Саха (Якутия). В Российской Федерации частота хронического калькулезного холецистита составляет 12-20% [1]. Как правило, на начальных стадиях желчнокаменная болезнь протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости. Общеизвестными факторами риска ЖКБ являются женский пол, возраст старше 50 лет, ожирение, множественные беременности, заболевания печени (цирроз, гепатиты), инфекции (лямблиоз, амебиаз, описторхоз, аскаридоз, эхинококкоз) [8,10,11,14]. Вместе с тем, изучение этиологических и экологических факторов желчнокаменной болезни, химического состава желчных камней, выяснение механизмов образования, выявление ЖКБ на ранней стадии, до образования конкрементов, когда возможно успешное применение органосохраняющих, консервативных методов лечения, остаются актуальными.

Цель работы: выявить факторы риска желчнокаменной болезни и установить их приоритетную значимость, выявить особенности элементного состава камней методом ИК-спектроскопии на примере пациентов после холецистэктомии хирургического отделения РБ№1-НЦМ.

Материалы и методы исследования. На базе хирургического отделения РБ№1-НЦМ нами было проведено анкетирование 77 пациентов с желчнокаменной болезнью в период с 4 февраля по 15 апреля 2019 г. Большинство исследуемых больных были представителями коренной национальности – 64 (83,1%). Опрашиваемым было предложено ответить на вопросы тест-опросника, адаптированного для выявления факторов риска ЖКБ. Расчет индекса массы тела (I) определяли по формуле $I = m / h^2$, где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах. Для определения состава камней было исследовано 11 образцов камней, полученные после холецистэктомии опрошенных больных. Камни были тщательно очищены, чтобы удалить все посторонние материалы, и хранились в стерильно высушенном состоянии. Для исследования состава желчных камней использовали метод ИК-спектроскопии. Для этого желчные камни перетирали до мелкодисперсного состояния и смешивали с KBr для приготовления таблеток. ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Perkin Elmer Spectrum Two в диапазоне частот 4000–400 см⁻¹ с разрешением 4 см⁻¹ на базе учебной лаборатории биофизики Физико-технического института СВФУ.

СВФУ им. М.К. Аммосова: **ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф. МИ, dari66@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВ Александр Алексеевич** – к.б.н., доцент ФТИ, sasha14alek@yandex.ru, **ЗАХАРОВА Ирина Сергеевна** – студентка МИ, nameless-darkill@yahoo.com, **ПОПОВА Татьяна Игоревна** – студентка МИ, grigoreva95@list.ru, **АРСАКОВА Виктория Анатольевна** – студентка МИ, victoriaarsakova@mail.ru.

Результаты и обсуждение. Результаты полученных данных выявили, что лица женского пола больше подвержены желчнокаменной болезни, чем мужчины. Так, в период исследования в хирургическом отделении лиц женского пола оказалось 66 (85,7%), мужского пола - 11(14,3%). При анализе полученных данных выявлена взаимосвязь частоты встречаемости ЖКБ с репродуктивной активностью женщин. Так, из 66 опрошенных женщин 40,9% имели родов до 3 раз, 48,5% – от трех и более раз, тогда как не рожавших было лишь 10,6%. Возможно, это связано как с повышением литогенности желчи, так и с дискинезией желчевыводящих путей на фоне меняющегося гормонального фона. Литогенность желчи увеличивается во время беременности за счет увеличения уровня эстрогенов, при котором повышается переход холестерина через синусоидальную мембрану гепатоцитов, что приводит к повышению его содержания в желчи, при этом снижается синтез жирных кислот, изменяется биохимический состав желчи и происходит образование конкрементов из кристаллов холестерина [4,7]. Гипокинезия желчного пузыря и желчевыводящих путей в период беременности также способствует образованию билиарного сладжа, а в последующем и образованию желчных камней [6].

По нашим данным, ЖКБ среди опрошенных пациентов в основном встречается в возрастном периоде от 36 до 74 лет. Это объясняется увеличением литогенности желчи с возрастом. По литературным данным, с годами замедляется и нарушается обмен веществ, активность ферментных систем значительно снижается, в частности основного фермента синтеза желчных кислот, которые в свою очередь удерживают холестерин в желчи в растворенном состоянии [2]. Кроме того, повышение заболеваемости ЖКБ с увеличением возраста обусловлено инволютивными процессами желчного пузыря, снижением потребности организма в холестерине как в строительном материале, что увеличивает его концентрацию в желчи [1,6].

Результаты полученных данных анкетирования свидетельствуют о наследственном характере ЖКБ. Оказалось, что у 46,8% пациентов есть близкие родственники с желчнокаменной болезнью в анамнезе. В литературных источниках нарушение метаболизма холестерина связывают с полиморфизмом аполипопротеина Е, который генетически детерминирован и опре-

деляет характер изменений в метаболизме холестерина. Доказано, что различия в метаболизме холестерина при различных фенотипах Апо-Е влияют на желчную секрецию холестерина и его стабильность в желчи [1,4].

По нашим данным, среди обследованных пациентов, указавших свой рост и вес, лиц с гиперстеническим типом оказалось 77,3%, нормостеническим – 18,7%, астеническим типом – 4%. Таким образом, желчнокаменная болезнь встречается в основном у лиц с ИМТ>24,9. Известно, что ожирение чаще всего связано с повышением синтеза и экскреции холестерина. Его избыток переносится в фосфолипидных пузырьках, которые являются нестабильными, легко агрегируются. При этом образуются крупные многослойные пузырьки, из которых осаждаются кристаллы моногидрата холестерина, создавая основу для билиарного сладжа. При сохранении условий, поддерживающих процессы литогенеза, со временем формируются желчные камни [6].

Из опрошенных нами пациентов 63,6% ведут малоактивный образ жизни, 10,4% имеют высокую физическую активность, 26% – среднюю физическую активность. Таким образом, малоподвижный образ жизни приводит к образованию желчных камней. Это объясняет мнение, что в результате гиподинамии снижается скорость эвакуации желчи из желчного пузыря, повышая его концентрацию.

В результате нашего исследования выявлено, что обследованные пациенты в основном употребляют мучные (59,7%), молочные (59,7%), крепкий чай (51,7%), мясные (48,1%), жареные продукты (40,3%). В их рационе оказалось мало растительной пищи. Известно, что образование желчных камней связано с низким содержанием волокон в пище и более длительным прохождением пищи по ЖКТ, что способствует повышенному всасыванию вторичных желчных кислот (дезоксихолевых) и делает желчь более литогенной. Жирные продукты повышают уровень липидов в крови, соответственно, увеличивается содержание холестерина в желчи, что изменяет его нормальное соотношение к холатам, повышая литогенность. Как известно, количество эвакуаций желчи в сутки кратно приемам пищи, поэтому при редком употреблении пищи желчь становится концентрированной. В нашем исследовании у более половины пациентов количество приемов пищи составляло 4-5

раз в день, что соответствует норме.

Анализ вредных привычек показал, что около половины пациентов имеют пагубные зависимости, такие как употребление алкоголя (26%), курение (18%), и то, и другое (11%). Алкоголь и курение приводят к снижению липопротеидов высокой плотности, сужению сосудов и, как итог, к их облитерации. При воспалении сосудов происходит активация липопротеидных рецепторов для липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Далее от них отделяется холестерин и оседает во внутренней оболочке сосудов и способствует развитию атеросклероза. За счет этого процесса уровень ЛПНП, ЛПОНП в кровотоке повышается, что приводит к гиперхолестеринемии, являющейся одним из главных факторов образования холестериновых камней [12,14].

Учитывая, что количество и качество употребляемой воды в некоторой степени может влиять на образование желчных камней, нами выявлено, что более 51,9% больных употребляют менее 1200 мл в сутки. При этом обследованные пациенты употребляют речную воду (28,6%), бутилированную (36,4%), фильтрованную (28,6%), озерную (28,6%), которая содержит малое количество минеральных веществ (в том числе сульфатные, сульфатно-хлоридные соединения). Данные соединения усиливают желчеобразование и желчеотделение, снижают уровень общего холестерина в крови. Более того, возможно, употребление недостаточного количества воды приводит к сгущению желчи и, как следствие, образованию камней.

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что 20,7% опрошенных пациентов страдают гипертонической болезнью. Полученные результаты согласуются с мнением, что фактором, предрасполагающим к развитию ЖКБ, является наличие гипертонической болезни, которая развивается, как правило, при ожирении и избыточном весе, в результате чего в крови наблюдается повышенный уровень холестерина, изменение липидного профиля. У подавляющего большинства опрошенных (64,9%) имеются нарушения стула, проявляющиеся в основном запорами (76%), что является проявлением сниженной сократительной способности желчного пузыря и недостатка желчи в кишечнике. По нашим данным, наиболее часто встречающимися фоновыми заболеваниями у пациентов при ЖКБ были холециститы (42,5%) и

панкреатиты (38,9%), что обусловлено особенностями анатомии и топографии протоков желчного пузыря и поджелудочной железы. Далее следуют гастриты (32,5%), что объясняется не только дисфункцией сфинктера Одди при ЖКБ, но и нарушением моторной деятельности двенадцатиперстной кишки, которое приводит к дуоденогастральному рефлюксу. Вышеперечисленные заболевания являются следствием холелитиаза [5].

ИК-спектры поглощения трех камней разного химического состава представлены на рис. 1-3 соответственно. Пик длин волн холестериновых, билирубиновых, смешанных соответствует значениям, указанным в литературе [14]. На основании этих данных мы выявили тип камней. Результаты ИК-спектрометрии показали, что 9 (81,8%) из 11 камней являются холестериновыми, 1 (9,1%) конкремент оказался билирубиновым и 1 (9,1%) – смешанным [12].

На рис. 1 показан ИК-спектр образца gall_1. В ИК-спектре исследованного образца желчного камня присутствуют полосы поглощения в области колебаний 3401, 2933 и 2902, 2867, 2849 см^{-1} , которые соответствуют асимметричным и симметричным колебаниям C–H связей в CH_2 и CH_3 -группах холестерина. Интенсивные полосы поглощения при 1466 см^{-1} и полоса поглощения при 1377 см^{-1} относятся к кольцевой деформации холестерина и деформационным колебаниям C–H связей в CH_2 группе холестерина соответственно. Интенсивная полоса поглощения при 1057 см^{-1} характерна для колебаний C–C связей кольца в молекуле холестерина.

Интенсивные полосы поглощения

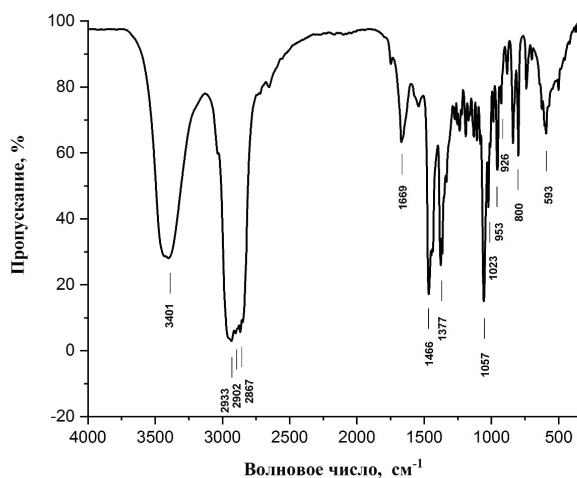


Рис. 1. ИК спектр холестеринного камня (gall_1)

при 3302 и 2931 см^{-1} , наблюдаемые в ИК-спектре образца gall_3 (рис. 2), соответствуют валентным колебаниям пиррольной NH-группы в билирубине. Колебания в области 1662 см^{-1} и 1628 см^{-1} характерны для колебаний связей O=C=O в молекуле билирубина, а полоса поглощения при 1571 см^{-1}

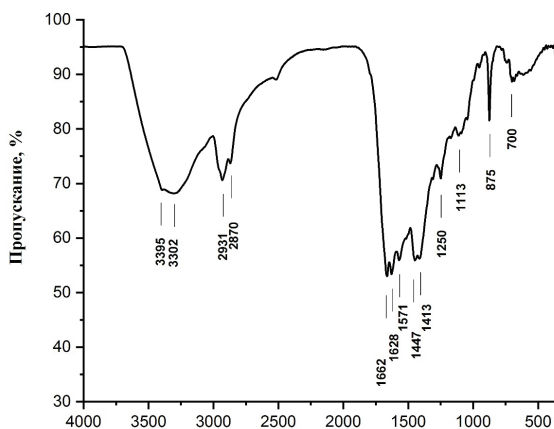


Рис. 2. ИК – спектр билирубинового камня (gall_3)

соответствует валентным колебаниям связей C=C в молекуле билирубината кальция. Полоса поглощения в области колебаний 1250...1235 см^{-1} характерна для асимметричных валентных колебаний COOH-группы в молекуле билирубина, а также для колебаний связей $\nu(\text{C}-\text{O})$, $\nu(\text{C}-\text{N})$, $\delta(\text{N}-\text{H})$ в молекуле билирубината кальция.

ИК-спектр желчного камня образца gall_8 (рис.3) показывает характерный инфракрасный спектр поглощения смешанных желчных камней. Полосы поглощения при 3395 см^{-1} , 2932 см^{-1} возникают из-за асимметричного растяжения CH_2 и асимметричного растяжения CH_3 , а полоса поглощения при 2867 см^{-1} возникает из-за симметричного растяжения CH_2 . Билирубинат кальция имеет характер-

ные полосы при 1250 см^{-1} (амид III), что связано с растяжением C=O или растяжением C–N в сочетании с деформацией N–H (C–N) [M. A. Subhan, P. Sarker and T. Ahmed]. Полоса поглощения при 1378 см^{-1} объясняется изгибной (CH_3) вибрацией холестерина в смешанном желчном камне.

Заключение.

Проведенный нами анализ показал, что желчнокаменная болезнь является полиэтиологическим заболеванием. По нашим данным, ведущими факторами риска возникновения конкрементов являются возраст, пол, образ жизни и наследственная предрасположенность. Так, ЖКБ наиболее часто встречается у женщин-гиперстеников второго зрелого возраста (50%), а также выявлена взаимосвязь частоты встречаемости ЖКБ с репродуктивной активностью женщин.

Кроме того, немаловажными факторами риска возникновения ЖКБ является образ жизни, в частности гиподинамия (у 63,6% опрошенных), которая, несомненно, сказывается на снижении эвакуации желчи. Также употребление продуктов богатых жирами животного происхождения отмечается практически у всех обследованных пациентов. Такое питание приводит к нарушению жирового обмена, что является основной причиной повышения уровня холестерина в жидких средах организма, включая желчь, чья литогенность увеличивается. Малое употребление жидкости (у 52% обследованных) приводит к потере ее организмом и, как следствие, сгущению всех жидких сред организма, в том числе и желчи.

Выявлено, что ЖКБ тесно связана с такими патологиями пищеварительной системы, как холецистит (41,5%),

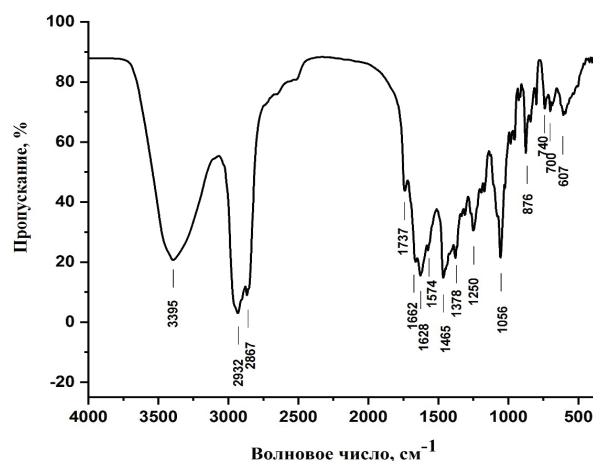


Рис. 3. ИК спектр смешанного камня (gall_8)

панкреатит (38,9%), гастрит (32,5%), гепатиты (13%), запоры (76%), что может осложнять течение исследуемого заболевания. Примерно у каждого третьего пациента имеется отягощенный семейный анамнез.

Нами начаты исследования элементного состава желчных камней. Результаты ИК-спектроскопии показали, что подавляющая часть исследованных камней являются холестериновыми (81,8%).

Таким образом, выявление особенностей литогенеза приблизит к пониманию патогенетических механизмов ЖКБ, роли эндогенных, экологических и техногенных факторов в формировании микроэлементозных дисбалансов, а также к правильному выбору тактики лечения пациентов с желчнокаменной болезнью во взаимосвязи с регионом проживания и этническими особенностями.

Литература

1. Вахрушев Я.М. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактики / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 3(29). – С. 30-35.
2. Grebnev A.L. Gallstone Disease: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Features, Prevention / Y.M. Vakhrushev, N.A. Khokhacheva // Archives of Internal Medicine. – №3 (29). – 2016, p. 30-35.
3. Grebnev A.L. Propedeutics of Internal Diseases: Textbook – 5th edit., rev. – M.: Medicine, 2001. – 592 p.
4. Селезнева Э.Я. Желчнокаменная болезнь, сочетающаяся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (обзор литературы) / Э.Я. Селезнева, А.А. Ильченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №5. – С. 48-55.
5. Семенов Д.Ю. Факторы риска развития желчнокаменной болезни у женщин репродуктивного возраста / Д.Ю. Семенов, Е.Н. Смолина, А.Н. Айламазян // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – Т. XX, N 3.- 2013.- С. 41- 44.
6. Semenov D. Y. Risk Factors for the Development of Cholelithiasis in Women of Reproductive Age / D. Y. Semenov, E. N. Smolina, A. N. Aylamazyan // Scientific Notes from Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, Vol. XX. – №3. – 2013. – p. 41-44.
7. Parfenov I.P. Modern Ideas about the Etiopathogenesis of Gallstone Disease / I.P. Parfenov, M.A. Zorbasov, A.L. Yarosh [et al.] // Scientific Gazette of Belgorodsky State University. – 2011. – №16 (111). – Issue 15. – pp. 27 -31.
8. Трухан Д.И. Гастроэнтерология: Учеб. пособие для студентов медицинских вузов / Д.И. Трухан. – СПб.: СпецЛит, 2012.
9. Trukhan D.I. Gastroenterology: textbook for medical students / D.I. Trukhan. – "SpecLit", 2012.
10. Тяптыргянова Т.М. Желчнокаменная болезнь как причина острого билиарного панкреатита / Т.М. Тяптыргянова, А.В. Тобохов, А.Д. Захаров, З.А. Яковлева // Якутский медицинский журнал. – 2018. – №2(62). – С. 82-84.
11. Tyaptirgyanova T.M. Gallstone Disease as a Cause of Acute Biliary Pancreatitis / T.M. Tyaptirgyanova, A.V. Tobokhov, A.D. Zakharov, Z.A. Yakovleva // Yakut Medical Journal. – Yakutsk, 2018. – №2 (62). – p. 82-84.
12. Фактическое питание коренных малочисленных народов Севера (на примере эвенков Оленекского района Республики Саха (Якутия)) / В.Г. Кривошапкин, А.И. Сивцева, Е.Н. Сивцева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2015. – №3(51). – С. 58-61.
13. Krivoschapkin V.G. Factual Nutrition of the Indigenous Peoples of the North (on the example of the Evenks of the Olenek region of the Sakha Republic) / V.G. Krivoschapkin, A.I. Sivtseva, E.N. Sivtseva // Yakut Medical Journal. – Yakutsk, 2015. – №3 (51). – p. 58-61.
14. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы / Я.С. Циммерман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 416 с.: ил.
15. Zimmerman Y.C. Clinical Gastroenterology: selected sections / Y.C. Zimmerman. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 416 p.
16. Якубчик Т.Н. Клиническая гастроэнтерология: пособие для студентов лечебного, педиатрического, медико-психологического факультетов, врачей-интернов, клинических ординаторов, врачей гастроэнтерологов и терапевтов / Т.Н. Якубчик. – 3-е изд., доп. и перераб. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – 324 с.
17. Yakubchik T.N. Clinical Gastroenterology: Textbook for Medical Students, Interns, Clinical Residents, Gastroenterologists, and Physicians / T.N. Yakubchik. 3rd ed. – Grodno: Grodno State Medical University, 2014-324 p.
18. A Comparative Study of Gallstones from Children and Adults using FTIR spectroscopy and Fluorescence Microscopy / O.I. Kleiner, J. Ramesh, M. Huleihel, B. Cohen [et al.]. – BMC Gastroenterol, 2002 (2). – p. 1-14.
19. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System / Edited by James S. Dooley, Anna S.F. Lok, Guadalupe Garcia-Tsao, Massimo Pinzani. – 2018. – p. 260-264.
20. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management / [Edited by] Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. — Tenth edition. p.; cm. 2016. – p. 1100-1104.

З.Н. Алексеева, Н.С. Архипова, О.В. Татаринова,
С.С. Слепцов, С.Д. Ефремова

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ, ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА

В статье проведен анализ выраженности старческой астении, тревоги и депрессии, параметров качества жизни в зависимости от пола и оценено влияние астении и тревожно-депрессивных состояний на качество жизни долгожителей г. Якутска. По результатам исследования в зависимости от пола были отмечены значимые различия по показателям тревоги, депрессии и шкалам качества жизни: «интенсивность боли», «социальное функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», также по общему показателю физического здоровья. Показатели старческой астении коррелировали с уровнем тревоги, депрессии и с низкими показателями по всем шкалам качества жизни.

Ключевые слова: старческая астения, тревога, депрессия, качество жизни, долгожители, пол.

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.23

УДК 616-053.9

ЯНЦ КМП: **АЛЕКСЕЕВА Зинаида Николаевна** – м.н.с., клинический психолог, gzinaida@mail.ru, **ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна** – д.м.н., с.н.с., гл. врач РБ № 3, tov3568@mail.ru, **СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович** – к.б.н., с.н.с., sachaja@yandex.ru, **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с.; **АРХИПОВА Наталья Спартаковна** – к.м.н., врач кардиолог РБ №1 – Национальный центр медицины, nat8692@mail.ru.

The article analyzes the severity of frailty, anxiety and depression, parameters of quality of life depending on gender and evaluates the effect of asthenia and anxiety-depressive states on the quality of life of long-livers in Yakutsk. According to the study, depending on gender, significant differences were noted in terms of anxiety, depression and the scales of quality of life: "bodily pain", "social functioning", "role emotional" and general indicator of physical health. Indicators of frailty correlated with the level of anxiety, depression, and low rates across all scales of quality of life.

Keywords: frailty, anxiety, depression, quality of life, long-livers, gender.

Введение. Экспертами ВОЗ отмечена проблема «постарения» населения и она касается того, что растет число не только пожилого населения, но и число людей, живущих 90 лет и более. Их доля растет стремительнее, чем процент людей 60 лет и старше. Так, за последние 25 лет индекс долгожительства в целом по России вырос в 1,7 раза (с 9,0 до 15,4%) [8]. Эта категория людей является наиболее уязвимой.

Общеизвестно, что с возрастом увеличивается частота проявления синдрома старческой астении (ССА), основными клиническими проявлениями которой являются снижение силы, выносливости и физиологического функционирования, повышается риск наступления зависимости и смерти. По данным некоторых исследователей, распространенность ССА среди лиц от 80 до 84 лет достигает 16%, в возрасте более 85 лет - 26% [4, 12].

Некоторые авторы отмечают, что основными факторами, определяющими качество жизни в позднем возрасте, являются соматические уязвимости, аффективные расстройства и личностные особенности [17].

Поэтому очевидно, что вопросы, связанные с сохранением качества жизни долгожителей, в будущем станут еще актуальнее.

Цель исследования - изучение гендерных различий в показателях синдрома старческой астении, эмоционального состояния и качества жизни долгожителей г. Якутска.

Материалы и методы исследования. В период с февраля по март 2019 г. на базе ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3», а также в ходе посещений на дому нами было проведено социально-психологическое и медицинское обследование 82 чел. в возрасте от 89 до 100 лет, из которых психодиагностическое обследование смогли пройти 70 чел. ($92 \pm 2,21$). Критерием исключения из исследования было наличие тяжелой деменции, а также полная глухота и слепота, препятствующие заполнению анкет. Гендерное распределение было одинаковым - 35 женщин ($92 \pm 2,48$) и 35 мужчин ($92 \pm 1,92$). По этническому составу выборка была представлена преимущественно коренными жителями - якуты (75,7%) и малочисленные народы

Севера (2,8%), русских было 21,5%.

Для выявления ССА был использован скрининговый опросник «Возраст не помеха», который включает в себя 7 вопросов с двумя вариантами ответов (да или нет) [2]. При наличии 3 и более утвердительных ответов диагностировали ССА, 1-2 балла оценивали как преастения. При отрицательных ответах на все вопросы ССА не устанавливали. Также были использованы: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и анкета оценки качества жизни (SF-36).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программного пакета «IBM SPSS Statistics 23» с вычислением коэффициента корреляции Спирмена и значимости различий для независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Достоверность статистической значимости различий принимали при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. По результатам скрининговой методики «Возраст не помеха» старческая астения была диагностирована у 64,3%, преастения у 35,7% обследованных. Отсутствие астении не было выявлено. В полном объеме утвердительных и отрицательных ответов не было зафиксировано. Максимальное количество утвердительных ответов было равно 6 и отмечено у 4,3% испытуемых.

Среднее значение по показателю ССА в целом для выборки составило $2,96 \pm 1,12$ ($M \pm m$), что соответствует границе показателя между преастенией и астенией. Показатели ССА коррелировали с уровнем тревоги ($p = 0,000$), депрессии ($p = 0,000$) и с низкими показателями по всем шкалам качества жизни ($p \leq 0,01$).

По гендерному распределению показатель ССА был немного выше среди женщин ($3,09 \pm 1,01$), но не достигал уровня статистической значимости (рис. 1). В проведенных ранее исследованиях так же отмечается, что распространенность ССА среди женщин выше, чем среди мужчин, что незначимо, но прослеживается и в нашем исследовании [16].

В литературных данных освещено, что в зависимости от метода определения среди лиц старше 65 лет распространенность старческой астении составляет от 4,0 до 59,1% [7], а среди

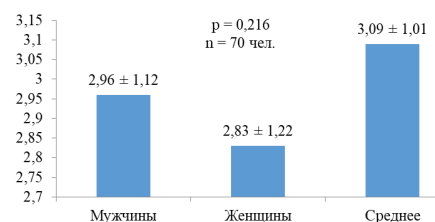


Рис. 1. Результаты скрининг - методики «Возраст не помеха»

лиц старше 90 лет достигает 32-45% [16]. Полученные нами данные выше представленных и близки к результатам исследования, проведенного Соселия Н.Н. среди лиц старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом, в которых зафиксирована высокая распространенность ССА - 66,1% [1]. Необходимо отметить, что в указанном исследовании также использовался скрининговый опросник «Возраст не помеха». Также, к слову, наличие у пациента ССЗ сопровождается трехкратным увеличением частоты развития старческой астении [10]. Таким образом, возможно, полученные нами высокие данные могут быть связаны с большей чувствительностью использованного нами опросника, либо с выраженностью хронических заболеваний и их полиморбидностью.

Анализ по пунктам опросника показал, что подавляющее большинство вне зависимости от пола отмечает снижение слуха и зрения - 85,7% мужчин и 82,8% женщин (табл. 1). Женщины чаще жаловались на эмоциональную подавленность, встревоженность, на случаи падения и травматизации и трудности перемещения по дому и на улице. Мужчины чаще утвердительно отвечали на вопрос о снижении памяти и ориентировки на местности. Представители обоих полов редко жаловались на снижение веса и недержание мочи.

Отдельно хотелось бы остановиться на последних двух пунктах с наиболее низкими показателями – это потеря веса и недержание мочи. Распространенность первичной саркопении (синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной утратой мышечной массы и силы) среди лиц старше 80 лет достигает 50% [4]. Наши результаты намного ниже указанных, тем не менее нужно от-

Таблица 1

Распределение утвердительных ответов по опроснику «Возраст не помеха», %

Вопрос	Мужчины	Женщины
Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?	5,7	8,6
Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	85,7	82,8
Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением?	25,7	37,1
Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель?	34,3	51,4
Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	62,8	54,3
Страдаете ли Вы недержанием мочи?	22,8	22,8
Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице?	48,6	68,6

метить, что индекс массы тела среди всех обследованных был в пределах нормы, но также многие респонденты не обладали объективными данными о своем весе, что могло внести определенные погрешности в оценку. В ранних исследованиях указано, что распространенность симптомов недержания мочи у российских женщин после 65 лет достигает 41,4%, а среди мужчин - от 15 до 50% в зависимости от условий проживания [13]. В исследованиях же S.Maggi среди лиц старше 80 лет недержание мочи было выявлено у 22,9% мужчин и 29,3% женщин [15], что соотносится с полученными нами данными. Помимо этого в литературных данных часто указывается, что пожаловаться на симптомы, связанные с нарушением функции мочеполювых путей, и в особенности на недержание мочи не всегда легко для пациентов из-за смущения, что также может оказывать влияние на достоверность.

По результатам госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (HADS) результаты более чем половины испытуемых находились в пределах нормы по показателям как тревоги, так и депрессии (рис. 2). Клинически выраженная тревога была диагностирована у 5,8%, а депрессия у 2,9% испытуемых. Субклинически выраженные тревога и депрессия были отмечены у 42,8 и 35,7% испытуемых соответственно.

Было отмечено, что показатели и тревоги, и депрессии достоверно выше среди лиц женского пола (табл. 2). Также была отмечена положительная корреляционная связь тревоги и депрессии ($p=0,000$).

Согласно литературным данным, симптомы тревоги и депрессии наблюдаются у 25-30% лиц старше 65

лет, причем на фоне сопутствующих соматических заболеваний эта цифра достигает 50% [5]. Так, в проведенном исследовании было выявлено, что 10-14% стационарных больных и жителей домов престарелых имеют большую депрессию, еще большее количество имеют отдельные компоненты депрессивных расстройств [3]. По результатам нашего исследования, показатель клинически выраженной депрессии был ниже, что скорее всего обусловлено тем, что практически все наши испытуемые проживали вместе со своими родными, что является облагораживающим фактором в отношении депрессии. Также необходимо отметить, что авторами исследования [9] было обнаружено значительно низкое распространение депрессии среди лиц старше 90 лет. В отношении гендерного распределения депрессии было выявлено, что в старческом возрасте (75–90 лет) разница в частоте депрессий у мужчин и женщин сокращается, а в сверхпозднем возрасте (после 90 лет) практически исчезает. В нашем исследовании эти данные не подтвер-

дились, так как нами были получены значимые различия между мужчинами и женщинами по оценкам тревоги и депрессии.

Также нами был проведен анализ выраженности тревоги и депрессии в зависимости от наличия преаестии и СА, который показал наличие значимых различий между группами испытуемых, и показатели закономерно преобладали в группе с СА ($p=0,001$ для обоих показателей).

По результатам оценки качества жизни, средние значения показателей по шкалам колебались от 33,50 до 80,47. Наиболее низкие значения были отмечены по общему показателю физического компонента здоровья и по шкале «физическое функционирование» (табл. 3). Значения этих шкал коррелировали с возрастом ($p=0,001$), что свидетельствует о том, что на данном возрастном этапе каждый год жизни негативно отражается на физическом самочувствии. Следующими более низкими являются значения по шкалам «интенсивность боли» и «общее состояние здоровья». Наиболее высокие показатели диагностированы по шкалам ролевого функционирования, обусловленные физическим и эмоциональным состоянием, что свидетельствует о том, что повседневная деятельность долгожителей не ограничена физическим или эмоциональным состоянием. При этом показатели психического компонента здоровья снижены в меньшей степени, чем физического.

В зависимости от пола были получены достоверно низкие среди женщин значения по шкалам «интенсивность боли» ($p=0,002$), «социальное функционирование» ($p=0,015$), «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» ($p=0,037$) и по общему показателю физического здоровья ($p=0,015$).

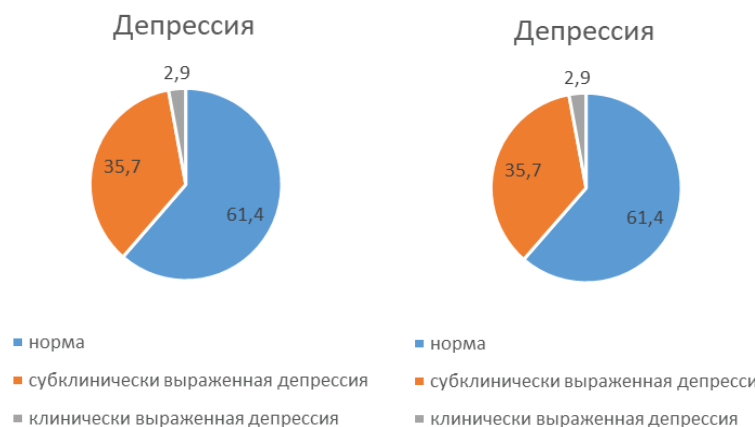


Рис. 2. Распределение тревоги и депрессии среди респондентов, %, n=70

Таблица 2

Результаты по методике оценки тревоги и депрессии (HADS) (M±m)

	Все	Мужчины	Женщины	Значимость
Тревога	6,91 ± 2,23	5,74 ± 1,75	8,09 ± 2,04	p=0,000
Депрессия	6,54 ± 2,47	5,83 ± 2,14	7,26 ± 2,60	p=0,020

Таблица 3

Результаты методики оценки качества жизни (SF-36) (M±m)

	Все	Мужчины	Женщины	Значимость
Физический компонент здоровья	33,57 ± 6,87	35,57 ± 7,36	31,56 ± 5,77	p= 0,015
Физическое функционирование (PF)	33,50 ± 17,96	37 ± 17,49	30 ± 17,98	p= 0,163
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием (RP)	78,57 ± 24,55	84,29 ± 21,07	72,86 ± 26,68	p= 0,064
Интенсивность боли (BP)	45,89 ± 17,14	52,14 ± 19,82	39,63 ± 11,07	p= 0,002
Общее состояние здоровья (GH)	46,84 ± 12,79	49,17 ± 13,22	44,51 ± 12,09	p= 0,20
Психологический компонент здоровья	52,51 ± 6,91	53,47 ± 6,60	51,54 ± 7,16	p= 0,30
Жизненная активность (VT)	50 ± 11,97	51,43 ± 12,40	48,57 ± 11,54	p= 0,28
Социальное функционирование (SF)	69,28 ± 21,14	76,07 ± 22,14	62,50 ± 17,93	p= 0,015
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	80,47 ± 23,74	85,71 ± 21,82	75,23 ± 24,72	p= 0,037
Психическое здоровье (MH)	70,91 ± 12,10	71,43 ± 10,93	70,40 ± 13,30	p= 0,57

Необходимо отметить, что ухудшение физического функционирования считается одной из ключевых характеристик ухудшения качества жизни, и даже незначительные негативные изменения функционального статуса связываются с ростом смертности, увеличением потребности в дополнительном уходе и ростом расходов, связанных со здоровьем. Тем не менее полученные нами низкие показатели являются нормальными для данной возрастной категории. Так, в исследовании, проведенном в Белоруссии, среднее значение среди долгожителей по шкале «физическое функционирование» было равно 32,1, а по физическому компоненту здоровья – 33,1, что соотносится с нашими данными. Ориентируясь на многоцентровое исследование качества жизни «МИРАЖ» [11] среди лиц старше 75 лет, можно отметить, что в основном показатели по шкалам находятся в пределах средних значений популяции, за исключением показателей ролевого функционирования, обусловленных физиче-

ским и эмоциональным состоянием. В другом исследовании, проведенном в Якутске среди пожилых лиц, также были отмечены высокие значения по шкалам социального функционирования и психического здоровья [6]. В отношении гендерных различий многими авторами отмечено, что параметры качества жизни выше среди мужчин долгожителей, чем женщин [18]. В целом полученные нами данные согласуются с данными сравнительных исследований качества жизни у мужчин и женщин.

Оценка нами качества жизни в зависимости от степени астении показала значимые различия по всем шкалам качества жизни, кроме ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием. В принципе, закономерно было ожидать снижения повседневной активности вследствие СА, что не проявилось в нашем исследовании и требует дальнейшего рассмотрения с учетом выраженности когнитивного дефицита, в связи с чем могут отмечаться субъективно

завышенные оценки собственной активности, хотя это должно бы было отразиться и на других показателях. В целом в ходе обследования была отмечена достаточная независимость респондентов в быту, большинство обслуживали себя самостоятельно и проявляли достаточную физическую активность. Многие занимались ежедневно зарядкой, скандинавской ходьбой, к примеру, одна респондентка отметила, что ежедневно выполняет комплекс упражнений, состоящий из ста различных вариантов.

Также нами было оценено влияние тревоги и депрессии на качество жизни, для чего испытуемые были разделены на 2 группы, где первая группа – это лица с показателями тревоги и депрессии в пределах нормы, вторая – это респонденты с субклинически и клинически выраженной тревогой и депрессией. Результаты статистической обработки показали значимые различия в группе лиц с тревожно-депрессивными состояниями по всем шкалам психологического здоровья и по некоторым шкалам физического здоровья. Связь данных показателей с психологическими компонентами здоровья понятна, поэтому акцентируем внимание на физических показателях. Так, наличие тревоги было связано с болевым синдромом (p=0,038) и со снижением общего состояния здоровья (p=0,024). Наличие депрессии также было связано с худшей оценкой общего состояния здоровья (p=0,002).

Выводы:

1. Проявления синдрома старческой астении были диагностированы у 64,3% испытуемых. Показатели ССА коррелировали с уровнем тревоги, депрессии и с низкими показателями по всем шкалам качества жизни.

2. Показатели тревоги и депрессии были значимо выше среди лиц женского пола. Значения положительно коррелировали друг с другом, отражая характер коморбидности. Высокие показатели тревоги и депрессии были связаны с низкими показателями качества жизни.

3. В целом показатели качества жизни среди долгожителей соответствовали среднестатистическим значениям, кроме значений по шкалам «ролевое функционирование, связанное с физическим и эмоциональным состоянием» и «социальное функционирование», что свидетельствует о достаточной независимости в быту и сохранной повседневной активности долгожителей.

4. Такие шкалы качества жизни, как «физический компонент», «интенсив-

ность боли», «социальное функционирование» и «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», были значимо ниже среди женщин.

Литература

1. Ассоциации синдрома старческой астении с маркерами повреждения почек и миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом / Н.Н. Соселия, Н.Х. Багманова, С.В. Виллеваальде [и др.] // Трудный пациент. – 2018. – №3. – С. 53-55.
Association of the senile asthenia syndrome with markers of kidney and myocardium damage in patients with acute coronary syndrome/ N.N. Soseliya, N. Kh. Bagmanova, S.V. Villevalde [et al.] // Difficult patient. – 2018. – №3. – P. 53-55.
2. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике / О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, В.С. Остапенко [и др.] // Успехи геронтологии. – 2017. – №2. – С. 236-242.
Validation of the questionnaire for screening frailty / O.N. Tkacheva, N.K. Runikhina, V.S. Ostapenko [et al.] // Adv. geront. – 2017. – №2. – P. 236-242.
3. Воробьев П.А., Депрессия в пожилом возрасте / П.А. Воробьев, А.В. Власова // Клиническая геронтология. – 2007. – №3. – С.22-28.
Vorobiev P.A. Depression in old age / P.A. Vorobiev, A.V. Vlasova // Clinical gerontology. – 2007. – №3. – P. 22-28.
4. Выявление и особенности введения пациентов с синдромом старческой астении: методич. пособие для врачей первич. звена здравоохранения / Л.И. Кононова, А.С. Миронова, Е.П. Ключникова [и др.] – Красноярск, 2017. – 50 с.
Identification and features of the introduction of patients with senile asthenia syndrome: Methodical manual for primary care physicians / L.I. Kononova, A.S. Mironova, E.P. Klyuchnikova [et al.]. – Krasnoyarsk, 2017-50 p.
5. Захарченко Д.В. Клинико-динамическая характеристика рекуррентного депрессивного расстройства в позднем возрасте: автореф. дисс.... канд. мед. наук / Д.В. Захарченко. – СПб., 2015.
Zakharchenko D.V. Clinical and dynamic characteristics of recurrent depressive disorder in late age: abstract dis. ... Phd / D.V. Zakharchenko. – Saint-Petersburg, 2015.
6. Качество жизни жителей г. Якутска в возрасте 60 лет и старше / А.И. Ефремова, Ю.П. Никитин, Г.И. Симонова [и др.] // Вестник СВФУ. – 2011. – Т.8. – №3. – С.32-35
Quality of life of Yakutsk citizens at the age of 60 and older / A. I. Efremova, Yu. P. Nikitin, G. I. Simonova [et al.] // Bulletin NEFU. – 2011. – V.8 – №3. – P.32-35.
7. Киселева Г.В. Распространенность гериатрических синдромов у пациентов врача общей практики / Г.В. Киселева, К.А. Рафальская // Российский семейный врач. – 2017. – №21(4). – С. 21-28. DOI: 10.17816/RFD2017421-28
Kiseleva G.V. The prevalence of geriatric syndromes in general practice / G.V. Kiseleva, K.A. Rafalskaya // Russian Family Doctor. – 2017. – 21(4). – P.21-28.
8. Короленко А.В. Региональные особенности и предпосылки долголетия в России / А.В. Короленко // Социальное пространство. – 2016. – №4(06). – С. 1-18.
Korolenko A.V. Regional features and preconditions of longevity in Russia / A.V. Korolenko // Social space. – 2016. – 4(06). – P. 1-18.
9. Краснов В.Н. Психиатрические расстройства в общей медицинской практике / В.Н. Краснов // ПМЖ. – 2001. – Т.9. – №25. – С. 1187-1191.
Krasnov V.N. Psychiatric disorders in medical practice / V.N. Krasnov // RMJ. – 2001. – V.9. – №25. – P. 1187-1191.
10. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией / О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, Ю.В. Котовская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т.16, №1. – С. 8-21 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-8-21>
Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia / O.N. Tkacheva, N.K. Runikhina, Yu.V. Kotovskaya [et al.] // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2017. – 16(1). – P. 8-21 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-8-21>
11. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж») / В.Н. Амирджанова, Д.В., Горячев, Н.И. Коршунов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2008. – №1. – С. 36-48.
SF-36 questionnaire population quality of life indices / V.N. Amirdjanova, D.V. Goryachev, N. I. Korshunov // Scientific and practical rheumatology. – 2008. – №1. – P. 36-48.
12. Турушева А.В. Эволюция теории старческой астении / А.В. Турушева, Е.В. Фролова, Ж.М. Дегриз // Вестник Северо-Западного гос. медицин. ун-та им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т.9, №1. – С. 117-124.
Turusheva A.V. Evolution of the frailty concept / A.V. Turusheva, E.V. Frolova, J.M. Degryse // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – V. 9. – №1. – P. 117-124.
13. Чукаева И.И. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники / И.И. Чукаева, В.Н. Ларина // Лечебное дело. – 2017. – №1. – С. 6-15.
Chukaeva I.I. Geriatric syndrome in a primary care setting / I.I. Chukaeva, V.N. Larina // Journal of General Medicine. – 2017. – №1. – P. 6-15.
14. Initial Manifestations of Frailty Criteria and the Development of Frailty Phenotype in the Women's Health and Aging Study / K. Bandeen-Roche, R. Varadhan, J. Zhou [et al.] // The Journals of Gerontology: Series A. – 2008. – 63(9). – P. 984-990.
15. Prevalence rate of urinary incontinence in community-dwelling elderly individuals: the Veneto study / S. Maggi, N. Minicuci, J. Langlois [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2001. – 56(1). – P. 14-18.
16. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review / R.M. Collard, H. Boter, R.A. Schoevers [et al.] // J Am Geriatr Soc. – 2012. – 60(8). – P.1487-92.
17. Quality of life in old age: International and Multi-Disciplinary Perspectives / Ed. H. Mollenkopf, A. Walker // Dordrecht: Springer. – 2007. – 259 p.
18. Shaw C. Functional abilities and continence: the use of proxy respondents in research involving older people / C. Shaw, E. McColl, S. Bond // Qual Life Res. — 2000. – 9(10). — P. 1117-1126.

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Е.В. Воронцова, А.Л. Воронцов

СОСТОЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ: МЕДИЦИНСКИЙ И СОЦИАЛЬНО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.24

УДК 613.1:614.7:342.7:349.6

Представлен медико-биологический и правовой анализ проблем окружающей среды в Арктической зоне Российской Федерации и их влияния на состояние здоровья населения данного региона. Были определены основные факторы негативного воздействия окружающей среды Арктической зоны на здоровье человека. Сделаны выводы об имманентном характере экологических рисков, а соответственно и рисков для здоровья населения при интенсивном индустриальном освоении Арктической зоны. Для предотвращения и минимизации рисков нарушения здоровья человека в Арктической зоне и охраны окружающей среды необходимо внести изменения в ряд законодательных актов Российской Федерации, а также принять комплексный Федеральный закон «Об Арктической зоне Российской Федерации», в основу которого должна быть положена единая концепция правового регулирования, учитывающая природно-климатическую, экологическую и медико-биологическую специфику Арктики.

Ключевые слова: Арктика, Арктическая зона Российской Федерации, Арктический

Юго-Западный государственный университет, г. Курск: **ВОРОНЦОВА Елена Владимировна** – к.ю.н., доцент, proskurinae@mail.ru, **ВОРОНЦОВ Андрей Леонидович** – к.и.н., доцент, vorontsov.a.l@mail.ru.

регион, природные факторы негативного воздействия на здоровье, негативные факторы окружающей среды антропогенного происхождения, риски нарушения здоровья, окружающая среда, законодательство, «арктическая синергия», заболевания, охрана здоровья.

A biomedical and legal analysis of environmental problems in the Arctic zone of the Russian Federation and their impact on the health status of the population of the region is presented. The main factors of the negative impact of the environment of the Arctic zone on human health were identified. Conclusions are drawn about the immanent nature of environmental risks, and, accordingly, risks to public health during intensive industrial development of the Arctic zone. To prevent and minimize the risks to human health in the Arctic zone and environmental protection, it is necessary to make changes to a number of legislative acts of the Russian Federation, as well as to adopt a comprehensive Federal Law "On the Arctic Zone of the Russian Federation", which should be based on a single concept of legal regulation, taking into account the climatic, environmental and biomedical specifics of the Arctic.

Keywords: the Arctic, the Arctic zone of the Russian Federation, the Arctic region, natural factors of negative impact on health, negative environmental factors of anthropogenic origin, risks of impairment of health, environment, legislation, «Arctic synergy», diseases, health protection.

Введение. В международном праве под Арктикой обычно понимается часть земного шара, центром которой является Северный географический полюс, а окраинной границей – Северный полярный круг (параллель 66°33' северной широты) [13]. Арктический регион связывает воедино два континента – Евразию и Северную Америку, в его пределах располагаются пять государств – Россия, Норвегия, Дания, США и Канада, каждое из которых обладает исключительной экономической зоной и континентальным шельфом в Северном Ледовитом океане [3]. Согласно Основам государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу под Арктической зоной Российской Федерации понимается часть Арктики, в которую входят полностью или частично территории Республики Саха (Якутия), Мурманской и Архангельской областей, Красноярского края, Ненецкого, Ямало-Ненецкого и Чукотского автономных округов, а также земли и острова, прилегающие к этим территориям, внутренние морские воды, территориальное море, исключительная экономическая зона и континентальный шельф Российской Федерации, в пределах которых Россия обладает суверенными правами и юрисдикцией в соответствии с международным правом. Данная территория является крупнейшим источником и стратегическим резервом минеральных и энергетических ресурсов России. Здесь добывается 100% отечественных алмазов, 98% платиноидов, 97,5% газа, 75% нефти, 95% никеля и кобальта [22, с.50-51]. Арктическую зону можно с полным основанием назвать сырьевой базой развития отечественной экономики. Помимо этого, зона российской Арктики обладает мощным логистическим потенциалом – в условиях климатического потепления возрождаемый нами Северный морской путь способен перевернуть существующие схемы мировой логистики. Таким образом, значе-

ние Арктики для нашей страны трудно переоценить.

Реализация арктического потенциала требует привлечения человеческих ресурсов. Этому требуют и оборонные проекты, поскольку наши конкуренты в Арктическом регионе наращивают свое военное присутствие и стремятся поставить под вопрос суверенные права Российской Федерации на принадлежащие ей природные богатства.

Отмеченные выше обстоятельства повышают значимость человеческого капитала. В свою очередь, качество человеческого капитала во многом (а в экстремальных условиях Севера в первую очередь) определяется состоянием здоровья. Поэтому при планировании и реализации планов освоения Арктики чрезвычайно важен учет широкого спектра неблагоприятных факторов, влияющих на организм человека. Это актуализирует исследование медико-биологических проблем освоения Арктической зоны по широкому кругу научных направлений, в том числе в аспекте охраны окружающей среды и ее правового обеспечения как имеющих непосредственное отношение к здоровью человека.

Целью данной работы являлся анализ проблем окружающей среды в Арктической зоне Российской Федерации и их влияния на состояние здоровья проживающего в данном регионе населения.

По результатам проведенного анализа авторами будут предложены правовые меры по снижению рисков для здоровья человека в Арктическом регионе (в районах Крайнего Севера).

Материалы и методы исследования. Исследовательский процесс строился на основе принципов научности и объективности полученного знания. Материалом для предпринятого анализа являлись результаты ранее проводившихся научных исследований в области физиологии и гигиены человека на Крайнем Севере, по выявлению основных факторов риска нарушений здоровья на данных территориях, а

также материалы иных медико-биологических исследований. Кроме того, использовались данные, полученные в ходе мониторинга окружающей среды в конкретных регионах Арктической зоны, а также данные комплексных геоэкологических исследований. Помимо этого анализу подвергалось содержание программных стратегических документов Российского государства в области освоения и развития Арктической зоны, а также содержание экологического законодательства. Конкретную методологию составил комплекс общенаучных и частнонаучных методов, среди которых основными выступили метод статистического и логического анализа, системно-функциональный метод, сравнительный метод, метод обобщения.

Результаты и обсуждение.

1. Воздействие факторов природной среды на организм человека в Арктике

Природно-климатическая среда Арктической зоны характеризуется обилием факторов, оказывающих негативное воздействие на здоровье проживающего здесь населения. В первую очередь к таким факторам следует относить холод, под которым многие исследователи склонны понимать всю совокупность охлаждающих метеорологических условий – низкие температуры воздуха, длительный период стояния снега, сильные ветры, недостаток солнечной инсоляции [18, с.5].

Холод влияет на теплообмен и работоспособность человека. Трудовая нагрузка в условиях холода требует больших физиологических затрат. Коэффициент полезного действия (КПД) физической работы на открытом воздухе в условиях Крайнего Севера примерно на 15-25% ниже, чем в средних широтах [12]. При этом для многих работающих в Арктической зоне имеется повышенный риск хронического воздействия холодового фактора.

Самой открытой к контакту с холодом является дыхательная система, которая наиболее уязвима, поскольку

не может быть полностью защищена от внешних условий. Воздействию холодного фактора способствует и то обстоятельство, что дыхательные пути и респираторные мембраны имеют наибольшую среди всех тканей организма поверхность контакта с окружающей средой, площадь которой примерно в 50 раз превышает поверхность тела [20]. Согласно медицинским исследованиям, местное воздействие холодного воздуха на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, трахеи и бронхиального дерева вызывает значительную потерю тепла и влаги, идущих на согревание и увлажнение вдыхаемого воздуха. Отрицательные температурные значения вдыхаемого воздуха требуют значительного функционального напряжения со стороны дыхательной системы и, в целом, создают для органов дыхания крайне агрессивную среду. Кроме того, вызванное холодом увеличение легочной вентиляции усугубляет вредное воздействие на организм химических веществ. К этому стоит добавить, что переохлажденный организм как таковой более чувствителен к промышленным ядам.

Помимо дыхательной системы, первоочередными объектами холодного воздействия в Арктической зоне являются открытые участки лица и головы (чаще всего нос и уши), а также кисти рук и стопы. Кровоснабжение в этих участках тела является периферическим и в силу этого они более подвержены обморожению. Кроме того, происходящее под влиянием холода сужение периферических кровяных сосудов усиливает центральное кровообращение и провоцирует повышение артериального давления. Даже охлаждение лба и головы может повысить артериальное давление и частоту пульса. Страдают в этой ситуации и суставы: под влиянием холода они теряют подвижность из-за повышения вязкости синовиальной жидкости [12]. Следует добавить, что действие холодного фактора в Арктике усиливается благодаря высокой скорости движения воздуха (т.е. сильного ветра).

Природными факторами Арктической зоны Российской Федерации, так же оказывающим и негативное воздействие на здоровье человека, являются повышенная электромагнитная активность и радиация. Первое неблагоприятное явление обусловлено сильной изменчивостью природной физической среды и связано с особенностями строения магнитосферы Земли в полярных районах. На данных

территориях колебания переменного геомагнитного поля и интенсивности космических солнечных лучей у поверхности планеты проявляются наиболее максимально. Это приводит к так называемым геомагнитным бурям, которые отражаются на функциональном состоянии организма человека [6, с.44-52]. В этот период увеличивается количество гипертонических кризов, инсультов, инфарктов миокарда, обостряется течение некоторых психических заболеваний и т.д. Вызывающая геомагнитные бури солнечная активность влияет и на содержание радона в атмосферном воздухе Арктической зоны, способствуя тем самым увеличению дозы ионизирующей радиации. К примеру, проведенное в Мурманской области (г.Апатиты) исследование показало, что среднее значение дозы облучения от природных источников ионизирующего излучения за счет атмосферного воздуха здесь в 12,5 раза выше, чем в среднем по России [7, с.93-111].

Характерным природным фактором Арктики, оказывающим негативное воздействие на здоровье человека, также является низкая влажность воздуха (особенно в морозные дни). Это снижает коэффициент использования кислорода в легких [8, с.213-217]. При сухом воздухе легкие усиленно теряют влагу. Это приводит к нарушению газообмена в альвеолах и формированию гипоксемии у северян (пониженное содержание кислорода в крови). Помимо этого, сухой воздух Арктического региона способствует потере влаги в кожных покровах и слизистых, что приводит к снижению их защитных функций. Следует отметить, что пониженная влажность воздуха является для жителей Арктики постоянным фактором среды обитания и характерна не только для открытых участков территории, но и для жилых и производственных помещений, что в свою очередь требует увлажнения воздуха в данных помещениях в зимний период и разработки новых средств индивидуальной защиты органов дыхания для работы на морозе [8, с.213-217].

Арктическая зона характеризуется и частыми суточными колебаниями атмосферного давления, причем весьма значительными. Данное обстоятельство также обуславливает серьезные риски нарушения здоровья населения.

Особенностью Арктического региона является необычный фотопериодизм: полярная ночь и полярный день. Оба природных явления сказываются на состоянии человеческого организ-

ма, в частности на развитии процессов старения, возрастной патологии и новообразований [9].

В целом следует заключить, что у человека в Арктической зоне происходит перестройка всех видов обмена веществ и гормонального регулирования. Организм жителей Арктики функционирует в более напряженном режиме, в связи с чем постепенно истощаются физиологические резервы. На Крайнем Севере по сравнению со средней полосой России повышены заболеваемость и смертность населения [17]. Чаще встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, костно-мышечной и нервной систем, органов пищеварения, поражения зубов и костной ткани. Отмечаются сокращение репродуктивного периода и ускорение возрастных изменений других физиологических функций. По нашему мнению, это обусловлено негативными природно-климатическими и антропогенными факторами, рождающими в своем совокупном действии на организм человека эффект «арктической синергии». Именно данный эффект усиливает вредное воздействие каждого неблагоприятного фактора окружающей среды в Арктической зоне. Все это приводит к значительным трудовым потерям, ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни [16, с.33-40].

К сожалению, устранить неблагоприятное воздействие природно-климатических факторов Арктики невозможно. В то же время интересы охраны здоровья граждан требуют принятия государственных мер, направленных на снижение вредных последствий такого воздействия. Как нам представляется, в данном случае стоит сосредоточиться на проведении профилактических мероприятий и разработке новых средств индивидуальной защиты. Отметим, что к этому нас, помимо прочего, побуждает российское законодательство [1,2], а также документы, принятые Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [24] и Арктическим советом.

2. Здоровье человека и антропогенное воздействие на окружающую среду

Помимо природных факторов, существенное влияние на здоровье человека в Арктической зоне Российской Федерации (как и во всей Арктике) оказывает техногенное загрязнение окружающей среды.

Интенсивность и масштабы происходящего в настоящем антропогенного воздействия на окружающую среду

уже несоизмеримы со способностью арктической экосистемы к естественному самоочищению. Ассимиляционный потенциал экосистемы исчерпан уже на современном этапе, и ситуация близка к критической. Арктическая экосистема находится в состоянии стресса [4, с.85]. В этой связи экологические проблемы Арктики привлекают внимание как арктических государств, так и государств, находящихся вне ее территории [10, с.133]. При этом возможность ликвидации последствий аварийных ситуаций в условиях Арктики осложняется условиями полярной ночи, многочисленными штормами с высокими волнами, густым туманом, многометровым льдом и возможностью столкновения с айсбергами [14, с.159].

Наша страна, являясь государством, третья часть территории которого приходится на районы Крайнего Севера, осознает свою ответственность за сохранение окружающей среды Арктического региона и отмечает это в основополагающих документах стратегического характера. Ключевым документом в этом смысле являются «Основы государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Сбережение уникальных экологических систем Арктики в данном документе относится к основным национальным интересам России.

Следующим важнейшим документом в отношении Арктики является «Стратегия развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2020 года», которая конкретизировала планируемые результаты деятельности по охране окружающей среды по этапам: на первом этапе реализации Стратегии должна быть обеспечена разработка единой национальной системы мониторинга состояния и загрязнения окружающей среды Арктической зоны, синхронизированной с аналогичными международными системами; на втором этапе – снижение и предотвращение негативного воздействия на окружающую среду Арктической зоны.

Отметим, что другие арктические государства – США, Канада, Норвегия, Дания – также уделяют серьезное внимание вопросам охраны окружающей среды и экологической безопасности в Арктике, однако на уровне стратегического планирования наша страна регламентирует данные вопросы наиболее детально.

Сказанное выше нельзя отнести к

действующему российскому законодательству в области охраны окружающей среды. Ни Федеральные законы «Об охране окружающей среды», «Об особо охраняемых природных территориях», ни другие федеральные законы и иные нормативные правовые акты в данной области не учитывают природно-климатической специфики Арктической зоны. А ведь именно она обуславливает необходимость установления особых природоохранных требований при осуществлении хозяйственной и иной деятельности в данном регионе. Тем не менее, российский законодатель в этих вопросах ограничивается существующими правовыми подходами, т.е. юридический инструментарий, используемый в Арктике практически аналогичен тому, который используется в средних широтах. К примеру, несмотря на то, что «Стратегия развития Арктической зоны...» предусматривает необходимость повышения ответственности предприятий-природопользователей, осуществляющих свою деятельность в Арктике, ни Уголовный кодекс РФ, ни Кодекс РФ об административных правонарушениях до сих пор не содержат специальных норм, регулирующих ответственность за загрязнение окружающей среды в Арктической зоне.

Особая уязвимость арктической экосистемы настоятельно требует и обязательного проведения государственной экологической экспертизы при планировании всех без исключения видов хозяйственной деятельности. Однако действующий Федеральный закон «Об экологической экспертизе» позволяет этого не делать, допуская возможность осуществления некоторых видов хозяйственной деятельности без проведения экспертизы. Разумеется, данный недостаток нормативно-правового регулирования создает риск нанесения необратимого экологического ущерба окружающей среде Арктического региона, а также вреда здоровью проживающего там населения.

Помимо названных нами федеральных законов корректировки требуют и другие нормативные акты, играющие огромную роль в промышленном освоении Арктики: Закон РФ «О недрах», ФЗ «О континентальном шельфе РФ» и ряд др. Более кардинальным и более приемлемым вариантом стало бы принятие комплексного Федерального закона «Об Арктической зоне Российской Федерации», в основу которого была бы изначально положена единая концепция правового регулирования,

учитывающая специфические природно-климатические, этно-культурные и медико-биологические особенности Арктического региона и обеспечивающая в т.ч. особый подход к использованию и охране окружающей среды как среды, формирующей здоровье человека.

Мощным фактором загрязнения Арктики является загрязнение нефтяными стоками бассейна Северного Ледовитого океана. Большинство рек Урала и Сибири впадают в арктические моря, неся в них нефтяные выбросы, попавшие в реки за тысячи километров от океанского побережья. Масштаб подобного загрязнения составляет несколько сотен тысяч тонн нефтепродуктов в год [19, с.118]. В результате концентрация загрязняющих веществ в российской части акватории Северного Ледовитого океана в несколько раз превышает норму. Как следствие отмечается накопление в арктических пищевых цепях – рыбе, наземных и особенно морских млекопитающих – стойких токсичных веществ (СТВ). Многие представители арктической фауны являются традиционными источниками питания для коренных народов Севера и данный путь попадания СТВ в организм человека остается одним из главных рисков здоровью человека в Арктической зоне.

Основной путь попадания нефти и нефтепродуктов в окружающую среду Арктического региона Российской Федерации – это разливы нефти. В России регулярно происходят аварии на нефтепроводах. При этом совокупный объем разлившейся нефти огромен – свыше 5 млн. т нефти ежегодно (данную цифру привел сотрудник кафедры Американских исследований Санкт-Петербургского государственного университета Н.А. Ченских, проводя сопоставление обнародованных данных об объемах добываемой нефти и о потерях нефтяного сырья при добыче и транспортировке по России). Для сравнения – это больше, чем объем разлившейся нефти в результате катастрофы в Мексиканском заливе в 2010 г., которая привела к экологическим последствиям планетарного масштаба. По оценкам экспертов, сотни буровых площадок и трубопроводов пересекают пути миграции диких животных и маршруты кочевков домашних оленей, оказав к настоящему времени негативное воздействие более чем на 40% площадей оленьих пастбищ и охотничьих угодий [15, с.48]. Помимо ущерба окружающей среде, данное обстоятельство создает реальные ри-

ски нарушения здоровья человека с учетом отмеченной нами ранее пищевой цепочки коренных малочисленных народов Севера (КМНС).

Нефтяные загрязнения воды и почвенного покрова не являются единственным негативным фактором окружающей среды Арктики, имеющим антропогенный характер. Помимо этого, колоссальные риски нарушения здоровья населения создает деятельность горнодобывающих предприятий, а также предприятий черной и цветной металлургии. В районах с развитой промышленностью концентрации тяжелых металлов, фторидов, сульфатов, соединений азота в поверхностных и подземных водах нередко находятся на уровне высокого и экстремально высокого загрязнения. Серьезное техногенное воздействие оказывается и на атмосферу. Если общий объем мировых промышленных выбросов SO_2 (двуокись серы, сернистый газ) составляет около 100 млн. т в год, то по России данный показатель составляет 9,2 млн. т [23, с.370-373]. При этом предприятия горнодобывающей отрасли выбрасывают в атмосферу ежегодно более 3 млн. т [11, с.73-75]. Большое негативное значение для здоровья человека в Арктической зоне имеют и выбросы твердых соединений, особенно нерастворимых соединений никеля, меди и кобальта, осуществляемые предприятиями севера Красноярского края и Кольского полуострова. Выбросы горнообогатительных предприятий во многом определяют и химический состав пыли в Арктическом регионе. Так, в Западной и Центральной Арктике пыль содержит до 25% Cu, 15% Ni, 11% S и 4% Co [5; 21, с. 369-374].

Воздействие загрязнений атмосферного воздуха в наибольшей степени проявляется в крупных промышленных центрах Арктической зоны, особенно в Норильске, угледобывающих городах Республики Коми, промышленных центрах Кольского полуострова. Это приводит к выраженным изменениям в иммунной, гормональной, кардиореспираторной, кроветворной и других жизненно важных системах человека (особенно у детей). Кроме того, атмосферный воздух ряда населенных пунктов, к примеру, г. Мончегорск (Мурманская область) и г.Норильск (Красноярский край), обладает повышенным канцерогенным риском.

Для здоровья населения Арктики заметным негативным фактором окружающей среды антропогенного происхождения является облучение радионуклидами. Следует отметить, что дли-

тельное время жители Арктической зоны Российской Федерации подвергались хроническому облучению радионуклидами, образовавшимися в атмосфере в результате ядерных испытаний на арктических полигонах. Выпадая с осадками, данные радионуклиды воздействовали на огромную территорию, нанося существенный вред здоровью людей. Прекращение ядерных испытаний снизило значение радиационного облучения как риска нарушения здоровья в Арктическом регионе, но не исключило его полностью. Даже сейчас жители некоторых арктических территорий, особенно Мурманской области, подвержены потенциальной опасности радиационного заражения. Этому способствует наличие большого количества источников радиационного излучения, имеющих антропогенное происхождение: атомные реакторы действующих и списанных подводных лодок, хранилища радиоактивных отходов, инфраструктурные объекты ледокольного флота Российской Федерации.

Таким образом, негативные факторы окружающей среды, имеющие антропогенное происхождение, продолжают составлять значительную долю рисков нарушения здоровья человека в Арктической зоне.

Заключение. Проведенное исследование позволило авторам сделать следующие выводы:

- Арктическая зона Российской Федерации является уникальным природно-сырьевым, экологическим и логистическим ресурсом не только нашей страны, но и всего мира. Индустриальное освоение Арктической зоны выступает в качестве объективной потребности Российской Федерации, являясь условием ее успешного экономического развития. При этом суровые природно-климатические условия создают значительные проблемы в процессе индустриального и инфраструктурного развития Арктического региона, оказывая негативное воздействие на здоровье человека. Колоссальное негативное воздействие на здоровье населения Арктики оказывают и накопившиеся за долгие годы последствия антропогенной нагрузки на окружающую среду;

- основными природными факторами негативного воздействия на здоровье человека в Арктике являются холодный фактор, повышенная электромагнитная активность, повышенное ионизирующее излучение, низкая абсолютная влажность воздуха, частые и резкие изменения атмосферного давления, специфический фотопери-

одизм. Данные природные факторы являются имманентными характеристиками окружающей среды Арктического региона и оказывают постоянное негативное воздействие на здоровье человека;

- негативными факторами окружающей среды Арктической зоны, имеющими антропогенное происхождение, являются: загрязнение поверхностных и подземных вод, а также почвенного покрова нефтепродуктами и отходами иных промышленных производств; повышенная концентрация стойких токсичных веществ (СТВ) в атмосферном воздухе индустриальных центров Арктического региона, спровоцированная выбросами горнодобывающих и горнообогатительных комплексов, а также предприятий черной и цветной металлургии; радионуклиды, накопившиеся в окружающей среде Арктической зоны в результате ядерных испытаний прошлых лет, а также потенциальная опасность от действующих техногенных источников радиации. Следует отметить, что негативное воздействие многих из перечисленных факторов на здоровье человека усиливается (эффект «арктической синергии») благодаря влиянию естественных природно-климатических условий Севера. Кроме того, экологические риски (в силу уязвимости арктических экосистем), а соответственно и риски для здоровья человека в результате антропогенного воздействия на окружающую среду, скорее всего, также носят имманентный характер;

- существенный вклад в снижение вредного воздействия антропогенной нагрузки на окружающую среду может внести эффективный механизм правового регулирования отношений человека и природы, учитывающий специфику экологии Арктического региона, в частности ее эндемичность и уязвимость. По мнению авторов, необходимо принять комплексный Федеральный закон «Об Арктической зоне Российской Федерации», обеспечивающий особый правовой режим использования и охраны окружающей среды российской Арктики. Кроме того, необходимо включить в отраслевое законодательство нормы, регулирующие правовое положение природных и природно-ресурсных объектов в Арктике.

Литература

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федер. закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ [ред. от 06.03.2019] // Собрание законодательства РФ. - 28.11.2011. - № 48. - ст. 6724.

On the basis of the protection of public health in the Russian Federation: Feder. Law dated 21.11.2011 No. 323-FZ [ed. from 06.03.2019] // Meeting of the legislation of the Russian Federation. - 11/28/2011. - № 48. - Art. 6724.

2. Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента РФ от 09.10.2007 № 1351 [ред. от 01.07.2014] // Собрание законодательства РФ. - 15.10.2007. - № 42. - ст. 5009.

On approval of the Concept of the demographic policy of the Russian Federation for the period until 2025: Presidential Decree dated 09.10.2007 No. 1351 [ed. from 01.07.2014] // Meeting of the legislation of the Russian Federation. - 10/15/2007. - № 42. - Art. 5009.

3. Основы государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2020 года и дальнейшую перспективу: утв. Президентом РФ от 18.09.2008 № Пр-1969 // Российская газета. - № 53п. - 30.03.2009. - (разделы I-IV).

The fundamentals of the state policy of the Russian Federation in the Arctic for the period up to 2020 and further perspective: app. by the President of the Russian Federation of 18.09.2008 No. Pr-1969 // Rossiyskaya gazeta. - No. 53p. - 03/30/2009. - (Sections I-IV).

4. Агбалян Е.В. Предикторы экологического стресса Центральной Арктики / Е.В. Агбалян // Научный вестник Ямало-Ненецкого автономного округа. - 2014. - №2 (83) - С.81-86.

Agbalyan E.V. Predictors of environmental stress in the Central Arctic / E.V. Agbalyan // Scientific Herald of the Yamalo-Nenets Autonomous Region Publisher: State Institution of the Yamal-Nenets Autonomous Region «Scientific Center for the Study of the Arctic» (Salekhard). - 2014. - №2 (83). - Pp.81-86.

5. Арктика на пороге третьего тысячелетия (ресурсный потенциал и проблемы экологии) // И. С. Грамберг, Д. А. Додин, Н. П. Лавров [и др.]. / Отв. ред. д. г. - м. н. Д. А. Додин. - Санкт-Петербург: Наука, 2000. - 247 с.

The Arctic on the threshold of the third millennium (resource potential and environmental problems) / I. S. Gramberg, D. A. Dodin, N. P. Laverov [et al.]. - St. Petersburg: Science, 2000. - 247 p.

6. Белишева Н.К. Значение вариаций геомагнитного поля для функционального состояния организма человека в высоких широтах / Н.К. Белишева, А.А. Конрадов // Геофизические процессы и биосфера. - 2005. - Т.4, №1/2. - С.44-52.

Belisheva N.K. The value of geomagnetic field variations for the functional state of the human body in high latitudes / N.K. Belisheva, A.A. Konradov // Geophysical processes and the biosphere. - 2005. - V.4, №1/2. - Pp.44-52.

7. Белишева Н.К. Медико-биологический мониторинг - как средство оценки качества окружающей среды для здоровья населения на Севере / Н.К. Белишева, Л.В. Талыкова, Н.А. Мельник // Материалы VII Северного социально-экологического конгресса. - М.: ООО «Первая Оперативная Типография», 2012. - С.93-111.

Belisheva N.K. Medical and biological monitoring - as a means of assessing the quality of the environment for the health of the population in the North / N.K. Belisheva, L.V. Talykova, N.A. Melnik // Proceedings of the VII Northern Socio-Ecolog-

ical Congress. - M. LLC "First Operational Printing". - 2012. - Pp.93-111.

8. Величковский Б.Т. Причины и механизмы снижения коэффициента использования кислорода в легких человека на Крайнем Севере / Б.Т. Величковский // Биосфера. - 2010. - Т.1, №2. - С.213-217.

Velichkovsky B.T. The causes and mechanisms of reducing the utilization of oxygen in the human lungs in the Far North / B.T. Velichkovsky // Biosphere. - 2010. - Vol. 1, №2. - Pp.213-217.

9. Виноградова И.А. Световой режим Севера и возрастная патология / И.А. Виноградова, В.Н. Анисимов. - Петрозаводск: Петро-Пресс, 2012. - 128 с.

Vinogradova I.A. Light regime of the North and age pathology / I.A. Vinogradova. - Petrozavodsk. Petro-Press, 2012. - 128 p.

10. Гладун Е.Ф. Охрана окружающей среды в Арктике в период промышленного освоения: анализ законодательства Арктических государств / Е.Ф. Гладун // Вестник Тюменского государственного университета. Социально-экономические и правовые исследования. - 2015. - Т.1, №3 (3). - С.132-142.

Gladun E.F. Environmental protection in the Arctic in the period of industrial development: an analysis of the legislation of the Arctic states / E.F. Gladun // Bulletin of the Tyumen State University. Socio-economic and legal research. - 2015. - V.1, №3 (3). - Pp.132-142.

11. Додин Д.А. Геоэкологические аспекты мониторинга окружающей среды Российской Арктики / Д.А. Додин, Л.К. Говоркова, М.А. Садиков // Современная геодинамика, глубинное строение и сейсмичность платформенных территорий и сопредельных регионов: материалы международной конференции. - Воронеж, 2001. - С.73-75.

Dodin D.A. Geoeological aspects of environmental monitoring in the Russian Arctic / D.A. Dodin, L.K. Govorkov, M.A. Sadikov // Modern geodynamics, deep structure and seismicity of platform territories and adjacent regions: materials of the international conference. - Voronezh, 2001. - Pp.73-75.

12. Кандрор И.С. Очерки по физиологии и гигиене человека на Крайнем Севере / И.С. Кандрор. - М.: Медицина, 1968. - 279 с.

Kandror I.S. Essays on human physiology and hygiene in the Far North / I.S. Kandror. - M.: Medicine, 1968. - 279 p.

13. Колосов Ю.М. Международное право: учебник / Ю.М. Колосов, Э.С. Кривчикова / отв. ред. А. Н. Вылегжанин. - М.: Высшее образование, Юрайт-Издат. 2009. - 1012 с.

Kolosov Yu.M. International Law: textbook / Yu.M. Kolosov, E.S. Krivchikova / red. A.N. Vylegzhanin. - M.: Higher education, Yurayt-Izdat. 2009. - 1012 p.

14. Кондратьева В.И. Арктика: перспективы устойчивого развития / В.И. Кондратьева, Ю.Ф. Лукин // Арктика и Север. - 2015. - №18. - С.148-169.

Kondratyeva V.I. Arctic: prospects for sustainable development / V.I. Kondratyeva, Yu.F. Lukin // Arctic and North. - 2015. - №18. - Pp.148-169.

15. Лиманзо А.Г. Роль общин коренных малочисленных народов Севера в устойчивом развитии региона / А.Г. Лиманзо // В мире коренных народов: альманах / под ред. С.Н. Харючи. - М. 2014. - С.48-52.

Limanzo A.G. The role of the indigenous communities of the North in the sustainable develop-

ment of the region / A.G. Limanzo // In the World of Indigenous Peoples: Almanac. / pod red. S.N. Kharyuchi. - M. 2014. - Pp.48-52.

16. Солонин Ю.Г. Медико-физиологические проблемы в Арктике / Ю.Г. Солонин, Е.Р. Бойко // Известия Коми научного центра УрО РАН. - 2017. - №4. (32). - С.33-40.

Solonin Yu.G. Medical and physiological problems in the Arctic / Yu.G. Solonin, E.R. Boyko // News of the Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. - 2017. - №4. (32). - Pp.33-40.

17. Хаснулин В.И. Введение в полярную медицину / В.И. Хаснулин - Новосибирск: СО РАН, 1998. - 337 с.

Hasnulin V.I. Introduction to polar medicine. / V.I. Hasnulin - Novosibirsk. SB RAMS. 1998. - 337 p.

18. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике / В.П. Чашин, А.Б. Гудков, О.Н. Попова [и др.] // Экология человека. - 2014. - № 1. - С. 3-12.

Characteristics of the main risk factors for health disorders of the population living in areas of active nature management in the Arctic / V.P. Chashchin, A.B. Gudkov, O.N. Popova [et al.] // Human Ecology. - 2014. - № 1. - Pp. 3-12.

19. Ченских Н.А. Фактор экологической безопасности в хозяйственной деятельности США и России в Арктике / Н.А. Ченский // Азимут научных исследований: экономика и управление. - 2015. - №4 (13). - С.116-120.

Chenskikh N.A. The environmental safety factor in the economic activities of the United States and Russia in the Arctic / N.A. Chenskikh // Scientific Research Azimuth: Economics and Management. - 2015. - №4 (13). - Pp.116-120.

20. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких / А. Г. Чучалин - М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. - 512 с.

Chuchalin A. G. Chronic obstructive pulmonary diseases / A. G. Chuchalin - M.: ZAO «Publishing house BINOM», 1999. - 512 p.

21. Юдахин Ф.Н. Аэротехногенное загрязнение окружающей среды Архангельской агломерации и прилегающих к ней территорий / Ф.Н. Юдахин, О.А. Лобанова, С.Н. Тарханов // Геоэкология. Инженерная геология, гидрогеология, геокриология. - 2001. №4. - С.369-374.

Yudakhin F.N. Aerotechnogenic pollution of the Arkhangelsk agglomeration and adjacent territories / F.N. Yudakhin, O.A. Lobanova, S.N. Tarkhanov // Geoeology. Engi+neering geology, hydrogeology, geocryology. - 2001. - №4. - Pp.369-374.

22. Юшкин Н.П. Минеральные ресурсы Российской Арктики / Н.П. Юшкин, И.Н. Бурцев // Север как объект комплексных региональных исследований / Отв. ред. В.Н. Лажечев. - Сыктывкар, 2005. - 512 с.

Yushkin N.P. Mineral resources of the Russian Arctic / N.P. Yushkin, I.N. Burtsev // North as an object of complex regional studies / red. V.N. Lazhentsev. - Syktvykar, 2005. - 512 p.

23. Gudkov A.B. Metabolic Changes in workers under conditions of Expedition shift work Schedule beyond the Polar Circle / A.B. Gudkov, Ju.R. Tedder // Human Physiology. - 1999. - Vol.25. - №3. - P.370-373.

24. The World Health Report 2002/ Reducing Risks, Promoting Healthy Life. - Geneva, 2002. - 248 p.

В.П. Новицкая, Е.И. Прахин

ВЛИЯНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ВИТАМИНИЗАЦИИ РАЦИОНОВ ШКОЛЬНИКОВ ЗАПОЛЯРЬЯ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ MORFOFUNKЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.25

УДК 577.16:371.217.2:612.017.1

Проведено репрезентативное исследование влияния витаминизации детей Севера на один из важнейших показателей здоровья – иммунитет. Выявлены особенности вариабельности морфофункциональных показателей иммунной системы школьников после длительной витаминизации в условиях Заполярья. Установлено, что после включения поливитаминов в рацион детей наблюдались снижение уровня катехоламинов (КА) и повышение содержания серотонина в лимфоцитах крови. Выявлено, что в группе мальчиков уровень КА снижался в большей степени, чем у девочек. Также после приёма поливитаминов у детей отмечалось повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови.

Ключевые слова: Север, школьники, витаминизация, вариабельность показателей крови.

The paper reports a representative study of the vitaminization effect of children in the North (Norilsk) on one of the most important indicators of health - immunity. Features of variability of morphofunctional indicators of the immune system of schoolchildren after prolonged vitaminization in the conditions of the Arctic are revealed. It was found that after the inclusion of multivitamins in the diet of children, a decrease in the level of catecholamines (CA) and an increase in the content of serotonin in blood lymphocytes were observed. It was revealed that in the group of boys, the level of CA decreased to a greater extent than in girls. Also, after taking multivitamins in children, an increase in the content of stab neutrophils in the peripheral blood was noted.

Keywords: North, schoolchildren, vitaminization, variability of blood parameters.

Введение. Востребованность научных исследований, детализирующих результаты дополнительной витаминизации рационов школьников, связана с тем, что фактическое питание детей 7-14 лет в Заполярье характеризуется существенным дефицитом микро- и макронутриентов, что повышает риск развития многих заболеваний [1, 5, 7, 12]. Особенно важна оптимальная обеспеченность витаминами детей младшего школьного возраста, когда происходят интенсивный рост и формирование организма.

В Национальной программе по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России подчеркнуто, что одним из методов выбора, выгодно отличающимся от других, является витаминизация рационов питания детей с использованием поливитаминовых препаратов [5]. Это обосновано ранее и в России [1,5,7], и за рубежом [9,11,12].

Для достоверной доказательности эффекта применения витаминных комплексов с профилактической целью объект изучения должен включать характеристики гомеостатических систем индикаторов адаптационных

возможностей организма. Этим требованиям отвечают клетки крови как компоненты иммунной системы, участвующей в адаптивных реакциях по сохранению изменившегося гомеостаза [3,10].

Общеизвестно участие клеток крови в механизмах адаптации организма, в том числе и к условиям Крайнего Севера [2,4]. Моноаминергические системы осуществляют своё влияние на иммунные реакции через систему гипоталамус – гипофиз – надпочечники. Реализация этих процессов происходит путём воздействия медиаторов и гормонов на соответствующие рецепторные структуры клеток иммунной системы [3,10]. Известно, что гормоны и нейромедиаторы могут влиять на функциональную активность этих клеток, вызывая либо стимуляцию иммунного ответа с повышением пролиферативных способностей клеток, либо активировать супрессорную активность, снижая уровень иммунного ответа [2,3,10]. В литературе имеются сведения о том, что комплексы витаминов и минералов проявляют иммуномодулирующую и антиоксидантную активность, оказывают адаптогенное действие на организм [1,3,7].

Исследований, посвящённых изучению вариабельности показателей иммунной системы у детей младшего школьного возраста после длительной витаминизации в условиях Крайнего Севера, нет, что определяет ак-

туальность и научную новизну данной работы.

Цель исследования: выявить особенности вариабельности морфофункциональных показателей иммунной системы школьников после длительной витаминизации в условиях Заполярья.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились школьники представители пришлого населения Севера в возрасте 10-11 лет, проживающие в г. Норильске (60 чел.). Учащиеся одной школы, регулярно принимавшие в течение учебного года с сентября по март отечественный поливитаминовый комплекс по 1 драже один раз в день, составили основную группу наблюдения (n=30, 15 девочек и 15 мальчиков). Учащиеся другой школы, не принимавшие поливитамины, составили группу сравнения (n=30, 15 девочек и 15 мальчиков). Обе школы находились в районах с одинаковой экологической ситуацией. Критерием включения в исследование было то, что дети были соматически здоровы, не принимали другие лекарственные препараты и витаминные комплексы, не подвергались вакцинации в этот период. Обследование детей проводили по согласованию с администрацией школ, при подписании родителями информированного согласия на проведение данного наблюдения и исследования. Критерием исключения из исследования были от-

клонения в состоянии детей и несогласие детей и родителей.

В качестве средства для профилактической витаминизации был использован поливитаминный комплекс, содержащий основные витамины, состав которого близок к физиологическим суточным потребностям детей школьного возраста [4]. В состав одного поливитаминного драже входили следующие компоненты: витамины А - 3300 МЕ (200% от суточной потребности); В₁ - 0,002 г (133%); В₂ - 0,003 г (143%); В₁₂ - 0,000002 г (6,7%); РР - 0,02 г (100%); Р - 0,01 г (6,7%); Е - 0,01 г (56%); С - 0,075 г (107%); фолиевая кислота - 0,00007 г (17,5%) и пантотенат кальция - 0,03 г (60%).

После витаминизации у детей брали кровь из пальца. Люминесцентно-гистохимическим методом Н. Yokoо и соавт. (1982) в модификации В.П. Новицкой (2000) в лимфоцитах на мазках крови определяли содержание моноаминов - катехоламинов (КА) и серотонина (Сер) [6]. Уровень катехоламинов и серотонина выражали в условных единицах (у.е.) и вычисляли соотношение катехоламины:серотонин (КА/Сер).

Гематологическим методом определяли состав лейкоцитов крови в процентах (лейкоцитарная формула): эозинофилы (Э), базофилы (Б), палочкоядерные нейтрофилы (П), сегментоядерные нейтрофилы (С), лимфоциты (Л), моноциты (М). В качестве интеграционного теста использовали адаптационный индекс Гаркави, вычисленный по соотношению процентного содержания лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в гемограмме (Л/С).

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ «Statistica v. 6.1». Данные представлены в виде $\bar{X} \pm x$, где \bar{X} – среднее арифметическое, x – ошибка среднего. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Проведённые исследования показали, что изменения морфофункциональных параметров клеток иммунной системы у обследованных групп детей характеризуются существенными различиями. Прежде всего, выявлено, что уровень катехоламинов в лимфоцитах детей, проживающих в условиях Севера (группы сравнения), значительно выше, а уровень серотонина значительно ниже, чем у детей, проживающих в средних широтах [6]. Такое со-

отношение, вероятно, связано с большим напряжением адренергических систем в экстремальных условиях Заполярья, когда организм ребенка в определенной степени предохраняется от действия их избытка путём накопления катехоламинов преимущественно в форменных элементах крови.

Включение поливитаминного комплекса в рационы детей Заполярья позволило выявить зависимость вариабельности морфофункциональных параметров иммунной системы от пола ребёнка. После витаминизации у детей основной группы выявлены снижение содержания КА и повышение уровня серотонина в лимфоцитах крови относительно показателей детей группы сравнения (табл.1). Так, при сравнении степени снижения содержания в лимфоцитах КА выявлено, что у мальчиков основной группы уровень КА снизился в 2,6 раза ($p < 0,001$), тогда как у девочек - только в 1,5 раза ($p < 0,01$) относительно детей группы сравнения. Таким образом, после приёма поливитаминов у мальчиков основной группы уровень КА оказался ниже на 41,7% ($p < 0,001$), чем у девочек. При сравнении степени повышения содержания серотонина в лимфоцитах детей выявлено, что у девочек основной группы уровень серотонина

возрос в 2 раза ($p < 0,01$) тогда как у мальчиков - только в 1,5 раза ($p < 0,05$) относительно детей группы сравнения. Соответственно и соотношение КА/Сер у мальчиков основной группы оказалось ниже в 3,8 раза ($p < 0,01$), а у девочек только в 2,5 раза ниже ($p < 0,01$) относительно детей группы сравнения. Таким образом, соотношение КА/Сер у мальчиков ниже в 2 раза ($p < 0,01$), чем у девочек основной группы (табл.1). Сами по себе эти факты свидетельствуют о возможном снижении скорости захвата КА лимфоцитами или снижении их синтеза клетками. Уровень моноаминов характеризует половой диморфизм реактивности клеток иммунной системы у школьников Крайнего Севера.

Снижение этого соотношения у детей Севера после витаминизации свидетельствует об изменении баланса нейромедиаторов, которые играют огромную роль в процессах адаптации человека к условиям Севера. Исследование показало, что с помощью поливитаминов избирательно модулируется активность периферических моноаминергических структур.

Анализ полученных нами гематологических параметров (табл.2) у детей - представителей пришлого населения (группы сравнения) показал, что характеристика клеточного состава пе-

Таблица 1

Содержание моноаминов в лимфоцитах крови детей двух школ г. Норильска после витаминизации ($\bar{X} \pm x$)

Показатель	Группа основная		Группа сравнения	
	девочки n=15	мальчики n=15	девочки n=15	мальчики n=15
Катехоламины (у.е.)	42,0 ± 3,57**	24,5 ± 1,9***	62,2 ± 3,99	63,93 ± 3,23
Серотонин (у.е.)	130,8 ± 21,34**	127,7 ± 12*	65,86 ± 6,14	85,2 ± 5,11
КА/Сер	0,42 ± 0,09***	0,21 ± 0,02**	1,05 ± 0,11	0,8 ± 0,07

Примечание. В табл. 1-2 статистически значимые различия между группой детей, принимавших витамины (основная группа), и группой сравнения: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 2

Показатели лейкоцитарной формулы крови детей двух школ г. Норильска после витаминизации ($\bar{X} \pm x$)

Показатель	Группа основная		Группа сравнения	
	девочки n=15	мальчики n=15	девочки n=15	мальчики n=15
Э, %	5,3 ± 1,31	4,47 ± 0,82	4,2 ± 0,93	5,53 ± 0,65
Б, %	0,3 ± 0,16*	0,31 ± 0,11	1,13 ± 0,28**	0,26 ± 0,12
П, %	4,7 ± 0,12*	4,15 ± 0,11*	3,13 ± 0,15	2,53 ± 0,12
С, %	40,9 ± 1,74	39,73 ± 2,02	41,93 ± 1,79	43,4 ± 1,68
Л, %	46,5 ± 1,69	50 ± 1,92	48,13 ± 1,49	47,06 ± 1,87
М, %	2,3 ± 0,38**	1,26 ± 0,2	1,46 ± 0,28	1,2 ± 0,2
Л/С	1,16 ± 0,08	1,34 ± 0,1	1,19 ± 0,01	1,12 ± 0,08

риферической крови в основном подчиняется закономерностям, подробно изученным и хорошо известным в литературе. В этих группах зарегистрированы высокие значения адаптационного индекса Гаркави, которые соответствуют реакции повышенной активности организма.

Отмеченный нами сдвиг уровня нейромедиаторов после профилактической витаминизации отражается и на составе лейкоцитарной формулы (табл.2). Исходная структура показателей состава крови (группа сравнения) по половому признаку у школьников Заполярья достоверно не различалась. Можно лишь отметить, что у девочек группы сравнения уровень базофилов на 80% ($p < 0,01$) выше, чем у мальчиков. Такую структуру параметров крови, по-видимому, можно расценить как один из вариантов региональной специфики.

Нами выявлено, что после витаминизации имеют место различия в лейкоцитарной формуле между девочками и мальчиками. Так, у девочек основной группы выявлено снижение содержания базофилов в 3,76 раза ($p < 0,05$) относительно девочек группы сравнения. Известно, что между базофилами периферической крови и тканевыми базофилами существует тесная функциональная связь. Замечено, что при снижении клеток одного типа число клеток другого типа увеличивается [3]. Активация тканевых базофилов обычно сопровождается высвобождением биологически активных компонентов, например, серотонина [3]. Подтверждение этому мы видим в том, что после витаминизации в лимфоцитах детей основной группы г. Норильска уровень серотонина оказался выше, чем у детей группы сравнения.

Наряду с изменением баланса нейромедиаторов после приёма поливитаминов у детей основной группы выявлено изменение процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов. Как у девочек, так и у мальчиков основной группы наблюдалось повышение в 1,5-1,6 раза ($p < 0,05$) процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов относительно детей группы сравнения, что свидетельствует об активации клеток костного мозга, вероятно, вследствие приема поливитаминов.

Описанные результаты уточняют представления о том, что увеличение палочкоядерных нейтрофилов обычно происходит при остром или несильном хроническом стрессе. Развитие нейтрофильного лейкоцитоза связано

главным образом с увеличенным поступлением из клеточного резерва в циркуляцию костномозговых или сосудистых нейтрофилов, рекрутирование которых потенцируется глюкокортикоидами и моноаминами. Согласно современным представлениям, центральным адренергическим, дофаминергическим и серотонинергическим структурам принадлежит координирующая роль в реализации ответа системы крови на воздействие чрезвычайных раздражителей различной этиологии [2].

Кроме того, в основной группе девочек установлено повышение на 45,2% ($p < 0,01$) процентного содержания моноцитов относительно основной группы мальчиков (табл.2). После витаминизации в основных группах школьников также отмечались высокие значения адаптационного индекса Гаркави, которые соответствуют реакции повышенной активации организма.

Заключение. Результаты исследования показали всю сложность и мультивариантность функционирования иммунной системы школьников в условиях Крайнего Севера после включения в рационы питания поливитаминов. Установлено изменение баланса регуляторных показателей в лимфоцитах школьников, которое может менять функциональную активность этих клеток. Снижение уровня КА и увеличение содержания серотонина связаны не только с влиянием витаминного комплекса на биохимические механизмы, синтез и распад моноаминов, но и с состоянием метаболических и регуляторных систем у жителей Севера. Проведённая витаминизация среди школьников Заполярья существенно изменяет баланс клеточных элементов периферической крови у детей этого региона.

Литература

1. Васильев А.В. Перспективные задачи оптимизации питания на основе современных методов оценки пищевого статуса и энерготрат / А.В. Васильев, Э.В. Каспаров, Е.И. Прахин // Вопросы детской диетологии – 2010. – Т.8, № 3. – С.44-46.
2. Vasilyev A.V. Perspective tasks of optimizing nutrition based on modern methods of assessing food status and energy expenditure / A.V. Vasilyev, E.V. Kasparov, E.I. Prakhin // Pediatric Nutrition. – 2010. – V.8, № 3. – P.44-46.
3. Дыгай А.М. Моноаминергическая регуляция кроветворения при экстремальных воздействиях / А.М. Дыгай, Е.Г. Скурихин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т.151, №2. – С.132-139.
4. Dygai A.M. Monoaminergic regulation of blood formation under extreme conditions / A.M.

Dygai, E.G. Skurikhin // Bulletin experimental biology and medicine. – 2011. – V.151, №2. – P.132-139.

3. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей / В.А. Козлов, А.Г. Борисов, С.В. Смирнова [и др.]. – Новосибирск: Наука, 2009. – 274 с.

Practical aspects of the diagnosis and treatment of immune disorders: a guide for physicians. / V.A. Kozlov, A.G. Borisov, S.V. Smirnova [et al.]. – Novosibirsk: Nauka, 2009. – 274 p.

4. Методические рекомендации. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ. МР 2.3.1. 24-32-08 от 18 декабря 2008. // Вопросы детской диетологии. – 2011. – Т.9, № 6. – С. 62-76.

Guidelines. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. MR 2.3.1. 24-32-08 dated December 18, 2008. // Pediatric Nutrition. – 2011. – V. 9, №6. – P. 62-76.

5. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике) / Союз педиатров России [и др.]. – М.: Педиатр, 2017. – 152 с.

National Program on Optimization of the Provision of Vitamins and Minerals of Russian Children: (and the use of vitamin and vitamin-mineral complexes and fortified products in pediatric practice) / Union of Pediatricians of Russia [et al.]. – M.: Pediatr, 2017. – 152 p.

6. Новицкая В.П. Модификация метода определения моноаминов в лейкоцитах на мазках периферической крови / В.П. Новицкая // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – №1. – С.24,33.

Novitskaya V.P. Modification of the method for the determination of monoamines in leukocytes on peripheral blood smears / V.P. Novitskaya // Clinical laboratory diagnostics. – 2000. – №1. – P. 24,33.

7. Шевченко И.Ю. Научное обоснование коррекции питания и пищевого статуса детей школьного возраста Красноярского края: автореф. дисс... д-ра мед. наук / И.Ю. Шевченко. – Кемерово, 2009. – 33 с.

Shevchenko I.Yu. Scientific rationale for the correction of nutrition and nutritional status of school-age children in the Krasnoyarsk Territory: author. diss... MD / I. Yu. Shevchenko. – Kemerovo, 2009. – 33 p.

8. Chavan S.S. Essential Neuroscience in Immunology / S.S. Chavan, K.J. Tracey // J. Immunol. – 2017. – V. 198, №9. – P. 3389–3397. DOI: 10.4049/jimmunol.1601613.

9. Suboptimal micronutrient intake among children in Europe / B. Kaganov, M. Caroli, A. Mazur [et al.] // Nutrients. – 2015. – V.7, №5. – P. 3524-3535. DOI:10.3390/nu7053524.

10. Nicholson L.B. The immune system / L.B. Nicholson // Essays Biochem. – 2016. – V. 60, №3. – P.275–301. DOI: 10.1042/EBSC20160017

11. Sichert-Hellert W. Vitamin and mineral supplements use in German children and adolescents between 1986-2003: results of the DONALD study / W. Sichert-Hellert, M. Kersting // Ann.Nut.Metab. – 2004. – V. 48, №6. – P.414-419. DOI:10.1159/000083574

12. Use of multiple micronutrient powders for point-of-use fortification of foods consumed by infants and young children aged 6-23 months and children aged 2-12 years. WHO. 2016. – 60p. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

С.Н. Коломейчук, А.В. Морозов, Д.А. Петрашова,
В.В. Пожарская, Е.Б. Стафеева, И.А. Виноградова,
М.Б. Бочкарев, Б.А. Тарасов

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.26

УДК 616.8-009.836.12-053.2(98)

ДНЕВНАЯ СОНЛИВОСТЬ И ПАРАМЕТРЫ СНА ДЕТЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РФ

В рамках проекта были исследованы параметры сна и дневной сонливости у детей в возрасте 7-12 лет, проживающих в Арктической зоне России. Половых различий в дневной сонливости не обнаружено. Показана задержка времени отхода ко сну для большинства детей. По самоопросникам выявлены пробуждения среди ночи практически у половины детей, а у 43,3% обследуемых детей Европейского Севера России в легкой или умеренной степени выражена бессонница. Нами показано, что возраст ребенка оказывает влияние на уровень дневной сонливости. Следовательно, дети старшего возраста должны спать больше, чем дети младшего возраста, чтобы достичь того же уровня внимательности и когнитивных способностей. Таким образом, дети компенсируют недосыпание в течение следующего дня за счет дневного сна.

Ключевые слова: дневная сонливость, хронотип, дети, Арктика, возраст.

Parameters of sleep and excessive daytime sleepiness were studied in children aged 7-12 years living in the Arctic zone of Russia. No gender differences in daytime sleepiness were found. The delay in bedtime onset for most children is reported. Self-questionnaires revealed awakenings in the middle of the night in almost half of the children, and insomnia was mild or moderate in 43.3% of the examined children in the European North of Russia. We have shown that children's age affects the level of daytime sleepiness. Consequently, older children must sleep more than younger ones to achieve the same level of alertness and cognitive ability. Thus, children compensate for lack of sleep during the next day via daytime nap.

Keywords: daytime sleepiness, chronotype, children, Arctic, age.

Введение. Параметры сна человека определяются рядом биологических, климатических и социальных факторов [3]. В современном обществе значительную часть времени люди проводят в закрытом пространстве, поэтому логично предположить, что сигналы социального времени играют основную роль в синхронизации ритма сна – бодрствования. Вместе с тем недавно проведенное исследование показало, что фаза ритма сна – бодрствования (хронотип) человека определяется временем восхода Солнца [18]. С ростом индустриализации общества усиливается разница между социальными и биологическими часами. Среди насе-

ления мегаполисов повышена частота выявления лиц с поздним хронотипом, для которых характерна десинхронизация циркадианной системы, получившая название «социальный джетлаг» [2]. По этой причине лица с поздним хронотипом имеют более низкую успеваемость в школе [14], более склонны к потреблению стимуляторов [2]. В школьном возрасте у большинства детей сохраняется продолжительность сна 10–11 ч, однако повышенная учебная и физическая нагрузка может негативно влиять на сон ребенка. Эти нарушения часто идут в комплексе с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (эмоциональные реакции и когнитивные нарушения) [1]. Исследования дневной сонливости школьников в разных странах выявили довольно высокую частоту распространения, особенно в период полового созревания от 51% в Турции [15] до 63% в Японии [12] и 68% в Канаде [20]. В России данная проблема практически не изучена среди школьников младшего школьного возраста.

Целью настоящей работы является изучение влияния различных факторов на сонливость детей и подростков, проживающих на севере Европейской части России.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в 2018 г. среди учеников 1-6 классов средних школ, расположенных в 8 населенных пунктах Европейского Севера РФ: в Республике Карелия – г. Петрозаводск, г. Кемь, г. Костомукша, с. Видлица, п.

Рабочееостровск; в Мурманской области – г. Апатиты, г. Оленегорск, пгт. Умба. Программа исследования одобрена Комитетом по биоэтике Института биологии Кар НЦ РАН и Комитетом по медицинской этике при Минздраве Республики Карелия (протокол №41 от 01.08.2018). Все респонденты или их законные представители были ознакомлены с целью предстоящего исследования и подписывали информированное согласие на участие в нем. Анкеты ученикам раздавали учителя или школьные психологи. Не полностью заполненные анкеты и анкеты с несколькими ответами вместо одного исключали из анализа.

На подготовительном этапе мы провели исследование для оценки надежности и валидности русской версии детской дневной шкалы сонливости (PDSS-RUS) [17]. Далее в рамках проекта у школьников предлагалось оценить встречаемость различных нарушений сна и выявить взаимосвязь особенностей сна с различными факторами образа жизни. Оценивались: демографические данные, образ жизни, успеваемость в школе и шкала выраженности дневной сонливости у подростков (Pediatric Daytime Sleepiness Scale). Каждому опрашиваемому предлагалось ответить на вопросы, касающиеся личных данных, а также заполнить Мюнхенский тест для оценки хронотипа (MCTQ). Обработку анкет проводили согласно работам MCTQ – [18]. Хронотип выражали как середину фазы сна в выходной день в часах с

Институт биологии Карельского научного центра РАН, г.Петрозаводск: **КОЛОМЕЙЧУК Сергей Николаевич** – к.б.н., с.н.с., sergey_kolomeychuk@rambler.ru, **МОРОЗОВ Артем Владимирович** – вед.биолог, artem.morozov@yandex.ru, **СТАФЕЕВА Елена Борисовна** – вед. биолог, bio@krc.karelia.ru, **ПЕТРАШОВА Дина Александровна** – к.б.н., с.н.с., зав. лаб. ФИЦ Кольский научный центр РАН, г.Апатиты; **ПОЖАРСКАЯ Виктория Викторовна** – к.б.н., н.с. НИЦ медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике ФИЦ КНЦ РАН, г.Апатиты, vvr@medknc.ru; **ВИНОГРАДОВА Ирина Анатольевна** – д.б.н., проф., зав. кафедрой Мед. ин-та Петрозаводского гос. ун-та, iri89569627@yandex.ru; **БОЧКАРЕВ Михаил Викторович** – м.н.с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург; **ТАРАСОВ Борис Александрович** – АНО Экспертный совет «Проектный офис развития Арктики», г. Москва, post_tba@gmail.com.

поправкой на «долг» сна, накопленный за учебные дни. Чем больше значение показателя, тем к более позднему хронотипу человек относится. Вычисляли среднюю продолжительность сна за неделю.

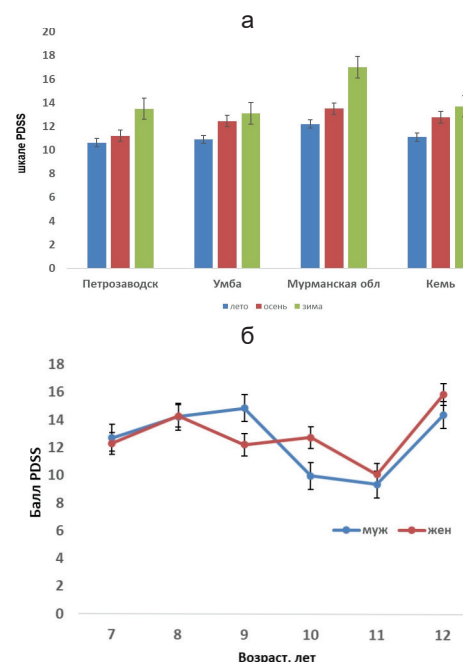
Статистическая обработка была произведена в пакете программ PAST Norway.

Результаты и обсуждение. Средний возраст детей составил $10,62 \pm 2,87$ лет. В табл. 1 представлены сведения о половом и возрастном составе опрошенных лиц. В анкетах ответы на вопросы соответствовали нормальному распределению, а средний общий балл составил $11,95 \pm 6,2$. Половых различий по шкале дневной сонливости нами не выявлено. Надежность и достоверность опросника PDSS-RUS валидирована и подтверждает ее однофакторную структуру. Русская версия PDSS может быть использована в нашем исследовании при оценке гигиены сна среди российских детей и подростков [17].

Большинство опрошенных детей показали значения избыточной дневной сонливости в пределах нормы (менее 16 баллов по шкале PDSS). Достоверные различия по уровню сонливости были обнаружены у детей младшего школьного возраста как в северной Карелии, так и в Мурманской области (PDSS (май) $M \pm m(11,95 \pm 6,24)$ против PDSS (февраль) $M \pm m(12,75 \pm 6,06)$, $p < 0,05$). Для группы коренного насе-

ления той же возрастной категории отмечена тенденция к увеличению данного показателя (PDSS (май) $M \pm m(12,01 \pm 5,72)$ против PDSS (октябрь) $M \pm m(12,79 \pm 5,79)$, $p > 0,05$) соответственно (рисунок а). Кроме того, наблюдалась обратная корреляция для продолжительности сна с оценками шкалы сонливости ($r = -0,122$, $p = 0,02$). Это говорит о том, что дети компенсируют недосыпание в течение следующего дня за счет дневного сна. В нашей работе также показана задержка времени отхода ко сну для большинства детей 7-12 лет. По самоопросникам выявлены пробуждения среди ночи практически у половины детей, а у 43,3% обследуемых детей Европейского Севера России в легкой или умеренной степени выражена бессонница (табл.2).

Во всех населенных пунктах Европейского Севера РФ, где нами проводились исследования, установлено, что дневная сонливость увеличивалась с возрастом (рисунок б). Данный факт согласуется с более ранними исследованиями для различных этнических групп [12, 4]. Таким образом, дети старшего возраста должны спать больше, чем дети младшего возраста, чтобы достичь того же уровня внимательности и когнитивных способностей [6, 16, 20]. Фейнберг и Кэмпбелл предположили альтернативную гипотезу - повышенная сонливость у подростков в



Динамика сонливости детей Европейского Севера РФ в зависимости: а - от возраста, б - от сезона

дневное время является следствием реорганизации их мозга, снижающей интенсивность активности бодрствующего мозга [11]. Удивительно, что эти изменения головного мозга не ассоциированы с половым созреванием, но достоверно ассоциированы с возрастом. Также в результате наших исследований было установлено, что пол не связан с дневной сонливостью.

В большинстве исследований PDSS использовался в качестве инструмента для оценки сонливости, связанной с патологиями сна (респираторные, неврологические расстройства и нарушения развития), а также для мониторинга побочных эффектов лечения

Таблица 1

Показатели изучаемой выборки

Параметры	Результат
Пол, м/ж, n (%)	321 / 280 (51,3 % / 48,7 %)
Возраст, n (%)	
7 лет	42 (6,9%)
8 лет	135 (22,6%)
9 лет	111 (18,5%)
10 лет	118 (19,6%)
11 лет	124 (20,6%)
12 лет	71 (11,8%)
Физическая активность	421 (70 %)
Раз-два в неделю	90 (15%)
Ежедневно	90 (15%)
Очень редко	
Употребление кофеинсодержащих напитков, n (%)	120 (19,9 %)
Регулярно	331 (55 %)
Редко	150 (25,1 %)
Никогда	
Употребление алкоголя, n (%)	40(6,7%)
Регулярное (каждую неделю)	561(93,3%)
Не употребляю	
Курение, n (%)	110 (18,3%)
Курю	491(81,7%)
Не курю	

Таблица 2

Нарушения сна у детей, проживающих на территории Европейского Севера РФ, выявленные в исследовании (n = 601)

Низкая субъективная оценка достаточности сна, n (%)	341 (56,7)
Пробуждения посреди ночи, n (%)	360 (58,3)
Длительность засыпания, n (%)	
0-15 мин.	180 (30)
15-30 мин.	350 (58,3)
30-60 мин.	51 (8,4)
>60 мин.	20 (3,3)
Выраженная сонливость, n (%)	92 (15)
Шкала выраженности бессонницы, n (%)	
Нет нарушений	341 (56,7)
Легкие	220 (36,6)
Умеренные	40 (6,7)

сонливости [7, 13,]. В нескольких работах авторы применили опросник для оценки здоровых детей и подростков [19, 21, 22]. В ряде работ баллы варьировали от 6,7 до 25,7, демонстрируя тенденцию к чрезмерной сонливости в дневное время. Кроме того, более высокие баллы по PDSS были связаны с уменьшением общего времени сна, плохой успеваемостью в школе, и частыми заболеваниями в разных странах [18, 19]. Полученные нами значения шкалы PDSS соответствуют литературным данным для здоровых детей из США [9], Аргентины [19], Китая [5] и Италии [9]. Следует отметить, что средний возраст в данной выборке составлял 10,62 года. Этот факт объясняет, почему в нашем исследовании баллы по шкале PDSS несколько ниже, чем в работах по изучению сонливости бразильских [10] или аргентинских детей [4].

Заключение. Нами показано, что возраст ребенка оказывает влияние на уровень дневной сонливости, что, в свою очередь, соответствует уровню полового развития. Следовательно, дети старшего возраста должны спать больше, чем дети младшего возраста, чтобы достичь того же уровня внимательности и когнитивных способностей. Таким образом, дети компенсируют недосыпание в течение следующего дня за счет дневного сна.

Работа поддержана бюджетными темами (№ 0218-2019-0077), (№0218-2019-0073), (№ 0226-2019-0064), (0186-2019-0009). Также работа поддержана грантом Экспертного совета АНО (Проектный офис развития Арктики).

«The research was carried out using the equipment of the Core Facility of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences».

Литература

1. Полуэктов М.Г. Сон у детей от физиологии к патологии / М.Г. Полуэктов, П.В. Пчелина // Медицинский совет. – 2017. – №9. – С. 97-102.
2. Poluektov M.G. Sleep in children from physiology to pathology / M.G. Poluektov, P.V. Pcheli-na // Medical Council. – 2017. – V. 9. – P. 97-102.
3. A marker for the end of adolescence / T. Roenneberg, T. Kuehnle, M. Juda [et al.] // Epidemiology of Human Circadian Clock Sleep Med Rev. – 2007. – V. 11. – № 6. – P. 429-38.
4. A marker for the end of adolescence / T. Roenneberg, T. Kuehnle, P.P. Pramstaller [et al.] // Current Biology. 2004; 14:1038-1039.
5. A multi-step pathway connecting short sleep duration to daytime somnolence, reduced attention, and poor academic performance: an exploratory cross-sectional study in teenagers / S. Perez-Lloret, A.J. Videla, A. Richaudeau [et al.] // J Clin Sleep Med. – 2012. – V. 9. – P. 469-473.
6. Association between morningness-eveningness and behavioral / emotional problems among adolescents / S. S.-F. Gau, C.-Y. Shang, K. R. Merikangas [et al.] // Journal of Biological Rhythms. – 2007. – V. 22. – P. 268-274.
7. Carskadon M.A. Regulation of adolescent sleep: implications for behavior / M.A. Carskadon, C. Acebo, O.G. Jenni // Ann N Y Acad Sci. – 2004. – V. 1021. – P. 276-91.
8. Cognitive function following acute sleep restriction in children ages 10–14 / A.C. Randazzo, M.J. Muehlbach, P.K. Schweitzer, J.K. Walsh // Sleep. – 1998. – V. 6, № 21. – P. 861–865.
9. Excessive daytime sleepiness and sleep complaints among children with epilepsy / R. Maganti, N. Hausman, M. Koehn [et al.] // Epilepsy Behav. – 2006. – V. 8, №1. – P. 272-277.
10. Executive dysfunction in children affected by obstructive sleep apnea syndrome: an observational study / M. Esposito, L. Antinolfi, B. Gallai [et al.] // Neuropsychiatr Dis Treat, 2013. – V 9. – P. 1087-1094. doi: 10.2147/NDT.S47287.
11. Factor structure of the Brazilian version of Pediatric Daytime Sleepiness Scale / G.J. Junior, C.L. Ferrari, D.G. Drake, Barbosa [et al.] // Chronobiology Int, 2018 – V. 35. – № 8– P. 1088-1094.
12. Feinberg I. Sleep EEG changes during adolescence: an index of a fundamental brain reorganization / I. Feinberg, I.G. Campbell // Brain Cogn. – 2010. – V 72, № 1. – P. 56-65. doi: 10.1016/j.bandc.2009.09.008.
13. Komada Y. Social jetlag affects subjective daytime sleepiness in school-aged children and adolescents: A study using the Japanese version of the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS-J) / Y. Komada, K. Bregelmans // Chronobiology Int. – 2016. – V. 33. – P. 1311-1319.
14. Pereira E.F. Sonolência diurna excessiva em adolescentes: Prevalência e fatores associados / E.F. Pereira, C.S. Teixeira, F.M. Louzada // Rev Paul Pediatr. – 2010. – V. 28. – № 1. – P. 98–103.
15. Psychometric characterization of the Russian version of the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) / C. Randler, S. N.Kolomeichuk, A. V. Morozov [et al.] // Heliyon. – 2019. – V. 5. – №7. – e02134. doi: 10.1016/j.heliyon.2019. e02134
16. Psychometric properties of Turkish version of Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS-T) / M.Bektas, I. Bektas, D. Ayar [et al.] // Asian Nurs Res. (Korean SocNurs Sci.). – 2016. – V. 10. – № 1– P. 62-67.
17. Randler C., Frech D. Correlation between morningness–eveningness and final school leaving exams / C. Randler, D. Frech // Biol. Rhythm Res., 2006. – V. 37. – P. 233–239.
18. Rhie S. Sleep patterns and school performance of Korean adolescents assessed using a Korean version of the pediatric daytime sleepiness scale / S. Rhie, S. Lee, K.Y. Chae // Korean J Pediatr., 2011. – V. 54. – № 1. – P. 29-35.
19. Roenneberg T. Entrainment of the human circadian clock / T. Roenneberg, M. Mewes // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 2007. – V. 72. – P. 293–299.
20. Sleep disordered breathing and daytime sleepiness are associated with poor academic performance in teenagers. A study using the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) / D. Perez-Chada, S. Perez-Lloret, A.J. Videla [et al.] // Sleep, 2007. – V. 30. – P. 1698-1703.
21. "Sleepiness" is serious in adolescence: two surveys of 3235 Canadian students / E.S. Gibson, A.C. Powles, L. Thabane [et al.] // BMC Public Health, 2006. – V. 6 – P. 116.
22. The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): sleep habits and school outcomes in middle-school children / C. Drake, C. Nickel, E. Burduvali [et al.] // Sleep. – 2003. – V. 26, № 455. – P. 8.
23. Tradução e validação da Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) para o português do Brasil / E.P. Felden, J.D. Carniel, R.D. Andrade [et al.] // J Pediatr (Rio J). – 2016. – V. 92. – P. 168–173.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Е.Р. Бойко, А.М. Канева

ИНДЕКСЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЧЕЛОВЕКА НА СЕВЕРЕ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.27

УДК 577.125:612.017.2:612.397

Воздействие природных факторов Севера приводит к существенным перестройкам физиологических функций в организме человека, в основе которых лежат изменения функционального состояния эндокринной системы и метаболических процессов, в особенности липидного обмена. Адекватная оценка и правильная интерпретация показателей липидного обмена у человека имеет важное значение для ранней диагностики и своевременной профилактики сердечно-сосудистой патологии. В обзоре рассмотрены основные индексы липидного обмена. Представлены собственные данные о роли интегральных индексов в оценке липидного обмена у здоровых людей, проживающих на Севере.

Ключевые слова: липидный обмен, адаптация, Север, сердечно-сосудистые заболевания, апополипротеины.

ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар:
БОЙКО Евгений Рафаилович – д.м.н., проф., директор ИФ, boiko60@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-8027-898X; **КАНЕВА Анастасия Михайловна** – д.б.н., с.н.с. ИФ, amkaneva@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-7789-4300.

Northern climatic factors lead to significant changes in human's physiological functions based on modified functional condition of the endocrine system, metabolic processes, and lipid metabolism in particular. Adequate assessment and correct interpretation of lipid metabolism variables are of major importance for early detection and timely prevention of cardiovascular pathology. The review considers key lipid metabolism indices. We also present our own data about the role of compound indices in lipid metabolism assessment in healthy inhabitants of the North.

Keywords: lipid metabolism, adaptation, North, cardiovascular disease, apolipoproteins.

Вопросы сохранения здоровья человека на Севере имеют большую медико-социальную значимость. Процесс адаптации человека к неблагоприятным факторам Севера направлен на поддержание постоянства функционального состояния отдельных систем и организма в целом для обеспечения полноценной жизнедеятельности в неадекватных условиях среды. В сложном комплексе адаптационных изменений в условиях Севера важное место занимает перестройка энергетического обмена, проявляющаяся в изменении всех видов обмена веществ (липидов, белков, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов) [3, 19, 23]. Согласно работам академика Л.Е. Панина [18, 19], у северян формируется особый тип обменных процессов, так называемый «полярный метаболический тип», характеризующийся снижением роли углеводов и повышением роли липидов и белков в энергетическом обмене. Повышение роли липидов в энергообеспечении организма находит свое отражение в изменении липидного спектра крови [3, 8, 19]. В рамках концепции Л.Е. Панина нами был предложен термин «полярный адаптивный метаболический тип» как частный вариант организации метаболизма, характерный именно для адаптированных контингентов населения Севера, в том числе для малочисленных народностей Крайнего Севера. Формирование подобного «полярного адаптивного метаболического типа» включает в себя создание своеобразного гормонально-метаболического профиля, обеспечивающего комфортное проживание именно в условиях Крайнего Севера. Такие адаптационные перестройки у северян по сравнению с жителями средних широт связаны с изменением характера обмена веществ, что обусловлено, с одной стороны, активизацией базального уровня метаболизма в определенные периоды года, а с другой – наслаивающимися на эти процессы более кратковременными реакциями, связанными с влиянием отдельных природных факторов Севера [3].

Современные представления о закономерностях адаптационных процессов у человека на Севере базируются как на исследованиях механизмов перестройки физиологических

функций и биохимических процессов у пришлого населения, так и на выявлении морфофункциональных особенностей у коренных жителей, для которых субэкстремальные и экстремальные условия северных регионов могут считаться адекватными. Анализ литературы по метаболизму у пришлых жителей Севера показал, что сведения о характере изменения липидного обмена у них достаточно разнообразны и зачастую противоречивы, что, вероятно, связано с тем, что исследования в большей степени выполнялись на мигрантах Севера, находящихся на разных стадиях адаптационного процесса [1, 3, 14, 19, 22, 26]. По классификации В.П. Казначеева [8], в процессе адаптации человека на Севере выделяются: фаза дестабилизации регуляторных и гомеостатических процессов (продолжительностью от 6 мес до 1 года и более), фаза стабилизации и синхронизации регуляторных и гомеостатических процессов (продолжительностью 10–15 лет) и фаза истощения резервных возможностей организма. Считается, что достижение стадии резистентности у жителей Севера обусловлено эффективным переключением энергетического обмена с углеводного типа на липидный. При этом изменения липидного обмена при формировании «полярного метаболического типа» должны сопровождаться сдвигом липопротеинового спектра в сторону относительного повышения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Но как показали многочисленные исследования, у пришлых жителей Севера, как правило, не происходит формирования оптимального метаболического фона, а напротив, очень часто развивается «северная дислипидемия», проявляющаяся в нарастании атерогенных фракций липидов в крови [5, 7, 21].

Метаболизм с доминированием белково-жирового обмена наблюдается у коренных жителей Севера, обладающих арктическим адаптивным типом. Похожими способностями переключаться на северный тип метаболизма обладают и потомки нескольких поколений переселенцев, адаптировавшихся на Севере в течение нескольких столетий. У коренных жителей Севера переключение энергетического обмена с углеводного типа на жировой

происходит за счет жиров экзогенного происхождения, т.е. липидов пищи [17]. В целом следует отметить, что уровень основного обмена у аборигенов Севера повышен по сравнению с жителями умеренных широт [23]. Белково-жировой характер питания северян определяет преимущественное использование липидов как наиболее энергоемкого усвояемого материала и сопровождается более высокой активностью липолитических ферментов и усилением жиromобилизующих процессов [17, 26].

У коренных жителей Севера, придерживающихся традиционного уклада жизни и типа питания, на фоне «северного» типа метаболизма выявляются наиболее благоприятные показатели липидного обмена в отношении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с пришлыми жителями Севера. При этом у коренных жителей Севера (Эвенкийского АО, Якутии, Приамурья, Ханты-Мансийского АО, Ямало-Ненецкого АО) отмечается снижение содержания общего холестерина (ОХ) и его атерогенных фракций и повышение содержания холестерина ЛПВП (ХС-ЛПВП) в сыворотке крови в сравнении с пришлыми жителями Севера [6, 14, 15, 22].

Однако проводимые в последние десятилетия социально-экономические преобразования, приток мигрантов и рост урбанизации изменили традиционный уклад жизни и рацион питания коренных народов, что привело к срыву адаптивных процессов с последующим развитием заболеваний. При этом у коренных жителей Севера все чаще отмечаются неблагоприятные изменения метаболизма с интенсификацией углеводного обмена и повышением содержания атерогенных липидов в крови [12, 13, 24].

Атерогенные нарушения липидного обмена играют ведущую роль в патогенезе атеросклероза [11, 33]. Атеросклероз в настоящее время является одной из наиболее острых и важных проблем, связанных со здоровьем человечества. Чаще всего атеросклеротическим изменениям подвергаются аорта, артерии сердца, головного мозга, нижних конечностей и почек. Поэтому среди причин смерти на первом месте стоят ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, разрыв

аневризмы аорты, ишемический или геморрагический инсульты. В связи с этим диагностика и профилактика нарушений липидного обмена являются одной из наиболее серьезных задач современной медицины.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению роли апо-липопротеинов в липидном обмене человека. Считается, что анализ уровня аполипопротеинов в норме и при нарушениях липидного обмена имеет несомненные преимущества, поскольку позволяет более точно установить особенности и дефекты метаболизма липопротеинов. Аполипопротеины были открыты более 40 лет тому назад. К данному моменту идентифицировано и охарактеризовано свыше 10 апобелков. Среди аполипопротеинов выделяют главные и минорные белки. К первым относятся апоА, апоВ, апоС, апоD, апоЕ. К минорным аполипопротеинам причисляют апоF, апоJ, пролин-богатый белок и др. В зависимости от основной выполняемой роли аполипопротеины условно можно разделить на два класса. К одному из них относятся апобелки, которые формируют мицеллярную структуру липопротеиновых комплексов и служат «ядром» липопротеинов. В эту группу аполипопротеинов входят апоВ (апоВ-100 и апоВ-48) и апоА (А-I и А-II), ответственные за осуществление афферентного и эфферентного транспорта липидов. К другому классу можно отнести аполипопротеины, основной ролью которых является регуляция метаболизма липидов и липопротеинов в сосудистом русле и процесса интернализации их клетками. Эти аполипопротеины содержатся в липопротеинах в значительно меньших количествах и в процессе взаимопревращения липопротеиновых частиц в кровеносном русле перемещаются между липопротеинами разных классов в виде белок-липидных комплексов. Основными представителями группы метаболически активных аполипопротеинов являются апоЕ (с изоформами Е2, Е3, Е4) и апоС (С-I, С-II, С-III) [25, 28]. Между тем функциональная роль аполипопротеинов в липидном обмене у жителей Севера практически не исследована.

Нами впервые изучено содержание апоЕ в крови у жителей европейского Севера России. Установлено, что для северян характерно смещение уровня апоЕ в сторону более низких значений [4, 41]. Эта выявленная особенность хорошо согласуется с результатами крупного международного исследования, в котором проводили сравнитель-

ную оценку содержания апоЕ в крови у людей, проживающих в шести странах Европы. Согласно результатам исследования, существует северо-южный градиент увеличения концентрации апоЕ в крови. Наиболее низкие концентрации апоЕ отмечали у жителей Финляндии [27, 48]. Низкое содержание апоЕ в крови северян, с одной стороны, может иметь адаптивный характер и обеспечивать перестройку обменных процессов, с другой - являться причиной неблагоприятных изменений липидного профиля. При выполнении этого исследования был раскрыт один из ключевых механизмов формирования «северной» дислипидемии. Показано, что низкое содержание апоЕ является фактором риска развития гипертриглицеридемии [4]. Также изучено содержание апоЕ в липопротеинах разной плотности. Установлено, что при снижении концентрации апоЕ в крови более приоритетным является сохранение относительно постоянного уровня апобелка во фракции ЛПВП, за счет перераспределения его между липопротеинами [10].

Традиционно для оценки липидного обмена используются такие показатели, как содержание ОХ, ХС-ЛПВП, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов (ТГ). Однако в последнее время исследования установили, что эти показатели липидного обмена не всегда корректно отражают атерогенный потенциал крови [50]. Описаны случаи развития атеросклероза у людей с нормальным уровнем ОХ [39, 40]. По данным литературы, определение содержания ОХ и ТГ способствует выявлению только 50% нарушений липидного обмена [20]. Для повышения клинической информативности показателей липидного обмена исследователями было предложено использовать различные расчетные индексы [37, 50].

Выделяют несколько типов липидных индексов. Одни индексы отражают баланс между атерогенными и антиатерогенными липидами, к ним относятся коэффициент атерогенности, индексы Castelli 1 (ОХ/ХС-ЛПВП) и Castelli 2 (ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП), соотношение апоВ/апоА-I и атерогенный индекс (АТН index). Их прогностическая значимость подтверждена во многих клинических исследованиях [33, 37, 45, 46, 50]. Между тем среди них лучшим маркером сердечно-сосудистого риска является соотношение апоВ/апоА-I. Считается, что общепринятый способ оценки уровня липо-

протеинов в крови путем измерения содержания холестерина в их составе не всегда адекватно отражает число липопротеинов. Это связано с тем, что количество холестерина в составе липопротеинов может сильно варьировать вследствие активного обмена липидных компонентов между липопротеиновыми частицами [46]. В отличие от холестерина липопротеинов, липид-транспортные апоВ и апоА-I не покидают молекулу липопротеина, в формировании которой они участвуют [44]. В связи с этим апоВ и апоА-I считаются лучшими маркерами нарушений липидного профиля крови. АпоВ (имеется в виду апоВ-100) является структурным компонентом липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), причем каждая частица липопротеина содержит только одну молекулу апобелка. Поэтому уровень апоВ отражает общее количество атерогенных частиц в крови. Напротив, апоА-I является структурным компонентом антиатерогенных ЛПВП. Таким образом, соотношение апоВ/апоА-I отражает баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами в крови и служит ранним потенциальным маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [45, 50].

Другие индексы, наиболее известные из которых ХС-ЛПНП/апоВ, ОХ/ТГ и атерогенный индекс плазмы (AIP), являются суррогатными маркерами размера частиц ЛПНП [32, 36, 49]. Считается, что эти индексы могут указывать на наличие в плазме крови маленьких, плотных частиц ЛПНП, которые являются наиболее атерогенными. Для этих частиц характерна длительная циркуляция в кровотоке, легкая окисляемость, связывание с протеогликанами артериальной стенки, хорошая способность к проникновению через эндотелиальный барьер [42, 43]. Следует отметить, что поскольку определение содержания ХС-ЛПНП при преобладании в крови маленьких плотных частиц ЛПНП приводит к существенной недооценке общего количества этих липопротеинов [44-46], это обуславливает необходимость учитывать и качественный состав данной фракции липопротеинов. Существуют противоположные мнения о возможности использования этих индексов в качестве маркеров размера частиц ЛПНП. Так, одни авторы заявляют о высокой корреляции значений соотношения ХС-ЛПНП/апоВ с измеренными размерами частиц ЛПНП [31,

36, 49], тогда как другие не рекомендуют использовать это соотношение в качестве маркера маленьких плотных частиц ЛПНП [29, 35].

В мировой практике индексы липидного обмена широко используются в клинических исследованиях для характеристики изменений липидного профиля при различных патологиях и мониторинге результатов гиполипидемической и гормон-заместительной терапии, а также в проспективных эпидемиологических исследованиях с целью выявления прогностических факторов развития атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [30, 33, 36, 50]. В то же время роль интегральных индексов в оценке липидного обмена у здоровых людей практически не изучена. Не определены диапазоны варьирования индексов липидного обмена и функциональные взаимосвязи между ними.

Результаты собственных исследований позволили дополнить современное представление об особенностях липидного обмена у жителей Севера и определить значимые индексы для ранней диагностики и мониторинга риска развития нарушений липидного обмена. Комплексная оценка липидного профиля крови у практически здоровых жителей Севера (157 мужчин в возрасте 20-59 лет) с нормолипидемией ($ОХ < 5,2$ ммоль/л, $ТГ < 1,7$ ммоль/л, $ХС-ЛПВП > 1,0$ ммоль/л) выявила наличие скрытых нарушений липидного обмена. Повышение атерогенности липидного профиля крови при нормолипидемии проявлялось в нарушении баланса между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами и изменении качественного состава липопротеинов. Анализ индивидуальных данных показал, что увеличение значений коэффициента атерогенности, индекса Castelli 2, атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index) выше норматива, в пределах 7,0-10,2% наблюдалось у обследованных мужчин с нормолипидемией. Наиболее часто у обследованных мужчин отмечали снижение значений соотношения ХС-ЛПНП/апоВ (26,0%) и увеличение показателей соотношения апоВ/апоА-I (19,1%). Отклонение данных индексов от референсных значений у обследованных лиц происходило на фоне низкого содержания регуляторного белка липидтранспортной системы крови – апоЕ [9, 16, 34, 47]. Известно, что недостаточное количество апоЕ приводит к замедлению рецептор-опосредованной элиминации и накоплению в крови ТГ-богатых липо-

протеинов [2, 28, 38]. В нашем случае на такую возможность указывало более высокое содержание ТГ у лиц с неблагоприятными значениями соотношений ХС-ЛПНП/апоВ и апоВ/апоА-I. Таким образом, можно сказать, что наблюдаемые атерогенные изменения липидного профиля крови у здоровых лиц с нормолипидемией происходили вследствие нарушения катаболизма и метаболических превращений липопротеинов. Снижение регулирующего влияния апоЕ на метаболизм липопротеинов у здоровых людей на ранних этапах носит скрытый характер и не проявляется гиперлипидемиями. Соотношения ХС-ЛПНП/апоВ и апоВ/апоА-I проявляют большую чувствительность по сравнению с общепринятыми показателями и способны выявлять изменения атерогенной направленности в липидном профиле крови даже при нормолипидемии.

В целом следует отметить, что результаты собственных исследований указывают на необходимость наряду с определением традиционных показателей липидного обмена проводить измерение содержания аполипопротеинов и расчет интегральных индексов липидного обмена, что позволяет выявлять развитие нарушений метаболических процессов на начальных стадиях. Отклонение индексов липидного обмена от референсных значений при нормолипидемии можно рассматривать в качестве ранних предикторов метаболических перестроек в организме человека, развивающихся на фоне изменения функционирования регулирующих систем, но не реализовавшихся еще клиническими проявлениями.

Работа выполнена в рамках темы по программе ФНИ на 2017-2020 гг. (№ ГР АААА-А17-117012310157-7).

Литература

1. Аверьянова И.В. Состояние липидного и углеводного обмена у студентов-аборигенов и европеоидов с различными сроками проживания на территории Магаданской области / И.В. Аверьянова, А.Л. Максимов // Экология человека. – 2015. – № 9. – С. 44-49.
2. Averyanova I.V. Lipid and carbohydrate metabolism observed in aboriginal and European students having different terms of residing in the territory of Magadan region / I.V. Averyanova, A.L. Maximov // Human Ecology. – 2015. – № 9. – P. 44-49.
3. Бойко Е.Р. Аполипопротеин Е и его значение в клинической физиологии / Е.Р. Бойко, А.М. Канева // Успехи физиологических наук. – 2009. – Т. 40, № 1. – С. 3-15.
4. Bojko E.R. Apoprotein E and its availability in clinical physiology / E.R. Bojko, A.M. Kaneva // Usp. Fiziol. Nauk. – 2009. – V. 40, № 1. – P. 3-15.
5. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические ос-

новы жизнедеятельности человека на Севере: монография / Е.Р. Бойко. – Екатеринбург: Изд. УрО РАН, 2005. – 190 с.

Bojko E.R. Physiological and biochemical basis of human vital activity in the North: monograph / E.R. Bojko. – Yekaterinburg: Ural Branch of RAS Publ., 2005. – 190 p.

4. Бойко Е.Р. Функциональное значение аполипопротеина-Е в липидном обмене у жителей европейского Севера / Е.Р. Бойко, А.М. Канева, Н.Н. Потолицына // Физиология человека. – 2010. – Т. 36, № 2. – С. 138-144.

Bojko E.R. Functional importance of apolipoprotein-E in lipid metabolism in inhabitants of the European North / E.R. Bojko, A.M. Kaneva, N.N. Potolitsyna // Human Physiology. – 2010. – V. 36, № 2. – P. 138-144.

5. Ведущие предикторы развития и дальнейшего прогрессирования ишемической болезни сердца среди мигрантов Арктики / Е.В. Агбальян, О.А. Клименко, М.А. Буюк, Е.В. Шинкарук // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 9. – С. 8-10.

Leading predictors of the development and further progression of ischemic heart disease among Arctic migrants / E.V. Agbalyan, O.A. Klimenko, M.A. Buyak, E.V. Shynkaruk // Advances in current natural sciences. – 2014. – № 9. – P. 8-10.

6. Даренская М.А. Особенности метаболических реакций у коренного и пришлого населения Севера и Сибири / М.А. Даренская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – Т. 96, № 2. – С. 97-103.

Darenskaya M.A. Peculiarities of metabolic reactions in indigenous and migrant populations of the North and Siberia / M.A. Darenskaya // Bulletin ESSC SB RAMS. – 2014. – V. 96, № 2. – P. 97-103.

7. Запесочная И.Л. Динамика липидного обмена при пятилетнем наблюдении у здоровых лиц, проживающих на Севере / И.Л. Запесочная, А.Г. Автандилов // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 23-26.

Zapesochneya I.L. Lipid metabolism in the five year observation in healthy persons residing in the North / I.L. Zapesochneya, A.G. Avtandilov // Medical science and education of the Urals. – 2013. – V. 14, № 3. – P. 23-26.

8. Казначеев В.П. Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт / В.П. Казначеев. – Л.: Медицина, 1980. – 200 с.

Kaznacheev V.P. Mechanisms of human adaptation in the high latitudes / V.P. Kaznacheev. – Leningrad: Meditsina, 1980. – 200 p.

9. Канева А.М. Соотношение холестерина липопротеидов низкой плотности к аполипопротеиду-В как маркер размера частиц липопротеидов низкой плотности / А.М. Канева, Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко // Атеросклероз. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 25-31. DOI: 10.15372/ATER20180204

Kaneva A.M. The ratio of low-density lipoprotein cholesterol to apolipoprotein-B as a marker of low-density lipoprotein particle size / A.M. Kaneva, N.N. Potolitsyna, E.R. Bojko // Atherosclerosis. – 2018. – V. 14, № 2. – P. 25-31. DOI: 10.15372/ATER20180204

10. Канева А.М. Количественное распределение аполипопротеина-Е между липопротеинами плазмы крови у здоровых мужчин / А.М. Канева, Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко // Молекулярная медицина. – 2018. – Т. 16, № 5. – С. 51-55. DOI: 10.29296/24999490-2018-05-09

Kaneva A.M. Quantitative distribution of apolipoprotein-E among blood plasma lipoproteins in healthy men / A.M. Kaneva, N.N. Potolitsyna,

- E.R. Bojko // *Molekulyarnaya meditsina*. – 2018. – V. 16, № 5. – P. 51–55. DOI: 10.29296/24999490-2018-05-09
11. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: руководство для врачей / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
- Klimov A.N. Lipid and lipoprotein metabolism and its disorder: guide for physicians / A.N. Klimov, N.G. Nikul'cheva. – SPb.: Piter Kom, 1999. – 512 p.
12. Кривошеков С.Г. Структурно-функциональные особенности сердечнососудистой системы и метаболические показатели у молодых жителей Якутии с нормальным и повышенным уровнем артериального давления / С.Г. Кривошеков, И.А. Пинигина, Н.В. Махарова // *Бюллетень СО РАМН*. – 2009. – Т. 29, № 6. – С. 100-108.
- Krivoschekov S.G. Structurally functional features of cardiovascular system and metabolic indicators at young inhabitants of Yakutia with the normal and raised level of arterial pressure / S.G. Krivoschekov, I.A. Pinigina, N.V. Maharova // *Bulletin SB RAMS*. – 2009. – V. 29, № 6. – P. 100-108.
13. Липидный профиль крови и особенности нарушений липидного обмена у коренных малочисленных народов севера Якутии / Т.Е. Уварова, Т.Е. Бурцева, С.И. Софронова [и др.] // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2012. – № 3. – С. 85-88.
- The blood lipid profile and the lipid metabolism disorders in indigenous people of Yakutia / T.E. Uvarova, T.E. Burtseva, S.I. Safronova [et al.] // *Far East Medical Journal*. – 2012. – № 3. – P. 85-88.
14. Липидный спектр сыворотки крови у представителей коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа / Л.М. Поляков, А.А. Розуменко, Л.П. Осипова [и др.] // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2015. – Т. 35, № 6. – С. 66-69.
- Serum lipid spectrum of indigenous and non-indigenous population of Yamalo-Nenets autonomous okrug / L.M. Polyakov, A.A. Rozumenko, L.P. Osipova [et al.] // *Siberian scientific medical journal*. – 2015. – V. 35, № 6. – P. 66-69.
15. Некоторые особенности факторов риска коронарного атеросклероза у жителей Якутии / М.И. Воевода, А.Н. Романова, Ю.И. Рагино, Е.В. Семаева // *Бюллетень СО РАМН*. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 52–57.
- Some features of coronary atherosclerosis risk factors in the inhabitants of Yakutia / M.I. Voevoda, A.N. Romanova, Y.I. Ragino, E.V. Semaeva // *Bulletin SB RAMS*. – 2010. – V. 30, № 3. – P. 52–57.
16. Низкое содержание аполипопротеина-Е как фактор риска повышения соотношения аполипопротеин-В/аполипопротеин-А1 у здоровых мужчин с нормолипидемией / А.М. Канева, Н.Н. Потолицына, А.Ю. Людина [и др.] // *Клин. лаб. диагн.* – 2014. – Т. 59, № 12. – С. 32-36.
- Low levels of apolipoprotein-E as risk factor for increase of apolipoprotein-B/apolipoprotein-A1 ratio in healthy men with normolipidemia / A.M. Kaneva, N.N. Potolitsyna, A.Yu. Lyudinina [et al.] // *Klin. lab. diagn.* – 2014. – V. 59, № 12. – P. 32-36.
17. Панин Л.Е. Адаптация и питание человека в экстремальных условиях Арктики / Л.Е. Панин // *Инновации и продовольственная безопасность*. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 131-135.
- Panin L.E. Adaptation and a food of the person in extreme conditions of the Arctic / L.E. Panin // *Innovation and food security*. – 2013. – V. 1, № 1. – P. 131-135.
18. Панин Л.Е. Человек в экстремальных условиях Арктики / Л.Е. Панин // *Бюллетень СО РАМН*. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 92-98.
- Panin L.E. Man in extreme conditions in the Arctic / L.E. Panin // *Bulletin SB RAMS*. – 2010. – V. 30, № 3. – P. 92-98.
19. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации: монография / Л.Е. Панин. – Л.: Медицина, 1978. – 192 с.
- Panin L.E. Energy aspects of adaptation: monograph / L.E. Panin. – Leningrad: Meditsina, 1978. – 192 p.
20. Плющ М.Г. Эффективность лабораторных тестов для диагностики нарушений липидного обмена / М.Г. Плющ, Н.Н. Самсонова // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания*. – 2012. – Т. 13, № S6. – С. 222.
- Plyushch M.G. The efficiency of laboratory tests for the diagnosis of lipid metabolic disorders / M.G. Plyushch, N.N. Samsonova // *Bulletin SC-CVS named after A.N. Bakulev RAMS Cardiovascular diseases*. – 2012. – V. 13, № S6. – P. 222.
21. Повышенное артериальное давление и атеросклероз в условиях северной вахты / А.С. Ветошкин, Н.П. Шуркевич, Л.И. Гапон [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2018. – Т. 24, № 5. – С. 548-555. DOI: 10.18705/1607-419X/2018-24-5-548-555
- High blood pressure and atherosclerosis in the northern watch / A.S. Vetoshkin, N.P. Shurkevich, L.I. Gapon [et al.] // *Arterial Hypertension*. – 2018. – V. 24, № 5. – P. 548-555. DOI: 10.18705/1607-419X/2018-24-5-548-555
22. Рябова Т.И. Липидный спектр сыворотки крови у коренного (эвены, нанайцы, ульчи) и пришлого населения Приамурья / Т.И. Рябова, Т.В. Попова // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2010. – № 4. – С. 106–108.
- Ryabova T.I. Lipid spectrum's in blood serum in the natives population (Nanais, Ulchis, Evenks) and new comers of the Amur river region / T.I. Ryabova, T.V. Popova // *Far East Medical Journal*. – 2010. – № 4. – P. 106–108.
23. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) / Е.В. Севостьянова // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 93-100.
- Sevostyanova Ye.V. Some features of human lipid and carbohydrate metabolism in the North / Ye.V. Sevostyanova // *Bulletin of Siberian Medicine*. – 2013. – V. 12, № 1. – P. 93-100.
24. Содержание холестерина и риск атеросклероза у сельского коренного населения Республики Саха (Якутия) / Т.М. Климова, В.И. Федорова, М.Е. Балтахинова, В.Г. Кривошапкин // *Экология человека*. – 2014. – № 4. – С. 22-27.
- Cholesterol and risk of atherosclerosis in rural indigenous population of Republic of Sakha (Yakutia) / T.M. Klimova, V.I. Fedorova, M.E. Baltakhinova, V.G. Krivoschapkin // *Human Ecology*. – 2014. – № 4. – P. 22-27.
25. Творогова М.Г. Аполипопротеины – свойства, методы определения, клиническая значимость / М.Г. Творогова // *Лабораторная медицина*. – 2005. – № 7. – С. 29-37.
- Tvorogova M.G. Apolipoproteins – properties, determination methods, clinical significance / M.G. Tvorogova // *Laboratory medicine*. – 2005. – № 7. – P. 29-37.
26. Хаснулин В.И. Особенности липидного обмена у пришлых жителей Севера, больных артериальной гипертензией / В.И. Хаснулин, М.М. Геворгян, И.А. Бахтина // *Мир науки, культуры, образования*. – 2011. – Т. 29, № 4. – С. 280-283.
- Hasnulin V.I. Lipid metabolism characteristics at the alien inhabitants of the North with arterial hypertension / V.I. Hasnulin, M.M. Gevorgyan, I.A. Bakhtina // *World of science, culture, education*. – 2011. – V. 29, № 4. – P. 280-283.
27. Аполипопротеин E serum concentration and polymorphism in six European countries: the ApoEurope project / F. Schiele, D. De Bacquer, M. Vincent-Viry [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2000. – V. 152, № 2. – P. 475-488.
28. Аполипопротеин E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine / G. Siest, T. Pillot, A. Regis-Bailly [et al.] // *Clin. Chem.* – 1995. – V. 41, № 8. – P. 1068-1086.
29. Assessment of the validity of the frequently used lipid indices for predicting LDL peak particle diameter in a large cohort of 1955 normal and dyslipidemic subjects / S. Décary, G. Dumont, B. Lamarche [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2010. – V. 43, № 4-5. – P. 401-406. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.11.010
30. "Atherogenic index of plasma" (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes and vascular events / A. Onat, G. Can, H. Kaya, G. Hergenc // *J. Clin. Lipidol.* – 2010. – V. 4, № 2. – P. 89-98. DOI: 10.1016/j.jacl.2010.02.005
31. Development of approximate formula for LDL-choi, LDL-apo B and LDL-choi/LDL-apo B as indices of hyperapobetalipoproteinemia and small dense LDL / Y. Hattori, M. Suzuki, M. Tsushima [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1998. – V. 138, № 2. – P. 289-299.
32. Dobiasova M. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)) / M. Dobiasova, J. Frohlich // *Clin. Biochem.* – 2001. – V. 34, № 7. – P. 583-588.
33. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*. – 2004. – V. 364, № 9438. – P. 937-952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
34. Kaneva A.M. Usefulness of the LDL-C/apoB ratio in the overall evaluation of atherogenicity of lipid profile / A.M. Kaneva, N.N. Potolitsyna, E.R. Bojko // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2017. – V. 123, № 1. – P. 16-22. DOI: 10.1080/13813455.2016.1195411
35. LDL particle size by gradient-gel electrophoresis cannot be estimated by LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratios / D. Furuya, A. Yagihashi, S. Nasu [et al.] // *Clin. Chem.* – 2000. – V. 46, № 8. – P. 1202–1203.
36. LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio is a good predictor of LDL phenotype B in type 2 diabetes / A.M. Wägner, O. Jorba, M. Rigla [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2002. – V. 39, № 4. – P. 215-220. DOI: 10.1007/s005920200037
37. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention / J. Millán, X. Pintó, A. Muñoz [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – V. 5, P. 757-765.
38. Mahley R.W. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS / R.W. Mahley, K.H. Weisgraber, Y. Huang // *J. Lipid Res.* – 2009. – V. 50 (Suppl), P. S183-188. DOI: 10.1194/jlr.R800069-JLR200
39. Mean platelet volume in relation to carotid atherosclerosis in normotensive, euglycemic, and normolipidemic Chinese middle-aged and elderly adults / H. Ma, H. Lin, Y. Hu [et al.] // *Angiology*. – 2014. – V. 65, № 6. – P. 512-518. DOI: 10.1177/0003319713520462
40. Noël B. Premature atherosclerosis in patients with xanthelasma / B. Noël // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2007. – V. 21, № 9. – P. 1244-

1248. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2007.02252.x

41. Plasma levels of apolipoprotein-E in residents of the European North of Russia / A.M. Kaneva, E.R. Bojko, N.N. Potolitsyna, J.O. Odland // *Lipids Health Dis.* – 2013. – V. 12, Article Number: 43. DOI: 10.1186/1476-511X-12-43

42. Relationship between triglyceride concentrations and LDL size evaluated by malondialdehyde-modified LDL / A. Kondo, Y. Muranaka, I. Ohta [et al.] // *Clin. Chem.* – 2001. – V. 47, № 5. – P. 893-900.

43. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity / N.F. Galeano, M. Al-Haideri, F. Keyserman [et al.] // *J. Lipid Res.* – 1998. – V. 39, № 6. – P. 1263-1273.

44. Sniderman A.D. Putting low-density lipoproteins at center stage in atherogenesis / A.D. Sniderman, T. Pedersen, J. Kjekshus // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – V. 79, № 1. – P. 64-67.

45. Sniderman A.D. The strengths and limitations of the apoB/apoA-I ratio to predict the risk of vascular disease: a Hegelian analysis / A.D. Sniderman, R.S. Kiss // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2007. – V. 9, № 4. – P. 261-265.

46. Srinivasan S.R. Serum apolipoproteins A-I and B as markers of coronary artery disease risk in early life: the Bogalusa Heart Study / S.R. Srinivasan, G.S. Berenson // *Clin. Chem.* – 1995. – V. 41, № 1. – P. 159-164.

47. The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio as a potential marker of plasma atherogenicity / A.M. Kaneva, N.N. Potolitsyna, E.R. Bojko, J.O. Odland // *Disease Markers.* – 2015. – V. 2015. – Article Number: 591454. DOI: 10.1155/2015/591454

48. The importance of plasma apolipoprotein E concentration in addition to its common polymorphism on inter-individual variation in lipid levels: results from Apo Europe / N. Haddy, D. De Bacquer, M.M. Chemaly [et al.] // *Europ. J. Hum. Genetics.* – 2002. – V. 10, № 12. – P. 841-850. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200864

49. Usefulness of serum total cholesterol/triglyceride ratio for predicting the presence of small, dense LDL / A. Yoshida, M. Kowaki, Y. Matsutani [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2004. – V. 11, № 4. – P. 215-219. DOI: 10.5551/jat.11.215

50. Walldius G. The apoB/apoA-I ratio is a strong predictor of cardiovascular risk / G. Walldius; editors S. Frank, G. Kostner // *Lipoproteins in Health and Diseases.* – Rijeka: InTech, 2012. – P. 95-148.

О.Л. Москаленко, О.В. Смирнова, Э.В. Каспаров

ОЖИРЕНИЕ В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.28

УДК 616-056.52-036.22

Представлен обзор литературы по эпидемиологии ожирения и избыточной массы тела в различных этнических группах. В большинстве проведенных эпидемиологических исследований для выявления ожирения и избыточной массы тела использовался наиболее доступный метод – определение индекса массы тела. Данные об этническом происхождении могут предоставить дополнительную информацию для персонализированного прогноза, к настоящему времени не существует единой классификации ожирения и избыточной массы тела для азиатов.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, индекс массы тела, этнос, популяция, распространенность, осложнения.

This article presents a review of the literature. The authors conducted a scientific search on the epidemiology of obesity and overweight in different ethnic groups. Most of the epidemiological studies conducted to identify obesity and overweight used the most accessible method - the determination of body mass index. Data on ethnic origin can provide additional information for a personalized prognosis; to date, there is no single classification for obesity and overweight for Asians.

Keywords: obesity, overweight, body mass index, ethnos, population, prevalence, complications.

Ожирение – это увеличение жира в организме, приводящее к появлению избыточной массы тела, является распространенным в России и мире хроническим заболеванием обмена веществ, возникающим в любом возрасте. В настоящее время наблюдается рост общей заболеваемости и смертности от осложнений (метаболический синдром, сахарный диабет II типа, стеатоз печени, артериальная гипертензия, ИБС и др.) при данном состоянии.

Хорошо известно, что причинами ожирения являются: наследственная предрасположенность (повышенная активность ферментов липогенеза и снижение активности ферментов липолиза), несоблюдение режима, характер питания (частое, избыточное), эндокринные нарушения, стрессовые

ситуации (психогенное переедание), гормональные препараты, малоподвижный образ жизни (двигательный режим должен сочетаться с правильным питанием и отказом от вредных привычек).

Избыточная масса тела является не только социально-экономической и косметической проблемой, но, в первую очередь, медицинской. Доказано, что чем больше масса тела, тем меньше продолжительность жизни из-за развития тяжелых заболеваний. В связи с этим значительные усилия современной эндокринологии направлены на изучение причин и механизмов развития избыточной массы тела и ожирения [3, 12, 13] и их коррекции.

Эпидемиология ожирения зависит от особенностей этнических групп, многие осложнения напрямую коррелируют с этнической принадлежностью.

В связи с этим изучение распространенности ожирения в различных этнических популяциях является одной из актуальных задач современной медицины. Россия, являясь многонациональным государством, характеризуется большим этнокультурным

многообразием. В состав РФ входят 85 субъектов: 46 областей, 22 республики, 9 краев, 3 города федерального значения, 4 автономных округа, 1 автономная область. Всего в стране около 157 тыс. населенных пунктов.

В данном обзоре проанализированы научные исследования об эпидемиологии ожирения в различных этнических популяциях и в зависимости от места проживания – городское или сельское население.

Распространенность ожирения в мире, по данным ВОЗ (2016), составляет 11% у мужчин и 15% у женщин старше 18 лет, избыточной массы тела – 39 и 40% соответственно.

В России более 2 млн. чел. страдает ожирением, а больных с избыточной массой тела еще больше, с каждым годом проблема только нарастает.

По результатам исследований, проведенных в Республике Бурятия у подростков этнических групп сельских районов, выявлено, что независимо от их этнической принадлежности факторами риска ожирения и избыточной массы тела являются наличие избыточной массы тела у матери и нере-

НИИ медицинских проблем Севера Красноярского научного центра СО РАН: **МОСКАЛЕНКО Ольга Леонидовна** – к.б.н., с.н.с., olga_olgaol@mail.ru, **СМИРНОВА Ольга Валентиновна** – д.м.н., зав. лаб., ovsmirnova71@mail.ru, **КАСПАРОВ Эдуард Вильямович** – д.м.н., проф., директор, зам. директора КНЦ СО РАН, imprn@imprn.ru.

гулярное питание. Факторами риска у подростков коренных азиатских этносов (буряты и сойоты) могут являться социальные факторы, такие как проживание детей в неполных семьях и в семьях, где матери не работают [16].

О распространенности ожирения и сахарного диабета в различных этносоциальных популяциях городского и сельского населения европейского Крайнего Севера и территорий, приравненных к Крайнему Северу, сообщается в исследовании [1]. Установлено, что среди сельских жителей ожирение более выражено у местных русских Крайнего Севера, в сравнении с коми. У коми, проживающих на Крайнем Севере и ведущих традиционный образ жизни, выявлена меньшая заболеваемость ожирением в сравнении с другими популяциями северян [1].

Метаболический синдром и СД I, II типов распространены у жителей азиатской части России, причем у коренных жителей Севера и Дальнего Востока оба типа сахарного диабета встречаются реже, чем среди европеоидов, которые проживают в тех же регионах [10].

Для бурятской популяции по сравнению с русскими характерно более благоприятное течение сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии [5].

При обследовании популяции кыргызской национальности установлено, что в данной этнической группе оптимальной классификацией для диагностики МС является классификация АТР III (2005) [20].

В популяции г. Новосибирска 45-69 лет распространенность абдоминального ожирения по критериям NCEP АТР III (2001) составила всего 43%, по критериям ВНОК (2009) – 65% и по критериям IDF (2005), IDF и ANA/ NHLBI (2009) – 67% [8, 17].

Распространенность метаболического синдрома значительно повышается с возрастом и имеет половые, этнические и региональные различия, при этом существенную роль играют возраст и этническая принадлежность. В критериях IDF (2005) отмечается актуальность исследования в различных этнических группах с целью дальнейшего уточнения критериев [9].

Этнические различия выявляются не только при МС, но и при нормальной массе тела [22]. По сей день не существует классификации ожирения и избыточного веса для азиатов. Например, для жителей Таиланда применяют свои критерии, для корейской субпопуляции – свои. На территории

нашей страны проживают представители различных азиатских этносов (буряты, якуты и др.), поэтому появляются сложности с применением классификации [2].

Для азиатской популяции характерна большая величина жира при низком ИМТ и окружности талии [23, 27].

Установлено, что у женщин Крайнего Севера распространенность ожирения составляет 34,7%, метаболического синдрома – 14,6%. В популяции коренных женщин отмечался абдоминальный тип распределения жировой ткани с низкими показателями липидного обмена. У некоренных женщин абдоминальное распределение жировой ткани формировалось главным образом при ожирении. Автором определена высокая диагностическая ценность маркеров МС, которые рекомендует IDF (2005), для некоренных женщин Крайнего Севера. В популяции коренных женщин была выявлена низкая диагностическая ценность показателя ХС ЛПВП, выявлен этнический маркер МС [11, 21].

Абдоминальное ожирение и высокий индекс массы тела у коренных жителей (якутов) пожилого и старческого возраста регистрировались меньше, чем у некоренных (европеоидов), а у пациентов, у которых отсутствовала избыточная масса тела, абдоминальное ожирение и метаболический синдром наблюдались в равной степени у коренных и некоренных [19].

Ожирение в Чувашской Республике составляет 5,5-39,1% в зависимости от района проживания. Распространенность ожирения в Чувашской Республике ниже по сравнению со средними показателями в РФ, автор объясняет это этническим фактором: в основном небольшой встречаемостью среди лиц чувашской национальности, которых в этом регионе проживает около 70% населения, для русского населения этот показатель сопоставим с распространенностью ожирения в других регионах России. Факторы, влияющие на формирование ожирения: русская этническая группа, женский пол, проживание в городе, возраст старше 50 лет [7].

По результатам нескольких исследований установлено, что все пациенты с артериальной гипертензией русской и мордовской национальности вне зависимости от пола имели предрасположенность к избыточной массе тела по определению ИМТ. Данный показатель повышен у 29,1% русских женщин и 33,0% мокшанской этнической группы, 22,9% эрзянок, что позволило выявить избыточную массу тела. Ожирение на-

блюдалось у 64,1% русских женщин, 57,8% мокши и 66,7% эрзи. Среди мужчин с артериальной гипертензией ИМТ был повышен у 25,6% русских, 38,9% мокшан и 35,5% эрзян, а с ожирением – соответственно у 56,4%, 41,7% и 45,2% [4]. Так, в популяции Кыргызской Республики абдоминальное ожирение составляет 52,3%, для женщин характерно наличие абдоминального ожирения и артериальной гипертензии, у мужчин – гипертриглицеридемии [15].

В европейских странах распространенность метаболического синдрома в общей популяции составляет 3-4% в возрасте от 18 до 40 лет, в России этот показатель увеличивается до 5,5% с тенденцией к увеличению после 40 лет [24-26].

У коренного населения Прибайкалья отмечается высокая степень адаптации к региону, в котором они проживают, относительно пришлого населения. У представителей бурятской этногруппы частота артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета I типа выше, чем у русских. Следовательно, сведения об этническом происхождении могут предоставить дополнительную информацию для персонифицированного прогноза [6].

Следует отметить, что в популяции взрослого населения г. Чебоксары в случайной выборке зарегистрирована высокая частота распространенности традиционных факторов риска, таких как нарушение питания – 76,1%, гиперхолестеринемия – 62, малоподвижный образ жизни – 52,6, артериальная гипертензия – 39,2, сниженный уровень холестерина и ЛПВП – 25, курение у мужчин, употребление алкоголя – 43 и 27,4%, а также и метаболических факторов риска: гипертриглицеридемия – 27%, абдоминальное ожирение – 22,1% и повышенный уровень стресса. Большинство из них имеют линейную зависимость от возраста и гендерные различия [14].

Заключение. Таким образом, ожирение широко распространено среди детей, подростков и взрослого населения. В большинстве проведенных эпидемиологических исследований для выявления ожирения и избыточной массы тела использовался наиболее доступный метод – определение индекса массы тела. Данные об этническом происхождении могут предоставить дополнительную информацию для персонифицированного прогноза, но к настоящему времени не существует единой классификации ожирения и избыточного веса для азиатов.

Литература

1. Бабенко Л.Г. Этно-социальные особенности заболеваемости ожирением и сахарным диабетом населения европейского Севера / Л.Г. Бабенко, Е.Р. Бойко // Известия Коми НЦ УрО РАН. - 2010. - № 2 (2). - С. 32-41.
2. Babenko L.G. Ethno-social characteristics of the incidence of obesity and diabetes in the population of the European North / L.G. Babenko, E.R. Boyko // Bulletin of the Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. - 2010. - №2 (2). - P.32-41.
3. Бельенкая Л.В. Критерии ожирения в азиатской популяции. Обзор литературы // Acta Biomedica Scientifica. - 2018. - №3(3). - С. 99-102. <https://doi.org/10.29413/ABS.2018.3.3.15>
4. Belenkaya L.V. The criteria for obesity in the Asian population. Literature review / L.V. Belenkaya // Acta Biomedica Scientifica. - 2018. - №3 (3). - P. 99-102.
5. Березина М.В. Ожирение: механизмы развития / М.В. Березина, О.Г. Михалева, Т.П. Бардымова // Сибирский медицинский журнал. - 2012. - № 7. - С. 15-18.
6. Berezina M.V. Obesity: developmental mechanisms / M.V. Berezina, O.G. Mikhaleva, T.P. Bardymova // Siberian Medical Journal. - 2012. - №7. - P.15-18.
7. Гончарова Л.Н. Распространенность факторов риска артериальной гипертензии среди коренного населения республики Мордовия / Л.Н. Гончарова, В.А. Снеговской, О.Н. Кузовенкова // Казанский медицинский журнал. - 2010. - Т.91, №1. - С. 97-101.
8. Goncharova L.N. The prevalence of risk factors for arterial hypertension among the indigenous population of the Republic of Mordovia / L.N. Goncharova, V.A. Snegovskoy, O.N. Kuzovenkova // Kazan Medical Journal. - 2010. - V. 91. - №1. - P.97-101.
9. Даренская М.А. Этнические и региональные аспекты патологических процессов у человека // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. - 2012. - № 2 (84). - Ч.2. - С. 152-159.
10. Darenskaya M.A. Ethnic and regional aspects of pathological processes in humans / M.A. Darenskaya // Bulletin of the All-Russian Scientific Research Center SB RAMN. - 2012. - №2 (84). - Part 2. - P.152-159.
11. Колесникова Л.И. Этнические особенности патологических состояний у представителей коренной народности Прибайкалья (обзор литературы) / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, О.А. Первушина // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. - 2013. - № 4 (92). - С. 160-165.
12. Kolesnikova L.I. Ethnic features of pathological conditions in the indigenous people of the Baikal region (literature review) / L.I. Kolesnikova, M.A. Darenskaya, O.A. Pervushina // Bulletin of the VSSC SB RAMP. - 2013. - №4 (92). - P.160-165.
13. Маркова Т.Н. Возрастно-половые и этнические особенности распространенности ожирения в Чувашской республике / Т.Н. Маркова, В.А. Кичигин, Д.С. Марков // Вестник Чувашского университета. - 2012. - №3. - С. 436-441.
14. Markova T.N. Age-gender and ethnic characteristics of the prevalence of obesity in the Chuvash Republic / T.N. Markova, V.A. Kichigin, D.P. Markov // Bulletin of the Chuvash University. - 2012. - №3. - P.436-441.
15. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2006. Статистические материалы 2007. 179 с.
16. Medical and demographic characteristics of the Russian Federation. 2006. - Statistics 2007. - 179 p.
17. Небесных А.Л. Особенности проявлений метаболического синдрома в разных этнических группах / А.Л. Небесных // Сибирский медицинский журнал. - 2013. - № 7. - С. 19-23.
18. Nebesnyh A.L. Features of the manifestations of the metabolic syndrome in different ethnic groups / A.L. Nebesnyh // Siberian Medical Journal. - 2013. - №7. - P. 19-23.
19. Никитин Ю.П. Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке / Ю.П. Никитин, М.И. Воевода, Г.И. Симонова // Вестник РАМН. - 2012. - № 1. - С. 66-74.
20. Nikitin Yu.P. Diabetes mellitus and metabolic syndrome in Siberia and the Far East / Yu.P. Nikitin, M.I. Voevoda, G.I. Simonova // Bulletin of RAMP. - 2012. - №1. - P.66-74.
21. Новаковская Н.А. Клинико-патогенетические особенности метаболического синдрома в женской популяции репродуктивного возраста в условиях крайнего Севера: автореф. дис. канд. мед. наук / Н.А. Новаковская // Самара, 2009. 24 с.
22. Novakovskaya N.A. Clinical and pathogenetic features of the metabolic syndrome in the female population of reproductive age in the Far North: abstract ... PhD / N.A. Novakovskaya. - Samara, 2009. - 24 p.
23. Ожирение, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и патологических состояний, обусловленных избыточным весом / О.Л. Москаленко, О.В. Смирнова, Э.В. Каспаров [и др.] // Сложные системы в экстремальных условиях: Материалы XIX Всероссийского симпозиума с международным участием. - 2018. - С. 147-149.
24. Obesity as a risk factor for cardiovascular diseases and pathological conditions due to overweight / O.L. Moskalenko, O.V. Smirnova, E.V. Kasparov [et al.] // Complex systems in extreme conditions: Materials of the XIX All-Russian Symposium with international participation. - 2018. - P.147-149.
25. Особенности полиморфизма генов PNPLA3 (RS738409), TM6SF2 (RS58542926), MBOAT7 (RS641738), как способ диагностики иммунопатологии при жировом гепатозе / О.Л. Москаленко, О.В. Смирнова, Э.В. Каспаров [и др.] // Российский аллергологический журнал. - 2018. - Т. 15, № S1-2. - С. 64-66.
26. Features of the gene polymorphism PNPLA3 (RS738409), TM6SF2 (RS58542926), MBOAT7 (RS641738), as a method for the diagnosis of immunopathology in case of fatty hepatosis / O.L. Moskalenko, O.V. Smirnova, E.V. Kasparov [et al.] // Russian Allergological Journal. - 2018. - Vol. 15. - №S1-2. - P.64-66.
27. Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин / М.Н. Мамедов, А.А. Евдокимова, З.Н. Токарева, [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. - 2013. - Т. 1, №1. - С. 52-60.
28. Assessment of the prevalence of risk factors in a random urban sample of men and women / M.N. Mamedov, A.A. Evdokimova, Z.N. Tokareva [et al.] // International Journal of Heart and Vascular Diseases. - 2013. - V. 1. - №1. - P.52-60.
29. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов среди жителей Кыргызской республики трудоспособного возраста / А.Г. Полупанов, А.В. Концевая, Ж.А. Мамасаидов [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2016. - Т. 97, №4. - С. 618-624.
30. The prevalence of the metabolic syndrome and its components among residents of the Kyrgyz Republic of working age / A.G. Polupanov, A.V. Kontsevaya, Zh.A. Mamasaidov, [et al.] // Kazan Medical Journal. - 2016. - V. 97. - №4. - P.618-624.
31. Рычкова Л.В. Факторы риска развития ожирения у подростков этнических групп сельских районов Республики Бурятия: результаты поперечного исследования / Л.В. Рычкова, Ж.Г. Аюрова, А.В. Погодина, А.С. Косовцева // Вопросы современной педиатрии. - 2017. - №16 (6). - С. 509-515. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1824.
32. Rychkova L.V. Risk factors for the development of obesity in adolescents of ethnic groups in rural areas of the Republic of Buryatia: results of a cross-sectional study / L.V. Rychkova, Zh.G. Ayurova, A.V. Pogodina, A.P. Kosovtseva // Questions of modern pediatrics. - 2017. №16 (6). - P.509-515. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1824.
33. Симонова Г.И. Распространенность абдоминального ожирения в Сибирской популяции / Г.И. Симонова, С.В. Мустафина, Л.В. Щербакоева // Сибирский научный медицинский журнал - 2015. - Т.35, № 1. - С. 60-64.
34. Simonova G.I. The prevalence of abdominal obesity in the Siberian population / G.I. Simonova, S.V. Mustafina, L.V. Scherbakova // Siberian Scientific Medical Journal. - 2015. - V.35. - №1. - P.60-64.
35. Современные медико-этнические аспекты диабетологии / Н.Г. Куликова, Г.А. Александрович, Р.Р. Байтокова, М.А. Хаджимурадова // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2010. - №2. - С. 79-83.
36. Modern medico-ethnic aspects of diabetology / N.G. Kulikova, G.A. Aleksandrovich, R.R. Baytokova, M.A. Khadzhimuradova // Medical Bulletin of the North Caucasus. - 2010. - №2. - P.79-83.
37. Созонова К.К. Этнические особенности распространенности метаболического синдрома у лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей Якутска: автореф. дис. канд. мед. наук / К.К. Созонова. - Якутск, 2014. - 24 с.
38. Sozonova K.K. Ethnic features of the prevalence of metabolic syndrome in elderly people and long-livers of Yakutsk: abstract ... PhD / K.K. Sozonova. - Yakutsk, 2014. - 24 p.
39. Сравнение различных классификаций метаболического синдрома в кыргызской этнической группе / Ч.Б. Молдокеева, О.С. Лунегова, А.С. Керимкулова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. - 2011. - №2. - С. 54-60.
40. Comparison of various classifications of the metabolic syndrome in the Kyrgyz ethnic group / Ch.B. Moldokeeva, O.S. Lunegova, A.S. Kerimkulova, A.E. Mirrahimov [et al.] // Eurasian Journal of Cardiology. - 2011. - №2. - P.54-60.
41. Суплотова Л.А. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов у женщин в различных этнических группах / Л.А. Суплотова, С.А. Сметанина, Н.А. Новаковская // Ожирение и метаболизм. - 2011. - №2. - С. 48-51.
42. Suplotova L.A. The prevalence of the metabolic syndrome and its components in women in various ethnic groups / L.A. Suplotova, S.A. Smetanina, N.A. Novakovskaya // Obesity and metabolism. - 2011. - №2. - P.48-51.
43. Этнический аспект адаптационной физиологии и заболеваемости населения / Н.А. Агаджанян, И.И. Макарова // Экология человека. - 2014. - №3. - С. 3-13.
44. The ethnic aspect of adaptive physiology and morbidity of the population / N.A. Agadzhanian, I.I. Makarova // Human ecology. - 2014. - №3. - P.3-13.
45. Body mass index, waist circumference and waist hip ratio as predictors of cardiovascular risk: a review of the literature / R. Huxley, S. Mendis, E. Zheleznyakov, S. Reddy, J. Chan // Eur

J Clin Nutr. (2010). 64(1). 16-22. doi: 10.1038/ejcn.2009.68.

24. Califf R.M. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies / R.M. Califf // Eur Heart J SupplementP. - 2003. - Vol. 5 - P. 13-18.

25. Effect of pioglitazone on insulin secretion

in patients with both impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance / M. Gonzalez-Ortiz, E. Hernandez-Salazar, A.M. KamRamos, E. Martinez-Abundis // Diabetes ReP.Clin. Pract. - 2007. - Vol. 75. - P. 115-118.

26. Somatic symptoms and psychiatric disorder: an international primary care study/ J. Simon,

Y. Lecrubier, T.B. Ustun //Rev. Contemp. Pharmacotherapy. - 2009. - P. 279-285.

28. The metabolic syndrome and associated lifestyle factors among South Korean adults / HS Park, SW Oh, SI Cho, WH Choi, YP Kim //Int J Epidemiol. -2004. -33 (2). - 328-336.

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.29

УДК 616.248:616.43-085

Н.У. Чамсутдинов, А.А. Гусейнов, Д.Н. Абдулманапова

ЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОНТРОЛЯ БРОНХОВ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Проведен анализ работ, опубликованных по результатам исследований зарубежных и отечественных авторов о роли легочной нейроэндокринной системы в функционировании бронхов. Приведены современные представления об эндокринных механизмах контроля бронхов у пациентов с бронхиальной астмой. Дана краткая характеристика провоспалительных и противовоспалительных пептидных субстанций, вырабатывающихся в бронхолегочной системе. Указаны возможности использования некоторых пептидных субстанций в качестве лекарственных средств в лечении пациентов с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: провоспалительные пептиды, противовоспалительные пептиды, бронхолегочная система, бронхиальная астма.

The analysis of works published according to the results of studies by foreign and domestic authors on the role of the pulmonary neuroendocrine system in the functioning of the bronchi is carried out. Modern ideas about the endocrine mechanisms of bronchial control in patients with bronchial asthma are presented. A brief description of pro-inflammatory and anti-inflammatory peptide substances produced in the bronchopulmonary system is given. The possibilities of using some peptide substances as drugs in the treatment of patients with bronchial asthma are indicated.

Keywords: pro-inflammatory peptides, anti-inflammatory peptides, bronchopulmonary system, bronchial asthma.

Введение. Согласно определению GINA (2018), бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и наличием респираторных симптомов (свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди, кашель), которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [16]. При этом в литературе подробно описаны нейрогенные и иммунные механизмы развития БА, в то же время роль эндокринной системы в развитии этого заболевания изучена недостаточно.

Активное изучение роли эндокринной системы в развитии заболеваний легких, в том числе и бронхообструктивных, началось в конце XX века. Толчком для активного их изучения в пульмонологии явилось подтверждение рядом ученых влияния гастроинтестинальных пептидов, выявленных

ранее в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), на бронхолегочную систему (БЛС) [1]. Позднее эндокринные клетки, секретирующие аналогичные пептиды, были обнаружены и в БЛС. Одними из первых были выявлены клетки Клара и Кульчицкого. К началу XXI века в БЛС было выявлено большое количество эндокринно-активных клеток, синтезирующих пептиды аналогичные гастроинтестинальным пептидам: семейство тахикининов, брадикинин, пептид родственного генту кальцитонина (ПРГК), бомбезины, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), пептид-гистидин-метионин (ПГМ), аденомедуллин, нейропептид «У» и др. Было установлено, что влияние пептидных субстанций на функционирование легких осуществляется посредством рецепторов, расположенных повсеместно в БЛС [12, 22, 23]. Их функциональная активность проявлялась при блокаде парасимпатической и симпатической нервных систем, в связи с чем была выделена неадренергическая и холинергическая, т.е. пептидергическая система функционирования легких.

Позднее было доказано, что свойством секретировать пептиды обладают также некоторые иммунокомпетентные клетки (тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и лимфоциты), а также нейроны [22]. Было обнаружено наличие рецепторов к нейро-

пептидам на поверхности клеточных мембран иммунокомпетентных клеток, а также в нейронах [12]. Установлено, что нейропептиды, воздействуя через различные типы рецепторов, могут приводить к различным фармакологическим эффектам, т.е. обладают разнонаправленной фармакологической активностью. Последнее явилось теоретическим обоснованием для более углубленного изучения про- и противовоспалительного влияния различных пептидных субстанций на БЛС в эксперименте на животных и у пациентов с БА. Было установлено, что провоспалительным действием на бронхи обладают: семейство тахикининов (субстанция Р, нейрокинины, хемокинин-1), брадикинин, ПРГК, эндотелин-1, бомбезины, ганины. К противовоспалительным пептидам были отнесены: ВИП, нейропептид «У», нейропептидный гипофизарный аденилатциклаза-активирующий полипептид-38 (НГА-АП-38), ПГМ, аденомедуллин, предсердный натрийуретический пептид (ПНП).

Провоспалительные пептиды и их роль в развитии воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей

Активное участие в развитии воспалительных процессов во многих органах, в том числе ЖКТ и БЛС играют тахикинины [23, 29, 30]. Они вырабатываются в центральной нервной си-

Дагестанский ГМУ, г. Махачкала: **ЧАМСУТДИНОВ Наби Уматович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, nauchdoc60@mail.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3124-0272>, **ГУСЕЙНОВ Али Ажубович** – д.м.н., доцент, проф. ajob@inbox.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1829-9077>, **АБДУЛМАНАПОВА Джарият Набиевна** – к.м.н., доцент, ассистент кафедры, nauchdoc60@mail.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9986-8840>

стеме и периферических тканях, в том числе и в БЛС синтезируются в БЛС эпителиальными клетками слизистой оболочки бронхов, эндотелиальными клетками, эндокринными и эндокринно-активными иммунокомпетентными клетками собственной пластинки слизистой оболочки бронхов (тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги), клетками гладкой мускулатуры бронхов, нейронами. Установлено, что БЛС пациентов с БА более чувствительна к тахикининам, чем БЛС здоровых лиц [22].

Тахикинины воздействуют посредством нейрокининовых рецепторов: NK1 (субстанция Р), NK2 (нейрокинин-А, нейрокинин В) и NK3. Тахикинины имеют важное значение в регуляции пептидергических механизмов астмы и являются на сегодняшний день наиболее изучаемыми нейропептидами в пульмонологии.

Аллергическая сенсibilизация дыхательных путей морских свинок приводит к индукции тахикининов (субстанции Р, нейрокина А) и пептида, родственного гену кальцитонина (ПРГК), сенсорными нейронами, что является одним из патогенетических механизмов развития воспаления в бронхах и бронхообструкции [30]. Посредством NK1-рецепторов тахикинины приводят к развитию мощного воспаления в слизистой оболочке бронхов, вызывая вазодилатацию, увеличение сосудистой проницаемости, гиперсекрецию, стимуляцию тучных клеток, лимфоцитов, а также хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, а посредством NK2 рецепторов вызывают бронхоспазм. Бронхиальная гиперреактивность (БГР) развивается вследствие выделения тахикининов из капсаицин-чувствительных центростремительных нервов, осуществляющихся посредством NK1/NK2-рецепторов [30].

Наиболее изучена из семейства тахикининов субстанция Р, которая была открыта в 1931 г. Кодируется субстанция Р геном препратахикина-А и экспрессируется преимущественно в чувствительных к капсаицину сенсорных нейронах. Рецепторы, посредством которых функционирует субстанция Р, были обнаружены в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов, гладких мышцах бронхов рядом с кровеносными сосудами, в ганглиях и нервных пучках подслизистой оболочки. В подслизистых железах и альвеолярных перегородках они отсутствуют [12].

Активно синтезируется субстанция Р при различных иммунных воспали-

тельных процессах в бронхах. Установлено, что содержание субстанции Р увеличивается в сыворотке крови, мокроте, бронхоальвеолярном лаваже, эндокринных и эндокринно-активных клетках БЛС и сенсорных нейронах больных БА [5, 22, 27]. Последнее предполагает непосредственное участие субстанции Р в развитии воспалительного процесса в бронхиальной стенке. Субстанция Р, воздействуя на сосуды, вызывает их дилатацию, воздействуя на бокаловидные клетки дыхательных путей и подслизистые – гиперсекрецию и стимуляцию мукоциллиарного клиренса, воздействуя на гладкую мускулатуру бронхов – бронхоспазм. Субстанция Р активизирует воспаление бронхов посредством активации иммунокомпетентных клеток (тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги), хемотаксиса лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов, а также дегрануляции клеток-мишеней аллергии, преимущественно тучных клеток [5, 22, 23].

Активно изучаемый в последние годы нейрокинин-А является продуктом гена препратахинина-А. Так же, как и субстанция Р, синтезируется иммунными, воспалительными, эндотелиальными и эпителиальными клетками, а также клетками гладких мышц бронхов при различных иммунных воспалительных процессах в бронхах. Участвует в активации иммунокомпетентных клеток, пролонгируя этим воспалительный процесс в бронхах [22]. Отмечается увеличение его содержания в сенсорных нейронах, а также в эндокринных и эндокринно-активных клетках БЛС пациентов с БА. Вызывает сокращение гладких мышц, главным образом в БЛС и ЖКТ [13, 23, 31].

У пациентов с астмой физическое усилие собирали индуцированную физической нагрузкой мокроту в начале и через 30 мин после физической нагрузки. В индуцированной мокроте определяли секретируемый муцин 5АС, эйкозаноиды, цистеиниловые лейкотриены, 15S-гидроксиэтилсатетраеновую кислоту и тахикинины (нейрокинин-А, субстанция Р). При этом отмечалось двукратное увеличение в индуцированной мокроте пациентов с БА физического усилия муцина 5АС, а также тахикининов: нейрокинина А и субстанции Р. Авторами предполагается, что высвобождение муцина 5АС после физической нагрузки может происходить через связанную с цистеиниловыми лейкотриенами активацию сенсорных нервов дыхательных путей,

с выбросом тахикининов и развитием бронхообструкции. Патогенез индуцированной физической нагрузкой бронхообструкции включает в себя выброс медиаторов (в том числе тахикининов) в ответ на физическую нагрузку. Однако механизм, который препятствует обструкции воздушного потока во время физической нагрузки, не полностью понят [28].

Доказано также бронхоконстриктивное действие нейрокина-В. Получен этот пептид из гена препратахикина-В и воздействует посредством NK3-рецепторов. Нейрокинин-В и NK3-рецепторы преимущественно встречаются в центральной нервной системе, а также на периферии, главным образом в дыхательных путях и ЖКТ [19, 23].

Среди провоспалительных нейропептидов в последние годы активно изучается пептид семейств тахикининов – хемокинин-1, который, как и субстанция Р, взаимодействует посредством NK1 рецепторов. Синтезируется он преимущественно лейкоцитами, а также иммунокомпетентными клетками слизистой оболочки бронхов, в том числе макрофагами, и вызывает у людей сокращение бронхов. Установлено, что у экспериментальных мышей он генерируется активированными аллергенами тучными клетками и способствует экспериментальному хроническому аллергическому воспалению дыхательных путей [34]. Индуцированное хемокинином-1 сокращение бронхов может быть в основном связано с рецепторами NK2 у людей и с рецепторами NK1 у морской свинки [15]. Хемокинин-1 в 800 раз мощнее влияет на бронхи людей, чем нейрокинин-А [22]. Установлено, что хемокинин-1 повышается у пациентов с БА и вызывает дегрануляцию тучных клеток, иммунный воспалительный процесс в слизистой оболочке бронхов и бронхоспазм [34].

Как видно, из представленных данных литературы, тахикинины рассматриваются как возможные посредники астмы, а антагонисты тахикининовых рецепторов могут рассматриваться как новый класс лекарственных средств в лечении пациентов БА [13, 23]. К примеру, установлено, что бронхоспазм, индуцированный ингаляцией нейрокинина-А у пациентов с БА, блокируется двойным антагонистом NK1/NK2 рецепторов тахикина DNK333 [13] и антагонистом NK2-рецепторов тахикина MEN11420 (nepadutant) [32]. Доказано, что двойные антагонисты NK1/NK2-рецепторов (DNK-333,

AVE-5883 и MEN11420) обладают свойством ослаблять бронхиальную гиперчувствительность (БГЧ) [13, 14, 32].

Антагонист NK2-рецепторов SR 48968 (саредутант) также предотвращает бронхоконстрикцию, вызванную нейрокинином-А у пациентов с БА [5]. Антагонист NK2-рецепторов SR 144190 селективно ингибирует связывание нейрокина А с рецепторами NK2 у людей и разных видов животных. Он предотвращал БГЧ у морских свинок, вызываемую лимонной кислотой к ацетилхолину [6].

Антагонист NK3-рецепторов осанетант (SR142801) снижает уровень TNF- α и интерлейкина-6, а также активность матричной металлопротеиназы-9 в воспалении дыхательных путей, вызванных эндотоксином мыши. Отмечена высокая противовоспалительная активность при воспалении дыхательных путей комбинации антагониста рецептора NK1 SR140333 и NK2- SR48968 [9].

Бронхоконстриктивный эффект хемокина-1 блокируется антагонистом NK2-рецептора SR 48968, в то время как антагонист NK1-рецептора SR 140333 лишь слабо снижал эффекты хемокина-1 [22].

Тройной антагонист NK1/NK2/NK3-рецептора CS-003 снижал БГР и бронхоконстрикцию, вызванную нейрокинином-А у пациентов БА [31].

Представленные данные являются убедительным доказательством ингибирования бронхоконстрикции селективными антагонистами рецепторов тахикина у пациентов с БА и открывают широкие перспективы их применения.

Изучена также роль нонапептида брадикинина в развитии воспаления. Установлено, что он является одним из медиаторов воспаления при БА. Содержание его увеличивается в бронхоальвеолярном лаваже пациентов с БА. Брадикинин влияет на сосудистый тонус и проницаемость, вызывает гиперсекрецию и сокращает гладкую мускулатуру бронхов посредством холинэргических механизмов. Активируя фибробласты, принимает непосредственное участие в ремоделировании бронхов. Доказано, что антагонисты NK2 (SR48968) и NK3-рецепторов (SR142801 или SB223412) подавляют кашель, вызванный брадикинином у морских свинок [25].

К провоспалительным пептидам относится и ПРГК. Основными источниками ПРГК в дыхательных путях, как полагают, являются немиелинизированные

и тонкомиелиновые сенсорные нервные волокна и нейроэндокринные клетки. Рецепторы ПРГК так же, как и субстанции Р, обнаружены в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов, рядом с кровеносными сосудами, а также в ганглиях и нервных пучках подслизистой оболочки [12]. В собственной пластинке слизистой оболочки бронхов ПРГК локализуется преимущественно на CD3 + / CD4 + и CD68 + клетках [4]. В гладких мышцах бронхов в отличие от субстанции Р определяется очень мало рецепторов ПРГК, а в железах и альвеолярных перегородках рецепторы их отсутствуют [12].

Установлено, что содержание ПРГК увеличивается в бронхоальвеолярном лаваже, мокроте, пептидергических нервах и сенсорных нейронах нижних дыхательных путей пациентов БА [27]. ПРГК может способствовать поздним фазам астматических реакций после провокации респираторными аллергенами [5]. Указанный пептид усиливает действие субстанции Р, вызывает мощную вазодилатацию, гиперсекрецию, отек СО бронхов и спазм гладкой мускулатуры бронхов, более выраженный, чем у субстанции Р. Кроме того, он способствует выбросу медиаторов воспаления, в том числе и гистамина из тучных клеток, что усиливает воспалительную реакцию бронхов и бронхоспазм. Установлено, что при этом спазм бронхов не блокируется антагонистами гистамина, ацетилхолина и лейкотриена [4].

Эндотелин-1 относится к пептидам, обладающим провоспалительным, профибротическим, бронхо- и вазоконстриктивным действиями. Играет важную роль в развитии воспаления дыхательных путей и их ремоделирования при астме [17].

Бомбезины синтезируются нервной системой, а также различными типами нейроэндокринных клеток, в том числе легочными. В легких бомбезины способствуют дифференцировке эпителиальных клеток и играют важную роль в модуляции физиологии дыхательных путей. Вызывают гиперсекрецию слизи и выраженную бронхообструкцию и являются одним из основных медиаторов воспаления у пациентов с БА. Бронхоспазм развивается вследствие прямого воздействия бомбезина на рецепторы гладкой мускулатуры бронхов. При этом на обструкцию бронхов, вызванную бомбезином, не влияют атропин, гексаметоний, пропранолол, трипролидин, метисергид, Ro 19-3704 [10].

В последние годы оживился интерес к гранинам, преимущественно к хромогранину А и В. Исследование сывороточных гранинов сегодня используется для диагностики опухолей легких. Появились сообщения некоторых исследователей о повышении хромогранина А у больных с бронхообструктивными заболеваниями, в том числе и с БА. Изучена взаимосвязь между количеством сывороточного хромогранина А, курением, респираторными симптомами и показателями спирометрии. Проводились исследования у курильщиков с нормальной функцией легких и с обструкцией бронхов. При этом высокие цифры сывороточного хромогранина А выявлялись у курильщиков с обструкцией бронхов, подтвержденной спирометрически, в отличие от курильщиков с нормальной спирограммой. При этом повышение хромогранина А коррелировало со степенью обструкции бронхов. Последнее, по мнению авторов, предполагает нейроэндокринную активацию при воспалительных и ремоделирующих процессах в легких [18].

Роль противовоспалительных пептидов в функционировании бронхолегочной системы

Среди противовоспалительных пептидов наиболее изучен ВИП, который вызывает вазодилатацию, обладает выраженным бронхорасширяющим действием, положительно влияет на бронхиальную секрецию и мукоцилиарный клиренс. Бронходилатационная активность последнего превышает в 100 раз активность изопроterenолола. Доказано, что ВИП обладает мощным противовоспалительным эффектом и ингибирует миграцию эозинофилов [5, 11]. Выявляется в кишечнике, в центральной и периферической нервной системе, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой и иммунной системах, а также в щитовидной железе. Рецепторы ВИП выявлены в гладкой мускулатуре легочных сосудов, крупных бронхов, на поверхности эпителиальных и железистых клеток и практически отсутствуют в бронхах мелкого калибра. С последним связано отсутствие его влияния на их тонус. Присутствуют их рецепторы также в нервных волокнах нормальных легких [8, 11].

С целью определения ВИП в легких у пациентов с БА исследовалась легочная ткань, полученная при аутопсии и лобэктомии у 5 пациентов с БА и 9 - без БА. Проводились иммуногистохимическое окрашивание ткани легкого на предмет выявления ВИП и гистологическое исследование не менее 80 участков ткани легкого каждого паци-

ента. ВИП выявлялся в более чем в 92% участков из легких пациентов без БА. Ни в одном из 468 участков ткани легкого пациентов с БА он обнаружен не был. Отмечалось значительное уменьшение количества ВИП в нервах, в ткани из легких у всех пациентов с БА. По мнению авторов, у пациентов с БА происходит потеря ВИП из легочных нервных волокон. В то же время неясно, является ли эта потеря причиной или результатом БА [2].

Рядом авторов установлено, что IL-5, который является ключевым цитокином БА, действует непосредственно на ноцицепторы дыхательных путей и вызывает высвобождение ВИП. ВИП в свою очередь стимулирует CD4+ лимфоциты, приводящие к Th2-ответу и аллергическому воспалению бронхов. Предполагается, что ноцицепторы усиливают патологические адаптивные иммунные ответы [29].

Установлено, что иммунокомпетентные клетки, участвующие в развитии воспаления в слизистой оболочке бронхов (эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы), обладают способностью высвобождать пептидные вещества, которые блокируют секрецию ВИП [11]. Некоторые авторы предполагают, что у пациентов с БА активные пептидазы, высвобождаемая в БЛС, приводят к разрушению некоторых пептидов, в том числе и ВИП. Доказано также, что стойкая респираторно-синтициальная инфекция вызывает значительные изменения в пептидергической иннервации дыхательных путей, а именно у этой категории пациентов уменьшались ВИП-реактивные нервные волокна [27].

ВИП может рассматриваться как новый антиастматический препарат вследствие его бронходилатирующей активности, вазодилатации и иммуномодулирующего и противовоспалительного действий [9, 11]. При системном введении ВИП имеет и свои недостатки, такие как гипотония, снижение ЧСС. Были попытки использования ВИП в качестве лекарственного средства у пациентов с БА, однако единственный и серьезный его недостаток, сдерживающий его применение у этих пациентов, — это очень короткий период его полувыведения после внутривенного введения [9]. Указанные эффекты пептида сводятся к минимуму при ингаляционном его введении. Разработка высокоактивных аналогов ВИП и систем их доставки в дыхательные пути является перспективным направлением фармакотерапии бронхообструктивных заболеваний, в том

числе и БА. Подтверждением последнего является успешное применение ингаляционного введения порошкового производного ВИП - [Arg 15, 20, 21, Leu17] - VIP-GRR (IK312532). Препарат показал свою высокую противовоспалительную эффективность на бронхи в эксперименте [8].

НГААП-38 так же, как и ВИП, обладает противовоспалительным и бронходилатирующим эффектами. Эффекты его опосредуются тремя рецепторами, связанными с G-белком: PAC1R, VPAC1 и VPAC2, которые имеют сходство с ВИП. НГААП-38 и его рецепторы имеются в центральной нервной системе и в периферических органах, включая эндокринную систему (надпочечники, поджелудочная железа, яичники, яички), ЖКТ, БЛС, сердечно-сосудистую систему, мочевыделительную систему, а также иммунокомпетентные клетки [21]. В БЛС он локализован в нервных волокнах, иннервирующих легкие. НГААП высвобождается из периферических нервных окончаний при нейрогенном воспалении. Играет важную роль в функционировании легких. Является мощным бронходилататором и вызывает выраженную дилатацию легочных сосудов. Играет роль регулятора дыхания с катехоламинергической системой в продолговатом мозге [21]. Установлено, что НГААП-38 уменьшает высвобождение воспалительных нейропептидов из нервных окончаний. Агонисты НГААП-38 также могут рассматриваться как возможные лекарственные средства для лечения астмы.

Изучалось влияние ПГМ на БЛС. Оно напоминает действие ВИП. Однако бронходилатирующая активность его выше в несколько раз, чем у ВИП, вазодилатационная — несколько слабее. Более выражена у него и секреторная функция. Этот пептид также может рассматриваться как лекарственное средство для лечения БА.

Нейропептид "Y" был впервые выделен из гипоталамуса свиньи в 1982 г. Аномальная регуляция его связана с развитием широкого спектра заболеваний, включая ожирение, гипертонию, атеросклероз, эпилепсию, нарушения обмена веществ, многих раковых заболеваний [26]. В конце XX века начал широко изучаться в пульмонологии. Синтезируется как в периферической, так и в центральной нервной системах. Содержание нейропептида «Y» увеличивается в пептидергических нервах нижних дыхательных путей и сенсорных нейронах. В гладкой мускулатуре бронхов количе-

ство их уменьшается. Влияние нейропептида "Y" тесно связано с симпатической нервной системой. У пациентов БА выявлялось увеличение в сыворотке крови адреналина, норадреналина и нейропептида "Y". По всей видимости, указанный пептид, имеющий нейрональное происхождение, приводит к выбросу вазопрессоров, что сопровождается вазоконстрикцией и бронходилатацией. Он играет важную роль в регуляции кровотока в дыхательных путях, сокращении гладких мышц и модуляции иммунного ответа. Содержание его увеличивается в дыхательных путях пациентов БА. По мнению авторов, нейропептид «Y» может участвовать в регуляции цитокинов и клеточной активности иммунных клеток при астме. В то же время остается неясным, является ли такое его увеличение защитным или компенсаторным механизмом [24]. Хотя некоторые авторы предполагают защитную роль пептида у пациентов с БА. Снижение его количества способствует гиперсекреции слизи у пациентов БА. Содержание нейропептида «Y» увеличивается и в бронхоальвеолярном лаваже. Отмечалось увеличение содержания нейропептида «Y» в сыворотке крови у экспериментально аллергизированных мышей. У этих же мышей выявлялась воспалительная реакция дыхательных путей, что подтверждалось увеличением содержания в бронхоальвеолярном лаваже нейтрофилов и эозинофилов. Отмечалась прямая сильная корреляционная связь между содержанием нейропептида «Y» в сыворотке крови и увеличением в бронхоальвеолярном лаваже экспериментальных мышей нейтрофилов и эозинофилов. Повышение уровня нейропептида «Y» в периферической крови авторы связывают с усилением воспаления дыхательных путей у аллергизированных мышей [20].

В последние годы изучается роль ПНП. Рецепторы его обнаружены в легочной ткани, экспрессируются пневмоцитами II типа. Концентрация его в плазме крови увеличивается при тяжелых обострениях астмы. Внутривенное его введение экспериментальным животным значительно снижал спазм бронхов, спровоцированный ингаляционным введением гистамина. Было доказано, что ПНП обладает мощным бронхорасширяющим действием. Недостатком этого пептида является короткий период полураспада, в связи с чем рассматриваются возможности ингаляционного введения ПНП с целью бронхо-

дилатации и бронхопротекции [7, 33].

Адреномедуллин выделен в 1993 г. из клеток феохромоцитомы человека. Относится к семейству ПРГК и является эффективным вазоактивным пептидом. Выявляется в крови, сердце, кровеносных сосудах, легких, почках, эндокринных железах, спинномозговой жидкости. Основными свойствами его являются: вазодилатация, диуретический и натрийуретический эффекты, положительный инотропный эффект, ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток, индукция ангиогенеза, ингибирование апоптоза кардиомиоцитов, подавление образования альдостерона, противовоспалительное действие и антиоксидантная активность. Физиологические эффекты адреномедуллина опосредованы участием рецепторов 1 типа - ПРГК. Количество пептида повышается во время приступа БА. Пептид также действует как бронходилататор. Изучалось влияние адреномедуллина на бронхоконстрикцию, индуцированную гистамином и/или ацетилхолином, у анестезированных морских свинок *in vivo*. При этом пептид ингибировал бронхоконстрикцию, вызванную ацетилхолином и индуцировал длительный бронходилатационный ответ [3].

Заключение. Как показывают приведенные данные литературы, связь между нервной, эндокринной и иммунной системами осуществляется посредством нейропептидов [22]. Классическое определение нейропептидов в последние годы было изменено, поскольку они не производятся исключительно нейронами, а синтезируются также эндокринными и иммунокомпетентными клетками. Они рассматриваются как нейроэндокринные иммунные модуляторы и играют важную роль в работе общей нейроиммуноэндокринной системы [23]. Таким образом, открытия последних лет позволяют выделять нейроиммуноэндокринные механизмы развития БА, т.е. объединить нейрогенные, иммунные и эндокринные механизмы в одно целое.

Многие пептидные субстанции в экспериментах на животных доказали свое противовоспалительное и бронходилатационное действие. Это позволяет рассматривать их как возможные лекарственные средства для лечения БА. Ряд провоспалительных пептидов приводят к активации воспалительного процесса в бронхах и бронхообструкции посредством воздействия через различные рецепторы. Поиск антагонистов, действующих на эти рецепторы, является новым направлением

противовоспалительной и бронхорасширяющей терапии БА.

Известно, что многие противовоспалительные нейропептиды уменьшают воспалительную реакцию путем снижения воспалительных и регуляции противовоспалительных медиаторов. Рецепторы противовоспалительных нейропептидов также могут быть многообещающими мишенями в лечении БА [23].

Порой противоречивые, но обнадеживающие данные о возможности применения пептидов в качестве лекарственных препаратов в пульмонологии открывают широкие горизонты в лечении пациентов с бронхообструктивными заболеваниями легких, в том числе и БА.

Литература

1. Чамсутдинов Н.У. Оценка состояния иммунной и эндокринной систем желудочно-кишечного тракта у пациентов с бронхиальной астмой / Н.У. Чамсутдинов, Д.Н. Абдулманапова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - 2018. - №27(2). - С. 5-12.
2. Chamsutdinov N.U. Assessment of the immune and endocrine systems of the gastrointestinal tract in patients with bronchial asthma / N.U. Chamsutdinov, D.N. Abdulmanapova // Bulletin of the Dagestan State Medical Academy. - 2018. - №27(2). - P.5-12.
3. Absence of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in tissue from the lungs of patients with asthma / S. Ollerenshaw, D. Jarvis, A. Woolcock [et al.]. URL: <http://www.biomedsearch.com/nih/Absence-immunoreactive-vasoactive-intestinal-polypeptide/2610738.html> (access date: 02.11.2018). DOI: 10.1056/nejm198905113201904.
4. Airway expression of calcitonin gene-related peptide in T-cell peptide-induced late asthmatic reactions in atopics / A.B. Kay, F.R. Ali, L.G. Heaney [et al.]. // Allergy. - 2007. - Vol. 62, №5. - P.495-503. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01342.x.
5. Atanasova K.R. Neuropeptides in asthma, chronic obstructive pulmonary disease and cystic fibrosis / K.R. Atanasova, L.R. Reznikov // Respiratory Research. - 2018. - Vol. 19. URL: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-018-0846-4> (access date: 25.10.2018). DOI: 10.1186/s12931-018-0846-4.
6. Biochemical and pharmacological activities of SR 144190, a new potent non-peptide tachykinin NK2 receptor antagonist / X. Emonds-Alt, C. Advenier, C. Cognon [et al.]. URL: [https://www.neuropeptidesjournal.com/article/S0143-4179\(97\)90039-1/pdf](https://www.neuropeptidesjournal.com/article/S0143-4179(97)90039-1/pdf) (access date: 12.10.2018). DOI: 10.1016/S0143-4179(97)90039-1.
7. Brain natriuretic peptide: Much more than a biomarker / L. Calzetta, A. Orlandi, C. Page // International Journal of Cardiology. - 2016. - Vol. 221. - P.1031-1038. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.109.
8. Chemical synthesis and formulation de-

sign of a PEGylated vasoactive intestinal peptide derivative with improved metabolic stability / S. Onoue, T. Matsu, M. Kato [et al.]. // European Journal of Pharmaceutical Sciences. - 2013. - Vol. 49, №3. - P. 382-389. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.04.009.

9. Conjugated alpha-alumina nanoparticle with vasoactive intestinal peptide as a Nano-drug in treatment of allergic asthma in mice / S.S. Athari, Z. Pourpak, G. Folkerts [et al.]. // European Journal of Pharmacology. - 2016. - Vol. 791. - P. 811-820. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.10.014.

10. Contractile effect of bombesin on Guinea pig lung in vitro: involvement of gastrin-releasing peptide-preferring receptors / E. Lach, E.B. Haddad, J.P. Gies. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381599> (access date: 17.10.2018). DOI: 10.1152/ajplung.1993.264.1.180.

11. Delgado M. Vasoactive intestinal peptide: a neuropeptide with pleiotropic immune functions / M. Delgado, D. Ganea // Amino Acids. - 2013. - Vol. 45, №1. - P. 25-39. DOI: 10.1007/s00726-011-1184-8.

12. Distribution of Substance P-Immunoreactive and Calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves in normal human lungs / T. Komatsu, M. Yamamoto, K. Shimokata [et al.]. URL: <https://www.karger.com/Article/Abstract/235449> (access date: 06.11.2018). DOI: 10.1159/000235449.

13. Dual tachykinin NK1/NK2 antagonist DNK333 inhibits neurokinin A-induced bronchoconstriction in asthma patients / G.F. Joos, W. Vincken, R. Louis [et al.]. URL: <http://erj.ersjournals.com/content/23/1/76>. (access date: 07.11.2018). DOI: 10.1183/09031936.03.00101902.

14. Effect of an NK1/NK2 receptor antagonist on airway responses and inflammation to allergen in asthma / J.D. Boot, S. de Haas, S. Tarasevych [et al.]. URL: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200608-1186OC> (access date: 18.10.2018). DOI: 10.1164/rccm.200608-1186OC.

15. Expression and function of human hemokinin-1 in human and guinea pig airways / S. Grasin-Delyle, E. Naline, A. Buenestado [et al.]. // Respiratory Research. - 2010. - Vol. 11, №1. URL: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-11-139> (access date: 01.10.2018). DOI: 10.1186/1465-9921-11-139.

16. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. 160 p. URL: <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (access date: 25.09.2018).

17. Goldie R.G. A possible mediator role for endothelin-1 in respiratory disease / R.G. Goldie, L.B. Fernandes. URL: <http://www.biomedsearch.com/nih/possible-mediator-role-endothelin-1/10949880.html> (access date: 11.10.2018).

18. Increased serum levels of chromogranin A in male smokers with airway obstruction / S. Sorhaug, A. Langhammer, H.L. Waldum [et al.]. URL: <http://erj.ersjournals.com/content/28/3/542> (access date: 28.10.2018). DOI: 10.1183/09031936.06.00092205.

19. Interactions of tachykinin receptor antagonists with lipopolysaccharide-induced airway inflammation in mice / M. Veron, I. Gue-non, S. Nenan [et al.]. URL: <http://booksc.org/book/9325352/b370ea> (access date: 24.10.2018). DOI: 10.1111/j.1440-1681.2004.04061.x.

20. Lu Y. An association between neuropeptide Y levels and leukocyte subsets in stress-exacerbated asthmatic mice / Y. Lu, R.C. Ho // Neuropeptides. - 2016. - Vol. 57. - P. 53-58. DOI: 10.1016/j.npep.2015.11.091.

21. Multifaces of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP): From Neuroprotection and Energy Homeostasis to Re-

spiratory and Cardiovascular Systems / A. Diané, G.W. Payne, S.L. Gray // Journal of Metabolic Syndrome. – 2014. – Vol. 3(4). URL: <http://www.omicsonline.org/open-access/multifaces-of-pituitary-adenylate-cyclaseactivating-polypeptide-pap-cap-2167-0943.1000162.pdf> (access date: 30.09.2018). DOI: 10.4172/2167-0943.1000162.

22. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases / D.A. Groneberg, D. Quarcoo, N. Frossard [et al.] URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2004.00665.x> (access date: 29.10.2018). DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00665.x.

23. Neuropeptide receptors as potential drug targets in the treatment of inflammatory conditions / E. Pinter, G. Pozsgai, Z. Hajna [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2014. – Vol. 77, №1. – P. 5–20. DOI: 10.1111/bcp.12097.

24. NPY and NPY receptors in airway structural and inflammatory cells in allergic asthma / T.O. Makinde, R. Steininger, D.K. Agrawal // Experimental and Molecular Pathology. – 2013. – Vol. 94, №1. – P. 45–50. DOI: 10.1016/j.yexmp.2012.05.009.

25. Pharmacology of Bradykinin-Evoked Coughing in Guinea Pigs / M.M. Hewitt, G. Adams, S.B. Mazzone [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2016. – Vol. 357, №3. – P. 620–628. DOI: 10.1124/jpet.115.230383.

26. Promising Therapeutic Target for Metabolic Diseases: Neuropeptide Y Receptors in Humans / M. Yi, H. Li, Z. Wu [et al.] // Cellular Physiology and Biochemistry. – 2018. – Vol. 45, №1. – P. 88–107. DOI: 10.1159/000486225.

27. Pulmonary peptidergic innervation remodeling and development of airway hyperresponsiveness induced by RSV persistent infection / Y.R. Tan, T. Yang, S.P. Liu [et al.] // Peptides. – 2008. – Vol. 29, №1. – P. 47–56. DOI: 10.1016/j.peptides.2007.10.020.

28. Role of MUC5AC in the pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction / T.S. Hallstrand, J.S. Debley, F.M. Farin [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2007. – Vol. 119, №5. – P. 1092–1098. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.005.

29. Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation / S. Talbot, R.E. Abdulnour, P.R. Burkett [et al.] // Neuron. – 2015. – Vol. 87, №2. – P. 341–354. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.06.007.

30. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease / M.S. Steinhoff, B. von Mentzer, P. Geppetti [et al.] // Physiological Reviews. – 2014. – Vol. 94, №1. – P. 265–301. DOI: 10.1152/physrev.00031.2013.

31. The triple neurokinin-receptor antagonist CS-003 inhibits neurokinin A-induced bronchoconstriction in patients with asthma. / V. Schellhout, R. Louis, W. Lenz [et al.] URL: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/17699/2/The%20triple%20neurokinin-receptor%20antagonist%20CS-003%20inhibits%20neurokinin%20A-induced%20bronchoconstriction%20in%20patients.pdf> (access date: 08.11.2018). DOI: 10.1016/j.pupt.2005.10.007.

32. The effect of the tachykinin NK(2) receptor antagonist MEN11420 (nepadutant) on neurokinin A-induced bronchoconstriction in asthmatics / V. Schellhout, V. Van De Velde, C. Maggi [et al.] // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. – 2009. – Vol. 3. – P. 219–226. DOI: 10.1177/1753465809349741.

33. Tracheal microenvironment, ANP metabolism and airway tone / Q. Wang, K. Jiang, W. Zhang [et al.] // Journal Science Bulletin. 2016. – Vol. 61, №20. – P. 1551–1554. DOI: 10.1007/s11434-016-1170-3.

34. Upregulation of mas-related G protein coupled receptor X2 in asthmatic lung mast cells and its activation by the novel neuropeptide hemokinin-1 / W. Manorak, C. Idahosa, K. Gupta [et al.] // Respiratory Research. – 2018. – Vol. 19, №1. URL: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-017-0698-3> (access date: 01.10.2018). DOI: 10.1186/s12931-017-0698-3.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.30

УДК 617.5-089.844

Б.О. Щеглов, И.В. Галкина, С.Н. Щеглова, М.Ю. Щелканов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ ЛАБОРАТОРИИ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

В статье представлен анализ эффективности внедрения лаборатории 3D-моделирования при отделениях лучевой диагностики. Представлено обоснование перспектив и рисков работы данного подразделения. Расчёт экономических показателей показывает, что окупаемость составляет около 2 лет, точка безубыточности – 60–70 клиентов в месяц. Полученные в ходе исследования результаты экономического и технологического обосновывают активное развёртывание лабораторий 3D-моделирования в медицинских учреждениях.

Ключевые слова: здравоохранение, экономика, 3D-моделирование.

The article presents the analysis of 3D modeling laboratory efficiency after its introduction in the departments of radio diagnostics. Prospects and risks of the work of this unit is presented in the study. The calculation of economic indicators shows that the payback is around 2 years, the breakeven point is 60 – 70 clients per month. Results obtained economically and technologically justify active deployment of 3D modeling labs in medical institutions.

Keywords: healthcare, economy, 3D modeling.

Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток: **ЩЕГЛОВ Богдан Олегович** – руковод. студенческого объединения «3D-моделирование в биомедицине» Центра проектной деятельности, b.shcheglov@mail.ru; **ГАЛКИНА Ирина Вячеславовна** – к.м.н., в.н.с. Международного научно-образовательного Центра молекулярных технологий ШБМ, galkina333@mail.ru; **ЩЕЛКАНОВ Михаил Юрьевич** – д.б.н., руковод. Международного научно-образовательного центра молекулярных технологий ШБМ, adorob@mail.ru; **ЩЕГЛОВА Светлана Николаевна** – к.пед.н., зав. кафедрой Северо-Восточного гос. ун-та, Магадан, schegloff@mail.ru.

Применение 3D-моделирования в медицинских учреждениях пока не превратилось в рутинную процедуру, но именно в этом направлении наиболее вероятен качественный прорыв в области персонифицированной медицины [11, 16]. Для этого уже сформировался технологический базис, и в процессе его практической апробации должны дополнительно оформиться соответствующие организационные, экономические и этические нормы. В связи с этим необходим системный анализ эффективности внедрения

данных решений в медицинскую практику [7, 8].

Стандартное для российских медицинских учреждений отделение лучевой диагностики [2] является наиболее подходящим подразделением для имплементации 3D-моделирования и печати. Группу 3D-моделирования с самого начала лучше позиционировать как самостоятельную технологическую единицу, имея в виду её трансформацию в отдельную лабораторию в случае значительного возрастания объёмов работ [8, 13, 14]. Здесь следует

учесть, что в последнее десятилетие тенденция возрастания объёмов медицинской деятельности с использованием технологий медицинской визуализации и обработки данных при постоянно растущем рынке потребителей отмечается повсеместно [18]. В частности, регистрируемое в России устойчивое увеличение смертности от злокачественных новообразований головного и спинного мозга требует значительной оптимизации их диагностики и лечения [1]. За счёт стремительно совершенствующихся технологий Big Data, повышения производительности электронно-вычислительных мощностей возможны преодоление нехватки данных лучевой диагностики и ускорение проведения цифровой обработки [15]. Качественные программно-аппаратный комплекс, управление и хорошая организация труда, нацеленная на достижение непрерывного улучшения преаналитических, аналитических и постаналитических фаз в диагностировании, являются неотъемлемым залогом постановки правильного диагноза (табл. 1).

Сегодня уже появилась возможность качественно дополнить и улучшить дифференциацию заболеваний различного генеза с помощью программ-слайсеров, преобразующих 2D-данные лучевой диагностики в полноценные трёхмерные модели, поэтому у врача есть шанс осуществить предварительную операционную подготовку и подобрать наиболее эффективную и оптимальную тактику выполнения хирургической операции с минимальным риском для больного и снижением травматизации здоровых тканей. Успешное качественное распознавание болезней разного генеза в лучевом лабораторном комплексе уменьшает потребность в повторении исследований, способствует экономии времени, приводя к повышению эффективности персонала и медучреждения в целом [3, 10, 12, 17].

Основными угрозами для работы лаборатории 3D-моделирования являются взлом и хищение хакерами информации (табл. 1). Данная проблема может быть решена с помощью использования более совершенных алгоритмов криптографии, специализированного защитного программного обеспечения, технологий Blockchain и комплексных систем безопасности для аутентификации пользователя [4, 5, 9].

Внедрение лаборатории с дополненной информационной обработкой данных позволяет улучшить организацию труда, сэкономить время и бо-

лее тщательно контролировать процесс исследования [6, 19]. На первом этапе эта новая технология требует дополнительных инвестиций, финансовая состоятельность внедрения технологии может быть охарактеризована путём сопоставления ожидаемых расходов и доходов [13]. Изменение во времени данных экономических величин применительно к экономическим условиям Приморского края представлено на рисунке: для лаборатории 3D-моделирования период окупаемости составляет около 2 лет, точка безубыточности – 60-70 клиентов в месяц; чистая приведенная стоимость со ставкой 10 % и размером инвестиций в 500 000 руб. составляет 187 734 руб. (табл. 2).

Создание лаборатории 3D-моделирования в медицинских учреждениях как дополнительного модуля к отделению лучевой диагностики или автономного образования позволяет существенно расширить существующие методы неинвазивного обследования и использовать их в областях предоперационного планирования и протезирования. Полученные в ходе работы результаты экономически обосновывают создание данной лаборатории в больницах и клиниках для улучшения качества оказания медицинских услуг населению.

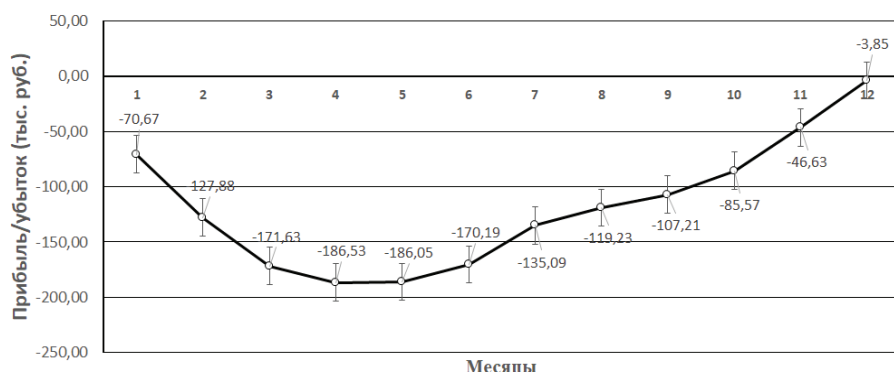
Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, 2018. – 250 с.
2. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. – M.: P.A. Herzen Moscow Scientific-Research Institute, 2018. – 250 p.
3. О совершенствовании службы лучевой диагностики. – Приказ Министерства здравоохранения РСФСР № 132 от 02.08.1991 с изменениями от 05.04.1996.
4. About the improvement of service for radiation diagnostics. – The order of RSFSR Ministry of Public Health № 132 dated at August 02, 1991 with changes dated at April 5, 1996.
5. Экономика здравоохранения: учебное пособие для студентов педиатрического, лечебного и стоматологического факультетов / В.К. Юрьев, В.Г. Пузырев, В.А. Глушченко [и др.] – СПб.: Изд-во СПбГПМУ, 2015. – 72 с.
6. Health economics: a manual for students of pediatric, medical and dental faculties / V.K. Yuryev, V.G. Puzyrev, V.A. Glushchenko [et al.]. – SPb: GPMU, 2015. – 72 p.
7. A modified method of activity-based costing for objectively reducing cost drivers in hospitals / P. Cao, S. Toyabe, S. Kurashima [et al.] // Methods of Information in Medicine. – 2006. – V.45, №4. – P. 462-469.
8. AuBuchon P.J. Optimizing the cost-effectiveness of quality assurance in transfusion medicine / P.J. AuBuchon // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. – 1999. – V.123, №7. – P. 603-606.
9. Brueckner J.K. Lectures on urban eco-

Таблица 1

Анализ перспектив для внедрения лаборатории 3D-моделирования

	Возможности	Угрозы
Сильные стороны	Увеличение производительности и снижение затрат в результате применения алгоритмов машинного обучения, категоризации, искусственного интеллекта	Наличие сертифицированного программного обеспечения и комплексных систем безопасности
Слабые стороны	Зависимость от электронно-вычислительных мощностей и доступа к специализированным базам данных	Несовершенство систем аутентификации и персонификации при работе с базами данных



Динамика прибылей/убытков в процессе внедрения лаборатории 3D-моделирования в государственных медицинских учреждениях

Таблица 2

Экономические показатели (руб.) для лаборатории 3D-моделирования

Показатель	Месяц											
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Прибыль с 1 клиента	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500
Количество клиентов за месяц	63	56	70	43	73	73	53	63	73	43	73	73
Общая выручка	157500	140000	175000	107500	182500	182500	132500	157500	182500	107500	182500	182500
Оплата коммунальных услуг	50000	50000	50000	50000	50000	50000	50000	50000	50000	50000	50000	50000
Зарплата	75200	75200	75200	75200	75200	75200	75200	75200	75200	75200	75200	75200
Оплата услуг связи	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500
Налоги	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
Себестоимость сырья	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
Капитальные расходы	565000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Затраты на амортизацию оборудования	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
Суммарная себестоимость продукции	711700	146700	146700	146700	146700	146700	146700	146700	146700	146700	146700	146700
Чистая прибыль больницы	-554200	-6700	28300	-39200	35800	35800	-14200	10800	35800	-39200	35800	35800
Дисконтированный поток	-511530	-6180	26120	-36180	33040	33040	-13110	9970	33040	-36180	33040	33040
Сумма первоначальных инвестиций	250000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Прибыль/убыток для индивидуального предпринимателя	-1473230	-1332230	-1158230	-1050730	-868230	-685730	-553230	-395730	-213230	-105730	76770	259270
Суммарная себестоимость продукции	656700	91700	91700	91700	91700	91700	91700	91700	91700	91700	91700	91700
Чистая прибыль больницы	-499200	48300	83300	15800	90800	90800	40800	65800	90800	15800	90800	90800
Дисконтированный поток	-460760	44580	76890	14580	83810	83810	37660	60730	83810	14580	8381	83810
Сумма вторичных инвестиций	250000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Прибыль/убыток для больницы	-1367460	-1227460	-1052460	-944960	-762460	-579960	-447460	-289960	-107460	40	182540	365040

nomics / J.K. Brueckner. / – Cambridge: The MIT Press, 2011. – 296 p.

7. Curriculum content and evaluation of resident competency in clinical pathology (laboratory medicine): a proposal / B.R. Smith, A. Wells, C.B. Alexander [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2006. – V.52, №6. – P. 917-949. doi: 10.1373/clinchem.2005.066076

8. How can activity-based costing methodology be performed as a powerful tool to calculate costs and secure appropriate patient care? / B.Y. Lin, T.H. Chao, Y. Yao [et al.] // *Journal of Medical Systems*. – 2007. – V.31, №2. – P. 85-90. <https://doi.org/10.1007/s10916-005-9010-z>

9. Clemens J. In the shadow of a giant: medicare's influence on private physician payments / J. Clemens, J.D. Gottlieb // *Journal of Political Economy*. – 2017. – V.125, №1. – P. 1-39. doi: 10.1086/689772

10. Doyle Jr. J.J. Returns to local-area health care spending: evidence from health shocks to patients far from home / Jr. J.J. Doyle // *American Economic Journal: Applied Economics*. – 2011. – V.3, №3. – P. 221-243. <https://www.jstor.org/stable/41288644>

11. Emerging technologies for cancer research: towards personalized medicine with microfluidic platforms and 3D tumor models / M. Turetta, F.D. Ben, G. Brisotto [et al.] // *Current Medical Chemistry*. – 2018. – V.25, №35. – P. 4616-4637. doi: 10.2174/0929867325666180605122633

12. Fisher E.S. Slowing the growth of health care costs – lessons from regional variation / E.S. Fisher, J.P. Bynum, J.S. Skinner // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – V.360, №9. – P. 849-852. doi: 10.1056/NEJMp0809794

13. Friedman B.A. The total laboratory solution: a new laboratory E-business model based on a vertical laboratory meta-network / B.A. Friedman // *Clinical Chemistry*. – 2001. – V.47, №8. – 1526-1535.

14. Li J. Intermediate input sharing in the hospital service industry / J. Li // *Regional Science and Urban Economics*. – 2013. – V.43, №6. – P. 888-902. doi: 10.1016/j.regsciurbeco.2013.09.004

15. McDonald J.F. Back to the future. The integration of big data with machine learning is re-establishing the importance of predictive correlations in ovarian cancer diagnostics and therapeutics / J.F. McDonald // *Gynecologic Oncology*. – 2018. – V.149, №2. – P. 230-231. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.03.053

16. Personalized medicine in nasal delivery: the use of patient-specific administration parameters to improve nasal drug targeting using 3D-printed nasal replica casts / Z.N. Warnken, H.D.C. Smyth, D.A. Davis [et al.] // *Molecular Pharmaceutics*. – 2018. – V.15, №4. – P. 1392-1402. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00702

17. Ricos C. Quality indicators and specifications for the extra-analytical phases in clinical laboratory management / C. Ricos, M. Garcia-Victoria, B. de la Fuente // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2004. – V.42, №6. – P. 578-582. doi: 10.1515/CCLM.2004.100

18. Total global market for personalized medicine from 2015 to 2022 (in billion U.S. dollars): [Electronic resource]. URL: <https://www.statista.com/statistics/728124/global-market-for-personalized-medicine/> [Accessed: February 25, 2018].

19. Zaninotto M. The hospital central laboratory: automation, integration and clinical usefulness / M. Zaninotto, M. Plebani // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2010. – V.48, №7. – P. 911-917. doi: 10.1515/CCLM.2010.192

П.И. Кудрина, С.И. Софронова, О.В. Татарина

ЭТНИЧЕСКИЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.31

УДК 616.831-009.81/616.61-008.6

Исследование проведено у пациентов пожилого и старческого возраста, представителей коренного и некоренного этноса. Установлено, что развитие и прогрессирование хронической ишемии мозга идет параллельно с прогрессированием хронической болезни почек. При этом у представителей некоренного населения выявлены более тяжелая неврологическая симптоматика, что обусловлено структурными изменениями церебрального сосудистого русла вследствие артериальной гипертензии и атеросклероза, а также выраженная почечная дисфункция. У эвенов отмечались более легкие клинические симптомы хронической ишемии мозга и более низкие ренальные нарушения.

Ключевые слова: этнос, пожилой и старческий возраст, хроническая ишемия мозга, хроническая болезнь почек.

The study was conducted in patients of elderly and senile age, representatives of the indigenous and non-indigenous ethnic group. It has been established that the development and progression of chronic cerebral ischemia occurs in parallel with the progression of chronic kidney disease. At the same time, representatives of the non-indigenous population showed more severe neurological symptoms due to structural changes in the cerebral vascular bed due to hypertension and atherosclerosis, as well as severe renal dysfunction. Evens had milder clinical symptoms of chronic cerebral ischemia and lower renal abnormalities.

Keywords: ethnos, elderly and senile age, chronic brain ischemia, chronic kidney disease.

Введение. Актуальность изучения проблемы церебро-ренальных взаимоотношений у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих хронической ишемией мозга (ХИМ) в современной медицине объясняется, прежде всего, большим медико-социальным значением. Это обусловлено тем, что нарушение функции почек играет существенную роль в ускорении развития и прогрессирования ХИМ, связанных с атеросклерозом и артериальной гипертензией [1]. Высокая распространенность ХИМ объясняется не только демографическими изменениями в современном обществе с ростом удельного веса людей пожилого и старческого возраста, но и увеличением частоты распространенности факторов риска, к которым относятся артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет и ожирение [3]. Известно, что каждая этническая группа населения определяет свои особенности в эпидемиологии того или иного заболевания. Не является исключением в этом плане и ХИМ в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП).

КУДРИНА Полина Ивановна – к.м.н., врач невролог РБ №2-Центра экстренной медицинской помощи, rkudrina@bk.ru; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.- руковод. отдела ЯНЦ КМП, ORCID 0000-0003-0010-9850; sara2208@mail.ru; **ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна** – д.м.н., и.о. гл. врача РБ №3.

Целью исследования явилось изучение этнических и возрастных особенностей неврологической симптоматики и функционального состояния почек у лиц пожилого и старческого возраста Якутии

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование выполнено на базе неврологического отделения Гериатрического центра ГБУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №3». Обследовано 522 пациента от 60 до 89 лет, сопоставимые по возрасту и полу. Диагноз ХИМ ставился соответственно Классификации сосудистых поражений мозга Института неврологии РАМН (1985), формулировки диагноза в соответствии с МКБ-10. Критерием постановки диагноза явилось инструментально подтвержденное поражение сосудов головного мозга при соответствующей клинической картине стадий ХИМ в соответствии с классификацией Е.В. Шмидта (1985) - пациенты с хронической ишемией мозга I стадии (ХИМ I) и пациенты с хронической ишемией мозга II стадии (ХИМ II).

Критериями исключения явились следующие заболевания:

- выявленные злокачественные новообразования или операции по поводу данной патологии в анамнезе;
- заболевания системы крови, в том числе анемия;
- стенокардия 4-го функционального класса (ФК), а также острый инфаркт миокарда (до 40 дней), наличие за-

стойной сердечной недостаточности 3-го и более ФК (НУНА, Нью-Йорк, 1964);

- болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция;
- хроническая почечная недостаточность более 3-й стадии по М.А. Ратнеру;
- острая воспалительная патология суставного аппарата;
- хронические обструктивные заболевания бронхолегочного аппарата с дыхательной недостаточностью (ДН) II-III стадий и проявлениями хронической легочно-сердечной недостаточности;
- облитерирующие артериопатии нижних конечностей III-IV стадий по Фонтейну.

Строгие критерии исключения обоснованы тем, что при клинических проявлениях вышеперечисленных заболеваний они же и выступают на первый план, изменяя клиническую картину и течение хронической ишемии мозга.

Все больные были подразделены на три этнические группы:

1-ю группу составили 174 пациента эвенской национальности (представители малочисленных коренных народов Севера), проживающие в Арктической зоне. В подгруппе ХИМ I - 87 чел., ХИМ II - 87.

2-я группа - 177 пациентов якутской национальности (ХИМ I - 90, ХИМ II - 87),

3-я группа - 171 пациент русской национальности (ХИМ I - 86, ХИМ II - 85).

Возраст обследованных пациентов варьировал от 60 до 89 лет; средний возраст обследованных составил $72,7 \pm 7,2$ года, у мужчин - $72,9 \pm 7,2$, у женщин - $72,6 \pm 7,2$ года. Формирование по возрастным группам произведено на основании классификации ВОЗ: лица пожилого возраста – 60-74 года, лица старческого возраста – 75-89 лет (табл. 1).

С целью изучения функционального состояния почек и оценки тяжести хронической болезни почек (стадии) у пациентов с разными стадиями ХИМ в зависимости от этнической принадлежности осуществлялся расчет уровня скорости клубочковой фильтрации, параметра наиболее верно (в виде одного конкретного числового значения) отражающего глобальную функцию почек. Величина скорости клубочковой фильтрации определялась двумя расчетными методами с последующим определением стадий хронической болезни почек:

Cockcroft&Gault:

СКФ (мл/мин) = $(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)} \times E / \text{креатинин крови (мкмоль/л)}$,

где $E = 1,23$ для мужчин, $1,04$ для женщин;

MDRD:

СКФ (мл/мин/1,73 м²) = $186 \times (\text{креатинин сыворотки (мг/дл)})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщин})$.

Стадии хронической болезни почек определяли в соответствии с классификацией Национального почечного фонда США [4].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 19.0. Для описания количественных данных вычисляли среднее значение со стандартным отклонением. Качественные признаки представлены в виде частотных таблиц, содержащих абсолютные значения и относительную долю признака (процент). Проверку законов распределения количественных признаков на соответствие нормальному закону проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты проверки показали, что распределение исследованных показателей отличается от нормального распределения. Для сравнения средних значений изученных показателей применяли парный тест Манна-Уитни. Во всех использованных статистических критериях за пороговый уровень значимости принимали величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Основной задачей нашей работы было

Распределение пациентов с хронической ишемией головного мозга по этнической принадлежности и возрастным группам

Возрастная группа	Эвены n=174		Якуты n=177		Русские n=171	
	n	%	n	%	n	%
ХИМ I						
60-74 лет	42	48,3	61	67,8	54	62,8
75-89 лет	45	51,7	29	32,2	32	37,2
ХИМ II						
60-74 лет	46	52,9	58	66,7	40	47,1
75-89 лет	41	47,1	29	33,3	45	52,9

изучение функционального состояния почек, которое определялось по величине снижения уровня скорости клубочковой фильтрации, параметра, наиболее верно (в виде одного конкретного числового значения) отражающего глобальную функцию почек, и оценка тяжести хронической болезни почек (стадии) по величине скорости клубочковой фильтрации [2]. Величина определялась двумя расчетными методами с последующим определением стадий хронической болезни почек.

Как показано в табл. 2, проявления дисфункции почек при скорости клубочковой фильтрации от 58,78 до 77,87 наблюдаются у всех пациентов с ХИМ, более выраженное снижение функции почек отмечается у представителей 3-й группы по обеим расчетным формулам. У пациентов 1-й группы скорость клубочковой фильтрации выше, чем у пациентов 2-й и 3-й групп. Статистически значимые различия отмечались у больных ХИМ II эвенов и якутов по сравнению с русскими.

У всех этнических групп с возрастом и утяжелением стадии ХИМ отмечается снижение СКФ (табл. 3). У якутов и русских с ХИМ I и ХИМ II во всех возрастных группах СКФ ниже по сравнению с эвенов. Достоверные различия выявлялись по двум расчетным формулам с ХИМ I - у якутов по сравнению с эвенов в возрасте 60-74 лет, у русских по сравнению с эвенов в возрасте 75-89 лет. У пациентов с ХИМ II статистически значимые различия отмечались только у русских в возрасте 75-89 лет по сравнению с эвенов той же группы. Снижение СКФ в зависимости от стадии ХИМ менее выражено у эвенов, больше у русских, якуты занимают промежуточное положение.

Оценка функционального состояния почек с помощью расчетных формул выявила высокую частоту формирования хронической болезни почек у больных с ХИМ. По нашему мнению, причиной подобных взаимоотношений

может быть параллелизм процессов атерогенеза.

Таким образом, у пациентов ХИМ как в I, так и во II стадии, в пожилом и старческом возрасте лучшие показатели функции почек наблюдаются у эвенов, чем у якутов и у русских. При этом с возрастом у исследуемых лиц усиливается тяжесть хронической болезни почек параллельно со стадией

Таблица 2

Средние значения скорости клубочковой фильтрации по расчетным формулам

Формула	Подгруппа	Эвены		Якуты		Русские		Рэ-я	Рэ-р	Ря-р
		M	m	M	m	M	m			
Cockcroft&Gault	ХИМ I	74,21	2,34	72,19	2,26	72,64	2,57	0,536	0,652	0,895
		77,97	2,48	72,54	2,23	73,93	2,63	0,669	0,991	0,687
Cockcroft&Gault	ХИМ II	70,06	2,31	65,05	2,22	58,78	2,25	0,121	0,001	0,005
		77,87	7,17	66,52	2,29	67,87	10,00	0,194	0,416	0,895

Примечание. В табл. 2-4 M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения.

Таблица 3

**Средние значения скорости клубочковой фильтрации
в зависимости от возраста и этнической принадлежности**

	Расчетная формула	Эвены		Якуты		Русские		Р _{э-я}	Р _{э-р}	Р _{я-р}
		М	м	М	м	М	м			
ХИМ I	60-74 лет									
	Cockcroft&Gault	91,81	2	81,72	2,29	86,54	2,08	0,002	0,078	0,127
	MDRD	90,25	2,96	81,89	2,25	85,87	2,29	0,025	0,521	0,66
	75-89 лет									
	Cockcroft&Gault	57,79	2,15	53,13	2,40	49,18	2,81	0,092	0,016	0,434
	MDRD	58,78	2,19	52,88	2,41	50,40	2,71	0,083	0,018	0,501
ХИМ II	60-74 лет									
	Cockcroft&Gault	78,10	2,86	70,67	2,57	70,79	2,96	0,057	0,81	0,976
	MDRD	78,27	2,89	74,44	2,68	69,9	20,65	0,145	0,552	0,319
	75-89 лет									
	Cockcroft&Gault	61,04	3,21	53,80	3,44	48,10	2,43	0,136	0,002	0,169
	MDRD	77,42	14,97	54,88	3,43	48,29	2,42	0,213	0,048	0,123

хронической ишемии мозга в каждой этнической группе.

Также нами проведен сравнительный анализ зависимости неврологической симптоматики хронической ишемии мозга от средней величины скорости клубочковой фильтрации в пожилом и старческом возрасте с уче-

том национальной принадлежности и возрастной категории (табл.4). Нами выявлены изменения клинической картины, неврологического статуса. Более выраженные изменения были у лиц русской национальности.

При этом по симптомам высокие цифры СКФ отмечаются у пожилых

эвенов, кроме рефлексов орального автоматизма (РОА). У якутов отмечается низкая СКФ, кроме экстрапирамидного синдрома, атаксии и изменений мышечного тонуса. Русские высокую СКФ имеют при РОА, низкую - при экстрапирамидном синдроме, атаксии.

Среди лиц старческого возраста у эвенов более благоприятная картина, за исключением РОА, патологического рефлекса, вестибулярно-атакических расстройств (ВАР), изменений мышечного тонуса. Почечная дисфункция выражена у русских, кроме экстрапирамидного синдрома, РОА, патологических рефлексов, ВАР. Якуты старческого возраста занимают промежуточное положение, кроме экстрапирамидного синдрома, РОА, патологических рефлексов, ВАР, где наблюдаются более низкие показатели СКФ.

Интересен тот факт, что в пожилом возрасте низкий показатель СКФ отмечается у представителей всех нацио-

Таблица 4

Неврологические симптомы у исследуемых пациентов по возрастам в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации

Неврологический симптом	Эвены		Якуты		Русские		Р _{э-я}	Р _{э-р}	Р _{я-р}
	М	м	М	м	М	м			
60-74 года									
Вестибулопатия	74,81	4,26	70,83	3,63	71,83	3,54	0,083	0,595	0,844
ЧМН	82,28	2,29	76,04	1,91	78,53	2,05	0,039	0,225	0,377
Экстрапирамидный синдром	85,95	9,47	65,86	9,45	51,56	11,34	0,19	0,083	0,381
УКН	76,11	4,55	71,10	3,39	71,50	4,17	0,384	0,462	0,941
РОА	41,04	2,96	39,09	4,83	54,45	17,87	0,753	0,589	0,544
Атаксия	77,62	4,03	73,30	3,67	72,52	4,18	0,432	0,385	0,889
Пирамидный синдром	77,32	4,19	71,79	3,23	71,95	3,52	0,303	0,334	0,973
Патологические рефлексы	50,00	9,12	36,77	2,20	43,32	3,65	0,282	0,552	0,209
Вегетативные симптомы	84,07	3,92	78,20	5,04	82,87	2,48	0,368	0,798	0,418
Чувствительные расстройства	85,04	5,14	76,45	4,99	80,01	3,86	0,238	0,441	0,575
Асимметрия рефлексов	89,35	5,51	85,24	3,70	85,48	3,78	0,544	0,570	0,965
Вестибуло-атакические расстройства	95,55	4,31	85,57	3,21	92,50	3,74	0,078	0,60	0,172
Изменение мышечного тонуса	102,09	5,50	86,95	7,56	84,66	5,04	0,141	0,044	0,807
75-89 лет									
Вестибулопатия	59,87	4,36	54,78	7,64	47,78	2,71	0,576	0,026	0,417
ЧМН	59,20	2,39	53,13	2,26	49,71	1,95	0,069	0,003	0,256
Экстрапирамидный синдром	79,85	6,69	37,28	1,05	52,29	5,27	0,125	0,235	0,035
УКН	60,47	6,31	55,02	4,14	48,75	3,41	0,408	0,124	0,250
РОА	41,41	2,29	38,79	6,04	54,83	6,77	0,742	0,101	0,152
Атаксия	56,33	4,74	52,92	4,08	48,10	3,23	0,590	0,161	0,361
Пирамидный синдром	62,93	4,52	54,34	5,50	44,89	2,41	0,239	0,001	0,134
Патологические рефлексы	39,29	1,25	38,23	1,43	40,97	2,29	0,588	0,537	0,335
Вегетативные симптомы	54,54	4,23	50,07	4,12	41,93	3,02	0,457	0,022	0,429
Чувствительные расстройства	61,68	5,93	51,54	4,61	49,69	3,50	0,192	0,098	0,751
Асимметрия рефлексов	56,81	6,23	52,44	3,15	51,38	5,95	0,547	0,540	0,879
Вестибуло-атакические расстройства	54,05	5,20	53,47	3,33	55,20	4,36	0,926	0,818	0,756
Изменение мышечного тонуса	49,55	4,21	50,24	1,87	45,66	8,78	0,809	0,846	0,657

нальностей при РОА и патологических рефlekсах, что объясняет параллелизм стадий ХБП и ХИМ.

У эзенов старческого возраста СКФ снижена при всех объективных симптомах ХИМ, кроме экстрапиримидного, - при умеренно когнитивной недостаточности (УКН), пирамидном синдроме, чувствительных расстройствах. Более выраженное снижение СКФ отмечается также у представителей всех наций при РОА, патологических рефlekсах, кроме этого у эзенов при изменении мышечного тонуса, у якутов при экстрапиримидном синдроме, атаксии, у русских при вестибулопатии, ЧМН, УКН, атаксии, пирамидном синдроме, чувствительных расстройствах, изменении мышечного тонуса.

Таким образом, наличие хронической болезни почек ассоциировалось с наиболее выраженными когнитивными и неврологическими расстройствами, при этом отмечается усугубление симптоматики при утяжелении ХИМ.

Заключение. На основании нашего исследования можно констатировать,

что у исследуемых пациентов пожилого и старческого возраста развитие и прогрессирование хронической ишемии мозга идет параллельно с прогрессированием хронической болезни почек. При этом у представителей некоренного населения выявлены более тяжелая неврологическая симптоматика, обусловленная структурными изменениями церебрального сосудистого русла вследствие артериальной гипертензии и атеросклероза, а также выраженная почечная дисфункция. У эзенов - коренных жителей северных регионов Якутии, сохранивших более спокойный, традиционный уклад жизни, традиционное питание народов Якутии, отмечались более легкие клинические симптомы хронической ишемии мозга и более низкие ренальные нарушения.

Литература

1. Мультиморбидность как один из предикторов развития контраст-индуцированной нефропатии в гериатрической практике / А.Л.

Арьев, А.А. Чесноков, С.Д. Дзахова [и др.] // Нефрология. - 2017. - №21 (1). - С.34-37.

Multimorbidity as one of the predictors of the development of contrast-induced nephropathy in geriatric practice / A.L. Aryev, A.A. Chesnokov, S.D. Dzakhova [et al.] // Nephrology. - 2017. - №21 (1). - P. 34-37.

2. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин // Терапевтический архив. - 2007. - № 6. - С.5-10. <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=166933>

Mukhin N.A. The decrease in glomerular filtration rate is a common population marker of an unfavorable prognosis / N.A. Mukhin // Therapeutic Archive. - 2007. - №6. - P.5-10. <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=166933>

3. Мякотных В.С. Некоторые проблемы современной геронтологии и гериатрии в Российской Федерации: взгляд врача-клинициста / В.С. Мякотных // Успехи геронтологии. - 2012. - №2(25). - С.197-204. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17830261>

Myakotnykh V.S. Some problems of modern gerontology and geriatrics in the Russian Federation: the view of a clinician / V.S. Myakotnykh // Successes in gerontology. - 2012. - №2 (25). - P.197-204. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17830261>

4. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 1):S1-266.

И.П. Гурьев

РАСПРОСТРАНЕНИЕ НОСИТЕЛЕЙ «ИНДО-ЕВРОПЕЙСКИХ» ГАПЛОТИПОВ СИСТЕМЫ HLA ПО ТЕРРИТОРИИ ЕВРАЗИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.32

УДК 575.113.3

Вычислен возраст «индоевропейских» гаплотипов HLA-A1/B17 и HLA-A1/B8 для разных популяций Евразии. Полученные данные сопоставлены с историческими событиями. Результаты показывают, что самыми древними носителями гаплотипа HLA-A1/B17 являются латыши, а гаплотипа HLA-A1/B8 – турки. Распространение гаплотипа HLA-A1/B17 в популяциях согласуется с направлением миграций индоевропейских племен. Для HLA-A1/B8 этого не наблюдается, поэтому выдвинуто предположение, что у большинства индоевропейских племен этого гаплотипа не было. Предлагается определение частоты аллелей путем прямого подсчета числа гаплотипов по аллелям без применения формулы Бернштейна.

Ключевые слова: индоевропейцы, система HLA, гаплотип, популяция, эффект основателя.

The age of the "Indo-European" haplotypes HLA-A1/B17 and HLA-A1/B8 is calculated for different populations of Eurasia. The obtained data are compared with historical events. The results show that the most ancient carriers of the HLA-A1/B17 haplotype are Latvians, and the HLA-A1/B8 haplotype are the Turks. The distribution of the HLA-A1/B17 haplotype in populations is consistent with the migration patterns of Indo-European tribes. This is not observed for HLA-A1/B8; therefore, it has been suggested that the majority of Indo-European tribes did not have this haplotype. A definition of allele frequencies is proposed by directly counting the number of haplotypes by alleles without using the Bernstein formula.

Keywords: Indo-Europeans, HLA system, haplotype, population, founder effect.

Для генетической характеристики популяций с 70-х гг. прошлого века наряду с другими полиморфными системами широко использовались антигены системы HLA. На основе частоты аллелей выявлялись сходства или различия между отдельными популяциями, строились филогенетические деревья. В конце XX в. появился но-

вый подход в изучении генетики популяций, называемый генетической археологией. Новый подход большое внимание уделяет исследованию гаплотипов, поскольку оно может дать более определенную информацию о некоторых популяционных событиях.

Для нового подхода система HLA с высокополиморфными и тесно сцепленными локусами является весьма удобным инструментом в изучении генетической истории популяций. По данным литературных источников, по

частоте аллелей и гаплотипов системы HLA в разных популяциях можно определить критические моменты в их истории, возраст экспансии тех или иных гаплотипов, и связать их с конкретным историческим событием.

Согласно В.В. Фефеловой [23], L. Degos и J. Dausset полагали, что гены HLA-A1 и HLA-B8, также гаплотип HLA-A1/B8 - индоевропейские, поскольку появились в Европе вместе с индоевропейскими племенами. В то же время индоевропейцы в Сибири

распространили гаплотип HLA-A1/B17. Поэтому в данной работе рассматривается распространение гаплотипов HLA-A1/B17 и HLA-A1/B8 по территории Евразии.

Для вычисления возраста гаплотипа в популяции использована формула [3]:

$$S_{1/2} = 1 - p^{1/n},$$

где $S_{1/2}$ – генетическое расстояние между исследуемыми локусами, p – уровень стабильности (доля хромосом, сохранивших гаплотип хромосомы-основателя), n – количество поколений между хромосомой-основателем и анализируемыми хромосомами.

Генетическое расстояние (S) между локусами HLA-A и –B равно 0,8 cM. Чтобы определить уровень стабильности (p) рассматриваемого гаплотипа сначала следует выяснить его первоначальную (максимальную) частоту, бывшую еще до начала расщепления. Эта частота (обозначим ее h_1) будет равной корню квадратному от его теоретически ожидаемой частоты, то есть $h_1 = (h_A h_B)^{1/2}$, где h_A – частота аллеля, составляющая гаплотип от локуса A, h_B – частота аллеля, составляющая гаплотип от локуса B. Значение h_1 можно вычислить и используя величину неравновесного сцепления гаплотипа D :

$$h_1 = (h_2 - D)^{1/2},$$

где h_2 – современная, т.е. наблюдаемая, частота гаплотипа, D – значение дельты или величина неравновесного сцепления. Уровень стабильности (p) будет равен доле современной, т.е. наблюдаемой, частоты гаплотипа h_2 от первоначальной его частоты h_1 . Вычисленные таким образом возрасты исследуемых гаплотипов в ряде популяций показываюся в табл. 1.

Как видно по табл. 1, из рассмотренных здесь популяций впервые гаплотип HLA-A1/B17 начал расщепляться у предков латышей 9196 лет назад, от них попал предкам русских, украинцев и дальше распространился по другим народам. Гаплотип HLA-A1/B8 сначала появился у предков турков, по одним данным – 7846, а по другим – 5870 лет назад, и распространился исключительно по европейцам. У монголоидов и пакистанцев этого гаплотипа нет, а у латышей он начал размножаться лишь 40 поколений назад. У бурят и шерпов аллель HLA-B8 отсутствует целиком.

По нынешнему расчету, гаплотип HLA-A1/B8 у латышей начал размножаться около 1000 лет назад. В истории как раз отмечается, что в конце I тысячелетия н.э. в результате войн между более сильными западными и

восточными соседями латышей оставалось совсем мало, а численность их стала увеличиваться после частичной ассимиляции белорусами и русскими.

На исходе I тысячелетия н.э. в жиз-

На первый взгляд, результаты у двух групп авторов как будто различаются, но из-за малой выборки анализируемых образцов эти различия оказались недостоверными. Возраст гаплотипа

Таблица 1

Возраст гаплотипов HLA-A1/B17 и HLA-A1/B8 в разных популяциях Евразии

Популяция	A1/B17		A1/B8		Источник
	n	лет назад	n	лет назад	
Латыши	368	9196	40	995	[14]
Русские (Москва)	341	8525	78	1950	[15]
Русские (Нижегород)	247	6187	78	1950	[10]
Украинцы (юго-восточные)	283	7064	206	5140	[9]
Немцы (Мюнхен)	185	4625	54	1350	[22]
Белорусы (Минск)	174	4350	117	2933	[5]
Коми	173	4325	114	2854	[16]
Турки а)	161	4020	314	7820	[22]
б)	144	3600	235	5870	[18]
Буряты	156	3900	нет аллеля B8		[23], [11]
Испанцы	147	3675	-	-	[23]
Тофы	129	3225	-	-	[23]
Туркмены	128	3200	-	-	[23]
Французы	126	3150	89	2215	[13]
Пакистанцы	108	2696	нет A1/B8		[20]
Евреи ашкенази	106	2650	-	-	[23], [19]
Шерпы	104	2606	нет аллеля B8		[21]
Индусы	82	2050	-	-	[23]
Якуты а)	63	1572	нет A1/B8		[12]
б)	59	1489	нет A1/B8		[23]
Баски	40	1000	-	-	[23]
Ханты	34	850	нет A1/B8		[7]

ни древнелатышских племен произошли крупные изменения: начала формироваться новая общественно-экономическая формация – феодализм, одновременно территория Латвии становится перекрестком торговых путей. Русские купцы шли по Даугаве вплоть до её низовьев и сухопутным путем из Пскова и Новгорода. Следовательно, вполне правомерно предположить, что толчком для увеличения численности латышей после сильного упадка 40 поколений назад стало приобретение ими гаплотипа HLA-A1/B8 от русских купцов в результате развития торговли.

Антигены HLA у турков исследованы двумя группами авторов. E.D. Albert et al. [22] анализировали образцы крови 162 рабочих и студентов, работавших в Германии, и в качестве контрольной группы – 442 немцев. Группа турков была из разных регионов Турции, большинство из сельской местности. Лица, включенные в исследование A. Svejgaard et al. [18], тоже были из разных мест Турции, но из городских районов. Всего было 119 образцов, из которых 117 не были родственниками.

типа HLA-A1/B17, по данным Albert et al. [22], оценивается как 4020±870-летней давности, а по данным Svejgaard et al. [18] – 3600±900; возраст HLA-A1/B8 – как 7820±1900 - и 5870±1400-летней давности соответственно.

Расщепление гаплотипа HLA-A1/B17 у предков белорусов, коми, немцев, пакистанцев и турков совпадает с движением первых кочевников Евразии – индоевропейских племен в III тысячелетии до н.э. В Иран, Афганистан шли иранские племена, в Индию – индоарьи, в Малую Азию вторглись хетты, в Западную Европу двинулись кельты [4].

Поступление гаплотипа HLA-A1/B8 у предков немцев в VII в. н.э. связано с захватом славянами земель к востоку от Эльбы с частичной ассимиляцией германского населения. Этому способствовало великое переселение народов. Так называется совокупность этнических перемещений в Европе в IV–VII вв., вызванная, главным образом, общим похолоданием климата. Население с территорий с континентальным климатом устремилось в районы с более мягким климатом. Войны,

частые наводнения, неурожаи сильно сократили население Западной Европы VI-VII вв.

Исследованные И.Г. Удиной и Г.С. Раутианом [16] три группы коми объединены в одну популяцию. В результате возрасты гаплотипов HLA-A1/B17 и HLA-A1/B8 у коми оказались очень близкими к возрастам соответствующих гаплотипов у белорусов. Из этого можно предположить, что коми и белорусы имеют общих предков трех-четырёхтысячелетней давности.

По историческим данным, первые индоарийские племена завоевали территорию современного Пакистана в конце II-начале I тысячелетия до н.э., следовательно, изучаемое население - кавказоидное. Поэтому B.G. Solheim и соавт. [20] удивились отсутствию у кавказоидной популяции гаплотипа HLA-A1/B8 и высокой частоте некавказоидного гаплотипа HLA-A10/B8 с очень большим значением неравновесного сцепления.

Расчеты по данным B.G. Solheim et al. [20] показали, что с вторжением индоевропейцев в Пакистане распространились гаплотипы HLA-A1/B5 (с 980 г. до н.э.) и HLA-A1/B17 (с 724 г. до н.э.), а гаплотип HLA-A10/B8 начал размножаться позже, с 322 г. н.э. В это время Пакистан был во власти персидской династии Сасанидов, правившей от Малой Азии до Центральной Азии. В конце III-начале IV вв. от империи отпал ряд областей на Востоке. Они были отвоены во время правления Шапура II в 309 – 379 гг. Поэтому, ввиду совпадения времени, Шапур II предполагается основателем в Пакистане хромосомы с гаплотипом HLA-A10/B8.

По табл. 1 видно, что из сибирских народностей первыми индоевропейскому влиянию подверглись буряты – в самом начале II тысячелетия до н.э.

Вероятно, предки бурят приобрели гаплотип HLA-A1/B17 от проникших в Западную Монголию индоевропейцев, которые заселили этот регион, по Д.Е. Еремееву [4], на рубеже III-II тысячелетий до н.э. К предкам тофов и туркмен этот гаплотип попал спустя семь столетий после бурят.

Появление гаплотипа HLA-A1/B17 в Западной Европе – 3675 лет назад в Испании и 3150 лет назад во Франции, по всей вероятности, связано с кельтами. Они принесли в Испанию большие генетические изменения – с их завоеванием бывшие до них на Пиренейском полуострове мужчины полностью исчезли из генофонда, что видно по данным Y-хромосомы [“New Scientist”].

Кельтов римляне называли галла-

ми. По-видимому, они же передали французам гаплотип HLA-A1/B8 – в 236 г. до н.э. В течение I тысячелетия до н.э. греки, римляне и карфагеняне создавали колонии на средиземном побережье и прибрежных островах. Римская империя в конце II века до н.э. захватила южную часть Галлии и превратила ее в провинцию под названием Норбоннская Галлия.

Популяция евреев ашкенази прошла через “бутылочное горлышко” малой численности 106 поколений назад, после которого начал размножаться гаплотип HLA-A1/B17. В это время Израильское царство сильно ослабло от разделения на два царства – Иудейское и Израильское, и соперничества между ними. Этим не замедлили воспользоваться соседи. Сначала египетский фараон Шешонк II сделал набег на Иудею, взял и ограбил Иерусалим и многие другие города страны. Затем в 722 г. до н.э. столица северного Израильского царства – Самария – была разгромлена воителями Ассирии, а его население переселено ассирийцами в Мидию и там затерялось среди окружающих народностей. В 586 г. до н.э. вавилоняне завоевали Иудейское царство, разрушили Иерусалимский храм и увели цвет его населения в Вавилон (Вавилонское пленение). Спустя 70 лет, благодаря великодушному Киру Персидскому, сломившему могущество Вавилона, иудеи получили возможность возвратиться на свою землю и построить новый Храм в Иерусалиме, что способствовало восстановлению численности евреев.

В 1972 г. население шерпов насчитывало приблизительно 13000 чел., живущих в Солу-Кхумбу в районе Восточного Непала. Шерпы происходят из маленькой группы семей, которые, согласно историческим документам, пришли из города Сальмо Ганг в Восточной Тибетской провинции Хань и мигрировали на запад, чтобы обосноваться в высокогорных долинах близ г. Эверест. Эта миграция произошла примерно в 1530 г. н.э. Одиночные семьи шерпов основали так называемые родовые деревни, где только членам семьи клана, а не иностранцам, дозволено жить. Клань шерпов были созданы по строго патрилинейной моде, когда в генеалогиях записывают имена только по мужской линии. Шерпы женятся только на членах других шерпских кланов, но не смешиваются с другими популяциями. Правило экзогамии очень строго соблюдается. Поэтому инбридинга в популяции шерпов не встречается [21]. Как видно по табл.1,

кавказоидный гаплотип HLA-A1/B17 внедрился к шерпам 104 поколения назад, в 624 г. до н.э., то есть еще в Восточной Тибетской провинции Хань.

Экспансия гаплотипа HLA-A1/B17 у индусов (2050 лет назад) исторически совпадает со временем образования индо-сакского государства, начавшегося с царя Мауэса. По нумизматическим данным, начало его правления относится не позже середины I века до н.э. После Мауэса было пять царей в этой династии [2].

Прежде было опубликовано, что якуты имеют частоту антигенов системы HLA в основном, как в монголоидной популяции, а индоевропейский гаплотип HLA-A1/B17 начал распространяться у них 70 поколений назад. Такой результат получился исходя из работы В.В. Фефеловой [23] при вычислении частоты генов от частоты антигенов по формуле Бернштейна $h = 1 - \sqrt[3]{(1-f)}$. Но в табл. 3 у Фефеловой, показывающей частоту гаплотипов, нет графы blank и суммы частоты гаплотипов по аллелям. Из-за этого невозможно понять, соответствует ли количество хромосом количеству людей по аллелям. В статье сказано, что антиген A1 найден у 97 чел. и B17 – у 96, а хромосом с такими аллелями получилось только 92. Ясно, что 5 чел. имеют гаплотип A1/Bx и 4 чел. – Ax/B17. Таким же образом можно понять, что 12 чел. являлись носителями гаплотипа Ax/B27 (табл. 2).

Раскладка по гаплотипам показывает, что действительная частота аллелей в работе В.В. Фефеловой другая, чем ею указано, так, например, частота A1 составляет 0,1414, а не 0,1531, B17 – 0,1399, а не 0,1514. С исправлением данных меняется и возраст гаплотипа HLA-A1/B17 у якутов – с 70 поколений на 59. Из этого можно сделать вывод, что в подобных работах более точный результат выйдет, когда частота аллелей и гаплотипов будет выводиться путем прямого подсчета после раскладки гаплотипов в решетке, без применения формулы Бернштейна.

В статье “К вопросу о происхождении якутов...” (Генетика, 2004) нами высказана гипотеза, что гаплотип HLA-A1/B17 попал к якутам, как и к индусам, от саксов. Еще можно добавить гипотезу о появлении этого гаплотипа от гуннов. При сопоставлении слов английского языка, относящегося к германской группе языков, и якутского языка, относящегося к тюркской группе, были выявлены совпадения слов по звучанию и значению. Поэтому лингвисты предполагают древнеисторическую

Таблица 2

Распределение гаплотипов у якутов (n = 343)

HLA		A1	A2	A3	A9	A10	A11	Aw19	A28	Ax	Всего
	<i>N</i>	97	183	35	186	24	19	7	1		
B5	37	0	16	3	7	2	1	1	0	7	37
B7	16	1	10	3	4	0	0	0	0	0	18
B8	6	0	2	1	2	4	0	1	0	0	10
B12	31	4	11	11	6	0	0	0	0	0	32
B13	21	6	5	0	15	0	2	0	0	0	28
B15	126	2	59	9	37	3	9	5	1	1	126
B16	2	1	0	0	2	0	0	0	0	0	3
B17	96	60	17	1	10	2	0	1	1	4	96
Bw22	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
B27	59	3	7	2	30	1	4	0	0	12	59
B35	53	7	23	4	25	3	0	0	0	0	62
B40	139	8	59	2	67	11	5	2	0	0	154
Bx		5	0	0	0	0	0	0	0	54	59
Всего		97	209	36	206	26	22	10	2	78	686

Примечание. Курсивом написано число образцов, остальное – число гаплотипов.

связь гуннов (тюркоязычных племен) с германскими племенами. Известно, что гунны в 70-х гг. IV в. подчиняли ряд германских племен. Среди тюркологов существует мнение, что прямыми потомками гуннского субстрата тех времен являются современные якуты, так как часть гуннов откочевала на Восток, в Среднюю Азию и далее [17].

Баски – это народ, живущий в горах у Атлантического океана между Испанией и Францией и говорящий на загадочном языке эскура. Странным является то, что индоевропейский гаплотип HLA-A1/B17 внедрился испанцам 3675 лет назад, французам 3150 лет назад, а баскам лишь 1000 лет назад. Действительно, в истории отмечается, что баски не покорились ни одному захватчику и сохранили свой язык и традиции, хотя были оттеснены к горам и зажаты к океану. По расчетам, гаплотип HLA-A1/B17 попал в популяцию басков в период Реконкисты. Так назывался процесс отвоевания Пиренейского полуострова из-под Мавритании, который продолжался с 718 по 1492 г.

В 905-925 гг. баскский король Санчо Гарсес укрепляет королевство Памплонское и провозглашает королевством Наваррой. Это был один из форпостов Реконкисты. При Санчо III Великом (970-1035) королевство расширило границы своих владений на юг и распространило власть на всю христианскую Испанию. В этот момент и появился у басков гаплотип HLA-A1/B17. Поэтому Санчо III Великого можно считать распространившим в басках исследуемый гаплотип от испанских христиан.

Ханты с манси – ядро уральской расы, которая, как полагают, сложилась в Западной Сибири в результате смешения монголоидов и европеоидов и несет антропологические признаки смешанного происхождения [7]. Возраст гаплотипа HLA-A1/B17 у хантов насчитывает всего 850 лет, и у них нет гаплотипа HLA-A1/B8. Из этого можно предположить, что древние индоевропейцы не повлияли на хантов.

В.П. Алексеев [1] указывает, что расселение индоевропейцев началось с юго-востока Европы. Двигаясь на запад, они заняли всю Европу до Атлантики. Часть индоевропейских племен, которая распространилась на север и восток Европы, дальше Уральских гор не пошла. В связи с этим возраст гаплотипа HLA-A1/B17 у хантов насчитывает всего 850 лет, показывая приобретение гаплотипа в XII в.

С рубежа X-XI вв. усиливается роль пушной охоты, приобретающей товарное значение. В X-XIII вв. на север Урала и в Западную Сибирь проникают коми-зырянские и русские новгородские торговцы, “промышленные люди” (охотники за пушниной). В связи с этим предполагается появление европейского гаплотипа HLA-A1/B17 у хантов от русских или коми-зырянских торговцев.

Возможно, предки русских были индоевропейцами или столкнулись с индоевропейцами в VII тысячелетии до нашей эры в степях Причерноморья или Прикаспия. Они могли прийти на лошадях с Предуралья, так как там в это время как раз была одомашнена лошадь. Самые древние останки до-

машней лошади найдены в южном Предуралье на стоянках Муллино и Давлеканово. Они датируются по С-14 рубежом VII-VI тысячелетий до н.э. [6]. Это также согласуется с мнением большинства ученых, считающих вероятной прародиной индоевропейцев причерноморские и прикаспийские степи. Потом, в начале VI тысячелетия до нашей эры, индоевропейцы могли завоевать Восточную Анатолию.

Гаплотип HLA-A1/B17 распространился по всем популяциям, завоеванным индоевропейскими племенами, и время его появления совпадает с историческими событиями, а вот гаплотипа HLA-A1/B8 – совпадает не часто. Факт, что у представителей индоарийского народа пакистанцев этот гаплотип отсутствует, а присутствует только гаплотип HLA-A1/B17 от мигрировавших в Западную Европу кельтов, свидетельствует, что ни у ариев, ни у кельтов гаплотипа HLA-A1/B8 не было. Вероятно, он возник в результате мутации только у прибывших в Малую Азию хеттов и от них попал к предкам украинцев. Среди остальных европейцев этот гаплотип распространился намного позже. Вероятно, частота HLA-B8 и гаплотипа HLA-A1/B8 у европейцев увеличилась, как предполагал В. Бодмер, после пандемий чумы, оспы и холеры. Позже было установлено, что носители гаплотипа HLA-A1/B8/DR3 имели высокую резистентность против инфекций независимо от природы их возбудителей [8]. Если это так, то здесь имеет место «не эффект основателя», а естественный отбор, изменивший в результате эпидемий иммунногенетический профиль европейцев в эпохи Античности, Средневековья и Возрождения.

Литература

1. Алексеев В.П. Европеоидная раса в Южной Сибири и Центральной Азии, её участие в происхождении современных народов / В.П. Алексеев // Происхождение аборигенов Сибири и их языков: Мат-лы межвузов. конф. 11-13 мая 1969 г. – Томск, 1969. – С. 196-198.
2. Алексеев В.П. Caucasoid race in South Siberia and Central Asia, its participation in the origin of modern people / V.P. Alexeev // The descent of the aborigines of Siberia and their languages: Proceedings of the inter-university conference of May 11-13, 1969. – Tomsk 1969. – P. 196-198.
3. Бонгард-Левин Г.М. Индия в древности / Г.М. Бонгард-Левин, Г.Ф. Ильин. – М.: Наука, 1985. – С. 738.
4. Бонгард-Левин Г.М. India in antiquity / G.M. Bongard-Levin, G.F. Ilyin. – М.: Nauka, 1985. – P. 738.
5. Евграфов О.В. Генетическая археология: новый подход к исследованию генетической истории популяций / О.В. Евграфов // Докл. РАН. – 1994. – Т. 338, №6. – С. 822-826.

Evgrafov O.V. Genetic archeology: a new approach to the study of the genetic history of populations / O.V. Evgrafov // Reports RAS. – 1994. – V. 388, №6. – P. 822-826.

4. Еремеев Д.Е. На стыке Азии и Европы. Очерки о Турции и турках / Д.Е. Еремеев. – М.: Наука, 1980. – С. 238.

Yeremeev D.E. At the junction of Asia and Europe. Essays on Turkey and the Turks / D.E. Eremeev. – M.: Nauka, 1980. – P. 238.

5. Иммуногенетические параметры HLA (локусы C и DR) жителей Минска / Г.В. Семенов, В.И. Левин, Н.Н. Гошко [и др.] // Антигены гистосовместимости и заболевания: сб. науч. тр. – СПб., 1991. – С. 9-16.

Immunogenetic parameters of HLA (C and DR loci) of Minsk residents / G.V. Semenov [et al.] // Histocompatibility antigens and diseases. Sat scientific works. St-Peterburg. – 1991. – P. 9-16.

6. Матюшин Г.Н. Археологический словарь / Г.Н. Матюшин. – М.: Просвещение: АО «Учеб. лит.», 1996. – 304 с.

Matyushin G.N. Archeological dictionary / G.N. Matyushin. – M.: Enlightenment: AO "Teaching lit.". – 1996. – 304 p.

7. Особенности полиморфизма генетической системы HLA в популяции хантов / В.Ю. Абрамов, Ю.М. Зарецкая, Л.А. Кривцова, Л.В. Оточева // Генетика. – 1990. – Т.26, №6. – С. 1087-1091.

Feature of the polymorphism of the genetic system HLA in the population of Khanty / Yu. V. Abramov [et al.] // Genetics. – 1990. – V. 26, №6. – P. 1087-1091.

8. Полиморфизм генов иммунного ответа и его роль в противоинфекционной защите / Р.М. Хаитов [и др.] // Иммунология. – 2013. – №3. – С.132-144.

Polymorphism of genes of the immune response and its role in anti-infective protection / R.M. Khaitov [et al.] // Immunology. – 2013. – №3. – P.132-144.

9. Популяционно-генетическое изучение лейкоцитарных антигенов системы HLA у жителей юго-восточной географической зоны УССР / Л.И. Тимошенко, Н.И.Бурка, Е.Н. Бай [и др.] // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1992. – Т.27, №1. – P.37-40.

Population-genetic study of leukocyte anti-

gens of the HLA system among residents of the south-eastern geographical zone of the USSR / L.I. Timoshenko [et al.] // Problems of hematology and blood transfusion. – 1992. – V. 27, №1. – P. 37-40.

10. Распределение лейкоцитарных антигенов и частота аллосенсибилизации к различным антигенам системы HLA среди жителей Нижнего Новгорода / И.М. Казакова Т.И. Сидорова, Н.Л. Козлова [и др.] // Антигены гистосовместимости и заболевания: сб. науч. тр. – СПб., 1991. – С.20-25.

The distribution of leukocyte antigens and the frequency of allosensitization to various antigens of the HLA system among the inhabitants of Nizhny Novgorod / I.M. Kazakova [et al.] // Histocompatibility antigens and diseases. Sat scientific w. St-Peterburg. – 1991. – P. 20-25.

11. Распределение HLA-антигенов у лиц бурятской национальности / Л.Г. Сибирякова [и др.] // Там же. – С.25-29.

Distribution of HLA-antigens in Buryat people / L.G. Sibiriyakova [et al.] // Histocompatibility antigens and diseases. Sat scientific w., St-Peterburg, 1991. – P. 25-29.

12. Сибирякова Л.Г. Распределение HLA-антигенов I и II классов у лиц якутской национальности / Л.Г. Сибирякова, Л.Д. Серова, Л.П. Алексеев // Там же. – С. 30-35.

Sibiriyakova L.G. Distribution of HLA antigens of I and II classes among people of Yakut nationality / L.G. Sibiriyakova, L.D. Serova, L.P. Alexeev // Ibid – 1991. P. 30-35.

13. Снелл Дж. Совместимость тканей / Дж. Снелл, Ж. Доссе, С. Натенсон; Пер. с англ. – М.: Мир, 1979. – С.502.

Snell J. Compatibility of tissues / J. Snell, J. Dosse, S. Natenson // Trans. from English. – M.: Mir. – 1979. P. 502.

14. Сочнев А.М. Частота генов и гаплотипов HLA, HLA-A, HLA-B антигенов среди латышей / А.М. Сочнев // Иммунология. – 1982. – №1. – С. 43-46.

Sochnev A.M. The frequency of genes and haplotypes of HLA, HLA-A, HLA-B antigens among Latvians / A.M. Sochnev // Immunology. – 1982. – №1. – P. 43-46.

15. Тананов А.Т. HLA-система антигенов и ее значение при трансплантации органов и

тканей: научный обзор / А.Т. Тананов, Р.М. Кутыина. – М., 1980. – С. 60.

Tananov A.T. HLA-system of antigens and its value in the transplantation of organs and tissues: scientific review / A.T. Tananov, R.M. Kutiyina. – M.: – 1980. P. 60.

16. Удина И.Г. Генетический полиморфизм системы HLA у коми и коми-пермяков / И.Г.Удина, Г.С. Раутиан // Генетика. – 1994. – Т. 30, №7. – С. 982-991.

Udina I.G. Genetic polymorphism of the HLA-system in Komi and Komi-Permyak / I.G. Udina, G.S. Rautian // Genetics. – 1994. – V. 30 – №7. – P. 982-991.

17. Фомин М.М. О связях германских и тюркских языков / М.М. Фомин // Язык – миф – культура народов Сибири. – Якутск, 1988. – С.49-55.

Fomin M.M. About the connections of the Germanic and Turkic language / M.M. Fomin // Language – myth – the culture of the peoples of Siberia. – Yakutsk. – 1988. – P.49-55.

18. HL-A and Other Polymorphisms in Turks / A. Svejgaard, L. Staub Nielsen, C. Jersild [et al.] // Histocompatibility Testing. Published by Munksgaard, Copenhagen, Denmark. – 1972. – P. 139-146.

19. HLA polymorphism in Israel. IX. An overall comparative analysis / B. Bonne-Tamir, J.D. Bodmer, W.F. Bodmer [et al.] // Tissue Antigens, 1978. – V.11. – P. 235-250.

20. Solheim B.G. Study of the HL-A System in a West Pakistan Population / B.G. Solheim, Anne Bratlie & E. Thorsby // Histocompatibility Testing. Published by Munksgaard, Copenhagen, Denmark. – 1972. – P. 171-174.

21. Study of the HL-A System in the Nepalese Sherpa Population / E.D. Albert, J.D. McClelland, C. Hammer [et al.] // Ibid – 1972. – P. 227-232.

22. Study of the HL-A System in the Turkish and German Populations / E.D. Albert, S. Scholz, I. Rosenthal [et al.] // Ibid – 1972. – P. 147-152.

23. Fefelova V.V. Participation of Indo-European tribes in Ethnogeny of the Mongoloid population of Siberia: Analysis of the HLA Antigen distribution in Mongoloids of Siberia / V.V. Fefelova // Amer. J. Hum. Genet. – 1990. – V. 47. – P. 294-301.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.А. Шевченко, Е.А. Кашкаров, Н.Г. Жила, А.В. Кошевой КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РЕОСТЕОСИНТЕЗА ГРУДИ- НЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОСЛЕОПЕРА- ЦИОННОМ СТЕРНОМЕДИАСТИНИТЕ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.33

УДК 616.712-089:616.71-018.46-002

ШЕВЧЕНКО Александр Александрович – к.м.н., доцент ДВГМУ, г. Хабаровск, торакальный хирург КГБУЗ ККБ №1 МЗ Хабаровского края им. С.И. Сергеева, ale-shev2@yandex.ru; **КАШКАРОВ Евгений Александрович** – зав.отд. ККБ №1; **ЖИЛА Николай Григорьевич** – д.м.н., проф. Санкт-Петербургского гос. пед. мед. ун-та МЗ России, nzhila@list.ru; **КОШЕВОЙ Александр Владимирович** – торакальный хирург ККБ №1.

Авторами описано клиническое наблюдение послеоперационного стерномедиастинита. Отмечена целесообразность двухэтапного оперативного лечения данной патологии: первым этапом осуществляются удаление лигатур и некрэктомия грудины, вторым – резекция грудины с пластическим замещением раневого дефекта. При целостности грудины авторы предлагают выполнять хирургическое вмешательство, включающее сохранение костной ткани, реостеосинтез грудины.

Ключевые слова: остеомиелит грудины, стерномедиастинит.

The authors described the clinical observation of postoperative sternomediastinitis. The feasibility of a two-stage surgical treatment of this pathology was noted: the first stage is the removal of ligatures and necrectomy of the sternum, the second is the resection of the sternum with plas-

tic replacement of the wound defect. At the integrity of the sternum, the authors propose to perform surgical intervention, including the preservation of bone tissue, sternal rheosteosynthesis.

Keywords: osteomyelitis of the sternum, sternomediastinitis.

Послеоперационный стерномедиастинит является тяжёлым осложнением открытых кардиохирургических вмешательств и сопровождается высокой летальностью [2,4]. Клинический опыт лечения данной патологии [1,3,5,6] указывает на целесообразность двухэтапного хирургического лечения, что обусловлено тяжестью общего состояния больных в дебюте заболевания, тяжестью сопутствующей хронической патологии и невозможностью выполнения пластики раны в условиях гнойно-некротической инфекции.

По принятой в КГБУЗ ККБ №1 МЗ Хабаровского края им. проф. С.И. Сергеева (ККБ №1) [5] методике лечения, первым этапом производится хирургическая обработка раны, включающая удаление инородных тел, некрэктомию инфицированных костных фрагментов грудины. В связи с воспалительным характером раны последняя не ушивается и проводится открытое лечение её путём перевязок. По мере очищения раны, что контролируется макроскопически и микробиологически, вторым этапом производится обширная резекция грудины с пластическим замещением раневого дефекта грудной стенки. Однако следует отметить, что при этом не всегда достигается положительный результат в виде первичного заживления. В связи с этим, на наш взгляд, специалистам будет интересен клинический случай выполнения реостеосинтеза в процессе двухэтапного лечения пациента с послеоперационным стерномедиастинитом с положительным исходом.

Больной К., 70 лет, впервые поступил в торакальное отделение ККБ №1 Хабаровска 18.04.18 г. При поступлении предъявлял жалобы на боли в области нижней трети грудины, наличие свищей в области средней трети рубца с гнойным отделяемым. При осмотре: на грудной клетке в области срединной линии неокрепший стернотомный рубец, в нижней трети которого имеется свищ 0,2х0,5 см с гнойным отделяемым. Определяется покраснение кожных покровов и припухлость краёв тканей вокруг свища. При пальпации отмечается умеренная болезненность в нижней трети грудины. На СКТ - признаки субтотального остеомиелита грудины.

Из анамнеза заболевания: 2.04.18 г. в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии г. Хабаровска выполнена операция стернотомическим

доступом - маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии, аутовенозное шунтирование артерии тупого края, задней межжелудочковой артерии. В послеоперационном периоде, после выписки из стационара, 12.04.18 г. отмечено покраснение кожных покровов по трансстернальному рубцу, появление болезненности, а 17.04.18 г. в нижней трети рубца открылся свищ с гнойным отделяемым. Осмотрен торакальным хирургом, которым направлен в отделение торакальной хирургии ККБ №1 для лечения. Из анамнеза жизни: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (2008 г.). Атеросклероз коронарных артерий: многососудистое поражение. Гипертоническая болезнь III ст., 2 ст., риск 4. ЧСН 2А, II ФК по NYHA. Рак предстательной железы T2NxM0, II кл.гр. МКБ (ДЛТ 2016). ХБП 2 ст. (СКФ 68 мл/мин). Хронический холецистит. Жировой гепатоз. ХОБЛ, фаза ремиссии.

С диагнозом острый послеоперационный стерномедиастинит, свищевая форма, пациент госпитализирован в торакальное хирургическое отделение. На первом этапе лечения в данном отделении (18.04.-25.05.2018) осуществлена хирургическая ревизия раны (24.04.2018), удалены лигатуры грудины, выполнена санация средостения. В процессе хирургического вмешательства установлено, что консолидации грудины нет, отмечена картина острого стерномедиастинита. В послеоперационном периоде проводилось ведение раны открытым методом. Больной получил курс антибактериальной (кефсепим, цiproфлоксацин, ванкомицин), противовоспалительной и кардиотропной терапии, проводились перевязки с антисептиками, включая применение вакуумных повязок. В результате проведенных лечебных мероприятий состояние стабилизировалось, отделяемое из раны уменьшилось, стало скудным, слизистого характера. Микробиологический спектр раны позволил продолжить дальнейшее хирургическое лечение.

Вновь госпитализирован для второго этапа (02.07.-03.08.2018) оперативного лечения (рис. 1).

С учетом целостности грудины (имел место единичный перелом левой половины грудины), отсутствия гнойных изменений в костной ткани принято решение о выполнении рео-

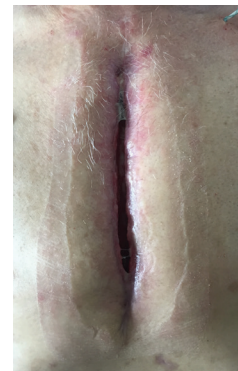


Рис. 1. Больной К., 70 лет: внешний вид раны в области грудины перед вторым этапом оперативного лечения

стеосинтеза грудины. 20.07.2018 произведена операция – иссечение медиастиностомы, реостеосинтез грудины. В процессе хирургического вмешательства иссечены края медиастиностомы, кожная рана расширена в краниальном направлении до края рукоятки грудины. Фрагменты грудины мобилизованы от переднего средостения, при этом вскрыта правая плевральная полость в нижней трети стернотомии. Выполнено дренирование правой плевральной полости в 5-м межреберье по среднеключичной линии ПХВ дренажем, клапан по Бюлау. При ревизии выявлен поперечный перелом верхней трети левой половины грудины. Осуществлён тщательный кюретаж стернотомной поверхности фрагментов грудины с частичной краевой резекцией выступающих краёв, кюретаж грануляционных предстернальных тканей (рис. 2, а). Проведена санация средостения антисептиком.

Фрагменты грудины фиксированы тремя 8-образными и одним П-образным швами Still (рис. 2, б). Рана

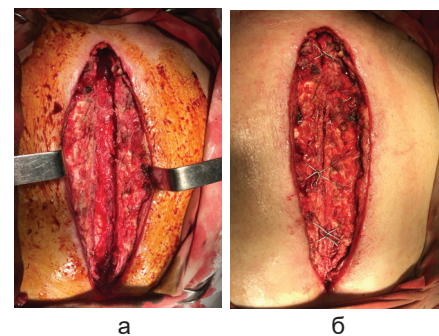


Рис. 2. Больной К., 70 лет. Внешний вид операционной раны: а - мобилизация половины грудины, б - фиксация грудины

послойно ушита наглухо. Послеоперационный период протекал без осложнений, больной получал ванкомицин, метрогил, квамател, кардиальные препараты. Дренаж плевральной полости удален на 5-е сут. Рана зажила первичным натяжением. На 14-е сут после операции пациент был выписан на амбулаторный этап с подробными рекомендациями по дальнейшему лечению.

Заключение. В лечении стерномедиастинита целесообразно, на наш взгляд, использование двухэтапного метода хирургического лечения: на первом этапе следует выполнить ре-стернотомию, удалить инородные тела и секвестры грудины. В случае целостности грудины, отсутствия гнойных очагов и адекватной микробиологической чистоты раны в качестве второго

этапа оправдано выполнение реостеосинтеза грудины.

Литература

1. Вишневский А.А. Современное многоэтапное хирургическое лечение больных хроническим послеоперационным медиастинитом / А.А. Вишневский, А.А. Печетов // Практическая медицина. – 2010. – №8(47). – С. 4-8
2. Вишневский А.А. Modern multi-stage surgical treatment of patients with chronic postoperative mediastinitis / A.A. Vishnevsky, A.A. Pechetov // Practical medicine. – 2010. – №8 (47). – P. 4-8.
3. Национальные клинические рекомендации. Торакальная хирургия / под ред. П.К. Яблонского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 160.
4. National clinical guidelines. Thoracic surgery / ed. P. K. Yablonsky. – М.: GEOTAR-Media, 2014. – P.160.
5. Стратегия и тактика хирургического лечения инфекционных осложнений после стернотомии / Е.А. Кормасов, С.Ю. Пушкин, А.С. Беньян // Раны и раневые инфекции. – 2015. – №2(4). С. 15-25.

Strategy and tactics of surgical treatment of infectious complications after sternotomy / E.A. Kormasov, S.Yu. Pushkin [et al.]. // Wounds and wound infections. – 2015. – №2 (4). – P. 15-25.

4. Хирургия грудной стенки: Руководство / А.А. Вишневский, С.С. Рудаков, Н.О. Миланов [и др.] – М.: Издательский дом Видар–М, 2005. – 312 с.

Surgery of the chest wall: guide / A.A. Vishnevsky, S.S. Rudakov, N.O. Milanov [et al.]. – М.: Publishing house Vidar. – М., 2005. – 312 p.

5. Шевченко А.А. Анализ лечения послеоперационного остеомиелита грудины и стерномедиастинита / А.А. Шевченко, Н.Г. Жила // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – №1. – С. 30-33.

Shevchenko A.A. Analysis of postoperative osteomyelitis of the sternum and sternomediastinitis / A.A. Shevchenko, N.G. Zhila, E.A. Kashkarov // Far Eastern medical journal. – 2017. – №1. – P.30-33.

6. Yue-Dong Shi. Treatment of sternal wound infections after open-heart surgery / Shi Yue-Dong, Qi Fa-Zhi, Zhang Yong // Asian Journal of Surgery. – 2014. – №37. – P. 24 – 29.

ОБМЕН ОПЫТОМ

В.А. Иванов, К.Н. Большев, Р.З. Алексеев, А.С. Андреев

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕПЛОТЕХНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК МАТЕРИАЛА ТЕПЛОИЗОЛИРУЮЩЕЙ ОБОЛОЧКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХОЛОДОВЫХ ТРАВМ КОНЕЧНОСТЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.34

УДК 536.2.022

При лечении холодовых травм для максимального восстановления тканей очень важен температурный режим. Обмороженная область должна отогреваться за счет естественного теплообмена кровообращением, для этого должно соблюдаться условие максимальной теплоизоляции пострадавшей области. В статье описывается методика и приводятся данные лабораторного определения теплопроводности и сопротивления теплопередачи материала «Хотутент», из которого изготавливаются теплоизолирующие оболочки для лечения обмороженных конечностей. Результаты получены методом стационарного теплового режима на установке, собранной в отделе тепло-массообмена ИФТПС СО РАН.

Ключевые слова: климатическая камера, обморожение, низкие температуры, теплоизоляция, теплопроводность.

In the treatment of cold injuries for maximum tissue recovery temperature is very important. The frostbitten area must be warmed up due to the natural heat exchange by the blood circulation, for this the condition of maximum thermal insulation of the affected area must be observed. The article describes the method and provides data on the laboratory determination of thermal conductivity and heat transfer resistance of the material "Hotutent", from which the heat-insulating sheaths are made for treatment of frostbitten extremities. The results were obtained by the method of stationary thermal conditions at the facility assembled in the department of heat and mass transfer processes of the IPTPN SB RAS.

Keywords: climatic chamber, frostbite, low temperatures, heat insulation, thermal conductivity.

Республика Саха (Якутия) знаменита своими экстремально низкими температурами, именно здесь находится так называемый «Полюс холода» – пос. Оймякон, где температура воздуха

зимой падает до $-71,2^{\circ}\text{C}$. В суровых климатических условиях проблемы, связанные с обморожениями и переохлаждениями людей, имеют неоспоримую актуальность. За зиму в больницы Республики Саха (Якутия) поступают около 200 чел. с отморожением конечностей и в состоянии глубокой гипотермии. Правильное своевременное оказание медицинской помощи в районах Крайнего Севера во многом обеспечивается качественными предварительными клиническими и техническими изысканиями [2].

Подавляющее число хладотравм

составляют обморожения конечностей. При серьезном обморожении конечностей для максимально возможного восстановления тканей необходимо соблюдать условие медленного и постепенного отогревания отмороженных тканей за счет естественного теплообмена кровообращением. Для этого травмированную конечность максимально теплоизолируют и применяют различные средства для ускорения кровообращения [1]. Одним из оригинальных решений является разработанный и производимый якутскими разработчиками «Хотутент»

Ин-т физ.-тех. проблем Севера СО РАН им. В.П. Ларионова: **ИВАНОВ Василий Алексеевич** – д.т.н., в.н.с., v.ivanov49@mail.ru, **БОЛЬШЕВ Константин Николаевич** – к.т.н., зав. отделом, k.bolshev@mail.ru, **АНДРЕЕВ Александр Семенович** – вед. инженер, asandreev92@mail.ru; **АЛЕКСЕЕВ Рево Захарович** – д.м.н., проф., с.н.с. ЯНЦ КМП, arzrevo@mail.ru.

- многослойный теплоизолирующий материал.

Цель исследования - определение теплопроводности теплоизолирующего материала «Хотутент», применяемого в качестве теплоизоляции конечностей у людей, получивших обморожение в условиях низких климатических температур.

Материалы и методы исследования. Был исследован прямоугольный образец материала «Хотутент» размерами 29,5 см x 26 см. Материал прошит сквозными швами и имеет слоистую структуру, состоит из 8 слоев:

- 1) наружный слой: ткань oxford,
- 2) бамбуковый теплоизоляционный наполнитель,
- 3) утеплитель №1- пух,
- 4) утеплитель №2 - оленья шерсть,
- 6) бамбуковый теплоизоляционный наполнитель,
- 7) ткань oxford,
- 8) внутренний слой: теплоотражающий материал (фольга).

Теплопроводность определяли стационарным методом на установке, собранной в отделе тепломассообмена ИФТПС СО РАН. Для создания постоянного перепада температур по толщине образца применялась климатическая камера BINDER MK-53. Рабочий диапазон температур этой камеры составляет от -40 до 180°C. Точность термостатирования $\pm 1^\circ\text{C}$. Одна сторона пластины находится в камере при отрицательной температуре -30°C , а другая – при комнатной температуре 22°C .

Регистрация температуры и теплового потока проводилась многоканальным, прецизионным преобразователем сигналов «Теркон». Преобразователь сопряжен с IBM PC через последовательный интерфейс типа RS-232C и позволяет регистрировать данные измерений тепловых потоков и температур в виде таблицы или графика.

Для измерения теплового потока применялись преобразователи ПТП-1Б, разработанные Институтом технической теплофизики НАН Украины (Киев). Датчик ПТП-1Б представляет собой круглую тонкую пластину, выполненную из текстолита, диаметром 100 мм и толщиной 2 мм с шестью выводами. Датчик содержит в себе также термометр сопротивления, где в качестве чувствительного элемента используется платиновый термометр Pt100 с номинальной статической характеристикой $W_{100} = 1,385$. Номинальное значение термометра сопротивления при 0°C составляет 100 Ом.

Предел допускаемой основной относительной погрешности измерения теплового потока $\pm 4\%$, а предел допускаемой абсолютной погрешности измерения температуры $\pm 0,5\text{ K}$ [4].

Такие комбинированные датчики весьма удобны для использования при экспериментальном определении сопротивления теплопередаче и теплопроводности материалов, т.к. при размещении их с обеих сторон исследуемого образца мы получаем полный набор исходных данных для расчета.

Для размещения образца в граничную плоскость между камерой и комнатой был изготовлен экран из экструдированного пенополистирола размером 550x550x100 мм с проемом в центре под размеры образца пластины (рис. 1-2).

После достижения заданной отрицательной температуры (-30°C) в климатической камере и установления стационарного режима регистрация данных продолжается на протяжении еще 50 мин. Для расчетов брались значения потоков и температур, усредненные по данному стационарному периоду.

Величину термического сопротивления теплопередаче определяли по формуле [3]:

$$R_k = \frac{t_2 - t_1}{\bar{q}}, \quad (1)$$

где t_2, t_1 – температуры на теплой и холодной, соответственно, поверхностях пластины, $^\circ\text{C}$; \bar{q} – усредненная плотность теплового потока, $\text{Вт}/\text{м}^2$, определяемая по формуле:

$$\bar{q} = \frac{u_2 K_2 + u_1 K_1}{2}, \quad (2)$$

где u_2, u_1 – сигналы напряжений с двух термомеров, мВ; K_2, K_1 – соответствующие им значения коэффициентов преобразования, $\text{Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{мВ})$.

Значение теплопроводности пластины λ , $\text{Вт}/(\text{м}^2 \cdot ^\circ\text{C})$ определяется по формуле:

$$\lambda = \frac{h}{R_k}, \quad (3)$$

где h – толщина пластины, м; R_k – рассчитанное по формуле (1) термическое сопротивление теплопередаче, $(\text{м}^2 \cdot ^\circ\text{C})/\text{Вт}$. Толщина h бралась как средняя по профилю примерно 3 см.

На рис.3-4 представлены графики развития плотности теплового потока и температур на поверхностях образца.

Термическое сопротивление теплопередаче теплоизоляционного материала для изоляции конечностей людей,



Рис. 1. Установка для измерения теплопроводности.

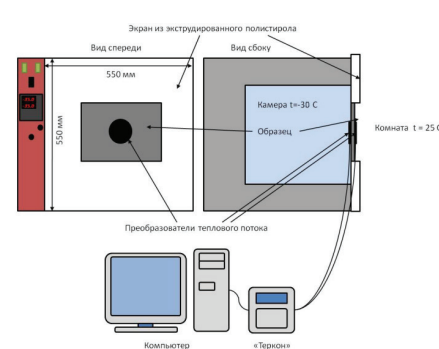


Рис. 2. Схема измерительной установки

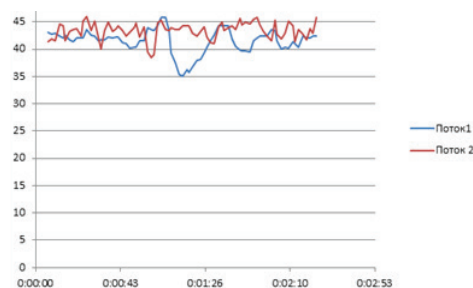


Рис. 3. Изменения плотности теплового потока теплой и холодной сторон образца по времени

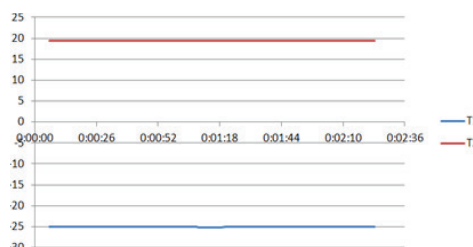


Рис. 4. Изменения температуры теплой и холодной сторон образца по времени

получивших холодовую травму, равно 1,050 ($\text{м}^2 \cdot \text{K})/\text{Вт}$. Теплопроводность материала, соответствующего данной

толщине, 0,028 Вт/(м·К). Данные результаты подтверждают заявленные теплоизоляционные свойства материала. Полученное значение теплопроводности находится ниже табличных значений теплопроводности таких материалов как минераловатные и полистирольные утеплители низкой плотности (0,045 Вт/(м·К)) [5].

Литература

1. Алексеев Р. З. Изменение общих клинических параметров и показателей сердечно-сосудистой системы при холодовой травме у собак / Р. З. Алексеев, Н. А. Стручков, К. Р. Нифонтов, А. С. Андреев // Якутский медицинский журнал. – 2017. - № 1(57). – С. 54-56.
Alekseev R.Z. Changes in general clinical pa-

rameters and indices of the cardiovascular system during cold injury in dogs / R. Z. Alekseev, N. A. Struchkov, K. R. Nifontov, A. S. Andreev // Yakut Medical Journal. - 2017. - №1 (57). – P. 54-56.

2. Внедрение автоматизированного прибора для мониторинга температуры конечностей человека при лечении хладотравм/ Р.З. Алексеев, К.Н. Большев, М.И. Томский [и др.] // Там же. – 2017. – №4(60). – С. 60-62.

Introduction of an automated device for monitoring the temperature of human extremities in the treatment of cold traumas / R. Z. Alekseev, K. N. Bolshev, M. I. Tomsy [et al.] // Ibid. - 2017. - №4 (60). - p. 60-62.

3. ГОСТ 7076-99. Материалы и изделия строительные. Метод определения теплопроводности и термического сопротивления при стационарном тепловом режиме/ Госстрой России. – М., 2000. – 23 с.

GOST 7076-99. Building materials and products. Method for determining thermal conductivity and thermal resistance under stationary thermal

conditions / Gosstroy of Russia. – М., 2000. - 23 p.

4. Малышев А.В. Определение термического сопротивления теплопередаче слоя жидкого керамического теплоизоляционного покрытия «Броня»/А.В. Малышев, А.В. Степанов // Современные концепции научных исследований: Евразийский союз ученых, IV междунар. науч.-практич. конф. – М., – 2014. – № 6, Ч. 6. – С. 40-43.

Malyshev A. V. Determination of the thermal resistance of the heat transfer layer of liquid ceramic insulation coating "Armor" / A. V. Malyshev, A. V. Stepanov // Eurasian Union of Scientists IV International Scientific and Practical Conference "Modern Concepts of Scientific Research" (September 26-27). - M. – 2014. - №6, Part 6. - p. 40-43.

5. Ivanov V. A. Estimation of the basalt-reinforced material of thermal resistance / V.A. Ivanov, K. N. Bolshev, A. A. Stepanov, A. V. Malyshev, A. S. Andreev // East European Scientific Journal. - 2017. - part 1, number 9 (25). - p. 62-64.

Р.А. Салеев, А.Б. Абдрашитова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ, ПОВЛЕКШИХ НАСТУПЛЕНИЕ СЛУЧАЕВ ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.35

УДК 616.31

Проведен анализ случаев временной нетрудоспособности у пациентов с заболеваниями челюстно-лицевой области, получивших лечение и реабилитацию в условиях стоматологических медицинских организаций в 2007-2016 гг. Установлены группы заболеваний челюстно-лицевой области, приводящие к ограничению и/или потере трудоспособности взрослого населения, в Республике Татарстан. Выявлены статистически значимые различия структуры случаев временной нетрудоспособности по нозологическим группам в зависимости от гендерного признака, возраста, а также года наблюдения.

Ключевые слова: стоматология, стоматологическая медицинская организация, лечение и реабилитация пациентов, экспертиза временной нетрудоспособности, заболевания челюстно-лицевой области.

The article presents the analysis of the temporary disability cases in patients with the maxillofacial area diseases that received treatment and rehabilitation in the dental medical organizations in 2007-2016.

The groups of the maxillofacial area diseases that lead to restriction and/or loss of capacity for work of the adult population in the Republic of Tatarstan were identified.

The statistically significant differences in the structure of temporary disability cases by nosological groups, depending on sex, age and year of observation were revealed.

Keywords: stomatology, dental medical organization, treatment and rehabilitation of patients, examination of temporary disability, maxillofacial area diseases.

Экспертиза временной нетрудоспособности (ЭВН) – вид медицинской деятельности, направленный на оценку состояния здоровья пациента, качества и эффективности проводимого лечения, возможности осуществления профессиональной деятельности, определение сроков временной

утраты трудоспособности [3]. Проведение ЭВН в Российской Федерации регламентируется приказами: «Об утверждении Порядка выдачи листов нетрудоспособности» № 624н от 29.06.2011 г.; «О внесении изменений в порядок выдачи листов нетрудоспособности» № 31н от 24.01.2012 г.; «Об утверждении Порядка проведения экспертизы временной нетрудоспособности» №625н от 23.08.2016 г.; «О введении формы учета клинико-экспертной работы в лечебно-профилактических учреждениях» №154 от 21.05.2002 г. Среди нозологий с временной нетрудоспособностью наи-

более часто встречаются заболевания органов дыхания и кровообращения, травмы и отравления, заболевания костно-мышечной системы, системы пищеварения. Многие авторы в проведенных исследованиях утверждают, что наступление случая временной или полной потери трудоспособности пациентом при заболевании любых органов и систем организма приводит к его соматическому и психическому дисбалансу [4, 6]. При обращении в стоматологическую медицинскую организацию по показаниям пациенту выдается листок временной нетрудоспособности, длительность которого

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России: САЛЕЕВ Ринат Ахмедулович – д.м.н., проф., декан фак-та, rinat.saleev@gmail.com, ORCID: 0003-3604-7321, АБДРАШИТОВА Алена Борисовна – к.м.н., доцент, egorova-alena@mail.ru, ORCID: 0002-3315-7560.

обусловлена временем лечения заболевания и реабилитации пациента для полноценного возвращения в трудовой процесс. Основная категория пациентов, обращающихся за медицинской стоматологической помощью—лица трудоспособного возраста: женщины – до 55 лет, мужчины—до 60 лет. Большинство пациентов практически всегда предъявляют листок временной нетрудоспособности в фонд социального страхования для выплаты соответствующего пособия.

Длительность потери трудоспособности пациентом может зависеть от различных факторов, таких как вид и течение заболевания челюстно-лицевой области, сезонность, индивидуальные особенности организма. В Российской Федерации относительно группы заболеваний челюстно-лицевой области установлены «Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при заболеваниях органов пищеварения (класс XI по МКБ-10)». Однако данных об изучении влияния различных факторов на длительность временной потери трудоспособности пациентом при заболевании челюстно-лицевой области при лечении в условиях стоматологических медицинских организаций нами не выявлено.

Цель исследования – анализ случаев временной нетрудоспособности при заболеваниях челюстно-лицевой области в стоматологической практике за период 10 лет.

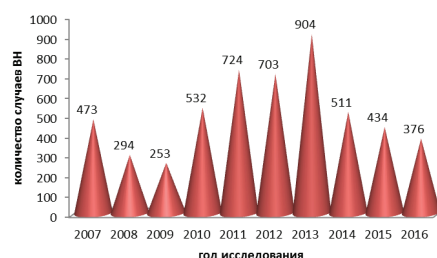
Материал и методы исследования. Источником информации послужили случаи временной нетрудоспособности, установленные стоматологическими медицинскими организациями Республики Татарстан (анализ учетно-отчетных форм 16-ВН, 036/у, 035/у, 043/у 2007-2016 гг.). Материал исследования был подвергнут статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

Результаты и обсуждение. Челюстно-лицевая область является важным элементом анатомического и функционального единства человеческого организма. Учитывая особенности строения мягких тканей, челюстных

и лицевых костей, их кровоснабжение и иннервацию, нами определены группы заболеваний челюстно-лицевой области, приводящие к ограничению и/или потере трудоспособности взрослого населения: воспалительные (одонтогенного и неодонтогенного генеза), травматические, доброкачественные и злокачественные поражения, вторичная адентия челюстных костей (полная или частичная), а также болезни прорезывания зубов. При обращении в стоматологическую медицинскую организацию, как правило, в большинстве случаев листок нетрудоспособности пациенту оформляет врач стоматолог-хирург, несколько реже – врач стоматолог-терапевт.

Общее число изученных нами случаев временной нетрудоспособности, установленных в стоматологических медицинских организациях Республики Татарстан за 2007-2016 гг., составило 12 891, что нами было принято за генеральную совокупность. Статистический анализ проводился методом выборочной совокупности, при котором, исходя из математических расчетов, количество составило 5204 случая. Распределение случаев временной нетрудоспособности (ВН) в Республике Татарстан по годам приведено на рисунке.

Согласно представленному рисунку, наибольшее количество случаев



Распределение случаев временной нетрудоспособности в выборочной совокупности в течение изучаемого периода

временной нетрудоспособности из-за стоматологических заболеваний отмечалось в 2013 г. (904 случая), наименьшее – в 2009 г. (253 случая). На данном этапе нашего исследования была проведена оценка зависимости длительности случаев временной нетрудоспособности от различных факторов, в том числе нозологической группы заболевания, пола, возраста, стажа врача.

Результаты сравнения длительности случаев временной потери трудоспособности в зависимости от нозологической группы, к которой относилось основное заболевание, представлены в табл. 1.

Согласно проведенному исследованию, длительность случаев временной нетрудоспособности при заболеваниях челюстно-лицевой области имела статистически значимые различия в зависимости от нозологической группы, к которой принадлежало основное заболевание ($p < 0,001$). Средняя длительность случая была наибольшей у пациентов с аномалиями развития ЧЛО и с травмами, составляя $12,18 \pm 1,26$ и $11,79 \pm 0,36$ дня соответственно. Наименьшие значения показатель принимал в случае одонтогенных воспалительных процессов челюстно-лицевой области и заболеваний прорезывания зубов ($5,61 \pm 0,08$ и $6,13 \pm 0,35$ дня соответственно).

Сравнение длительности случаев временной потери трудоспособности, соответствующей определенным нозологическим группам, также было выполнено в динамике.

В соответствии с результатами однократного дисперсионного анализа были установлены статистически значимые различия длительности случаев при одонтогенных воспалительных процессах в динамике за 10 лет ($p < 0,001$). В течение изучаемого периода отмечался значительный подъем

Таблица 1

Сравнение длительности случаев временной нетрудоспособности в зависимости от принадлежности заболевания к определенной нозологической группе

Нозологическая группа	Длительность случаев, дней
	M±m
Одонтогенные воспалительные процессы ЧЛО	5,61±0,08
Заболевания прорезывания зубов	6,13±0,35
Вторичная адентия челюстей	8,57±0,36
Травмы ЧЛО	11,79±0,36
Неодонтогенные воспалительные процессы ЧЛО	7,61±0,46
Новообразования ЧЛО	7,83±0,63
Аномалии развития ЧЛО	12,18±1,26
Сочетанные заболевания	8,15±0,8

среднего показателя с 2008 до 2013 г. от 4,88 до 6,47 дня. В 2015 г. средняя длительность случаев резко снижалась до 5,29 дня, а в 2016 г. – до 5,05 дня.

При сравнении длительности случаев временной потери трудоспособности, обусловленных заболеваниями прорезывания зубов, в динамике отмечались статистически значимые различия в зависимости от года наблюдения ($p=0,006$). При этом средняя длительность случаев принимала максимальные значения в 2009 и 2012 г. (8,0 и 9,36 дня соответственно), в остальные годы колебания показателя были незначительны, составляя от 4,68 дня в 2010 г. до 6,54 дня в 2008 г.

Проведенный анализ длительности случаев временной нетрудоспособности по причине вторичной адентии челюстей в динамике с 2009 по 2016 г. (в 2007-2008 гг. отмечалось незначительное число случаев данной патологии) позволил выявить статистически значимые различия ($p<0,001$). Так, обращала на себя внимание значительно отличающаяся от остальных средняя длительность случая в 2015 г., составлявшая 17,29 дня, что было почти в 2 раза выше следующего по величине показателя 2013 г., равного 9,36 дня. Рост данного показателя мы связываем с незначительным количеством случаев временной нетрудоспособности при адентии челюстей в структуре заболеваний челюстно-лицевой области, приводящих к наступлению случая временной потери трудоспособности пациентом, следовательно, в данном случае колебание медианы составило минимальное значение.

Как и в случае других изученных заболеваний, изменения длительности случаев временной потери трудоспособности по причине травм челюстно-лицевой области за 2007-2016 гг. были статистически значимыми ($p<0,001$). Для данного показателя было характерным постепенное снижение с 14,89 до 7,88 дня, наблюдаемое с 2008 по 2015 г. Однако в 2016 г. средняя длительность случая существенно увеличивалась, достигая 15,92 дня. Рост данного показателя мы связываем с увеличением в 2016 г. случаев совместного лечения и реабилитации пациентов с травмами челюстно-лицевой области в стоматологической медицинской организации и условиях челюстно-лицевого отделения профильного стационара.

Следующей нозологической группой, для которой была изучена динамика средней длительности случаев

временной нетрудоспособности, явились новообразования челюстно-лицевой области. В данном разделе нашего исследования мы рассматриваем новообразования челюстно-лицевой области только доброкачественного генеза, лечение и реабилитация данных пациентов проводились в условиях стоматологических медицинских организаций или отделения челюстно-лицевой хирургии профильного стационара согласно показаниям.

В соответствии с полученными данными средняя длительность случая отличалась статистически значимой положительной динамикой, увеличиваясь за исследуемый период с 4 до 17 дней ($p<0,001$).

Согласно результатам проведенного анализа, различия длительности случаев временной нетрудоспособности при неонтогенных воспалительных заболеваниях и аномалиях челюстно-лицевой в зависимости от года наблюдения были статистически не значимыми ($p=0,125$ и $0,257$ соответственно).

При исследовании нами также выявлено влияние пола пациента на длительность временной нетрудоспособности при различных нозологиях заболеваний челюстно-лицевой области. Результаты представлены в табл. 2.

Согласно представленной таблице отмечались статистически значимые различия длительности случаев временной потери трудоспособности в зависимости от пола в большинстве нозологических групп. Показатель принимал существенно более высокие значения среди мужчин в случае одонтогенных воспалительных процессов челюстно-лицевой области ($p=0,039$), вторичной адентии челюстей ($p<0,001$), травм ($p<0,001$), но-

вообразований ($p=0,007$), аномалий развития ($p=0,007$). У пациентов с неонтогенными воспалительными процессами и сочетанными заболеваниями средняя длительность случаев временной нетрудоспособности была также повышена у мужчин, уровень значимости был весьма близок к критическому ($p=0,051$ и $p=0,083$ соответственно).

Другим фактором, влияние которого на нозологическую структуру случаев временной нетрудоспособности было изучено, явился возраст пациентов. Как показал проведенный анализ, возраст пациентов имел статистически значимые различия в зависимости от нозологической группы ($p<0,001$). Наименьшие значения медианы возраста отмечались при заболеваниях прорезывания зубов (29 лет), травмах и аномалиях развития (32 и 33 года соответственно). Позже других причиной явились вторичная адентия челюстей (38 лет) и одонтогенные воспалительные процессы челюстно-лицевой области (37 лет).

Заключение. Учитывая особенности строения мягких тканей, челюстных и лицевых костей, их кровоснабжение и иннервацию, нами выделены группы заболеваний челюстно-лицевой области, приводящие к ограничению и/или потери трудоспособности взрослого населения в Республике Татарстан: воспалительные (одонтогенного и неонтогенного генеза), травматические, доброкачественные и злокачественные поражения, вторичная адентия челюстных костей (полная или частичная), а также болезни прорезывания зубов. Нами установлено, что за исследуемый временной период отмечались статистически значимые изменения длительности случаев временной

Таблица 2

Длительность случаев временной нетрудоспособности в зависимости от пола пациентов в разрезе нозологических групп заболеваний челюстно-лицевой области

Нозологическая группа	Длительность случаев ВН (M±m)		p
	мужчины	женщины	
Одонтогенные воспалительные процессы ЧЛО	5,88±0,15	5,52±0,09	0,039*
Заболевания прорезывания зубов	7,04±1,05	5,88±0,32	0,296
Вторичная адентия челюстей	10,77±0,79	7,38±0,3	<0,001*
Травмы ЧЛО	13,37±0,54	9,07±0,43	<0,001*
Неонтогенные воспалительные процессы ЧЛО	8,17±0,79	6,36±0,46	0,051
Новообразования ЧЛО	8,89±0,97	5,89±0,44	0,007*
Аномалии развития ЧЛО	15,07±2,01	9,82±1,58	0,043*
Сочетанные заболевания	10,81±2,04	6,92±0,76	0,083

* Различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

нетрудоспособности по причине одонтогенных воспалительных процессов челюстно-лицевой области, заболеваний прорезывания зубов, вторичной адентии челюстей, травм и новообразований. В зависимости от гендерного признака, возраста, а также года наблюдения установлены статистически значимые различия структуры случаев временной нетрудоспособности по нозологическим группам заболеваний челюстно-лицевой области.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Клинико-эпидемиологическая характеристика патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера / И.Д. Ушницкий, А.В. Иванов, А.А. Иванова [и др.] // Якутский

медицинский журнал. – 2018. – №1 (61). – С. 83-86.

Clinical-epidemiological characteristics of pathological processes of periodontal tissues of inflammatory-destructive nature / I.D. Ushnitsky, A.V. Ivanov, A.A. Ivanova [et al.] // Yakut medical journal. – 2018. – №1 (61). – P. 79–82.

2. Найговзина Н.Б. Государственные гарантии на медицинскую стоматологическую помощь в амбулаторных условиях / Н.Б. Найговзина, А.В. Лучинский // Стоматология. – 2015. – №4. – С. 12-15.

Naygovzina N.B. State guarantees for medical dental care provided to the outpatients setting / N.B. Naygovzina, A.V. Luchinsky // Stomatology. – 2015. – №4. – P. 12-15. <https://doi.org/10.17116/stomat201594412-15>

3. Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Ссылка активна на 19.04.2017г. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025>

Federal Law No. 323-FZ dated November 21, 2011 On the Fundamentals of Public Health Protection in the Russian Federation. The link is active as of April 19, 2017.

<https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025>

4. Шамсияров Н.Н. Клинико-экспертный анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности экономически активного населения города Казани / Н.Н. Шамсияров, А.Н. Галиуллин // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – №8(2). С. 74-81.

Shamsiyarov N.N. Clinical and statistical analysis of the economically active population of Kazan city / N.N. Shamsiyarov, A.N. Galiullin // The Bulletin of contemporary clinical medicine. – 2015. – №8 (2). – P. 74-81.

5. How work impairments and reduced work ability are associated with health care use in workers with musculoskeletal disorders, cardiovascular disorders or mental disorders / K.G. Rreewijk, S.J.W. Robroek, A. Burdorf [et al.] // Journal of Occupational Rehabilitation. 2014; 24; 4; 631-639. <https://doi.org/10.1007/s10926-013-9492-3>.

6. Short Term Outcomes of a Vocational Rehabilitation Program for Patients with Acquired Brain Injury in the Netherlands / C. van Dongen, P.H. Goossens, I.E. van Zee [et al.] // Journal of Occupational Rehabilitation. – 2017/ <https://doi.org/10.1007/s10926-017-9738-6>

М.С. Саввина, С.А. Евсеева, Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, М.П. Слободчикова

ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРСИСТИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНИРУЮЩЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВПС В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.36

УДК 613.287.1

В статье представлены результаты исследования факторов, возможно влияющих на длительность персистирования функционирующего артериального протока у новорожденных с врожденными пороками сердца в Республике Саха (Якутия). Рассмотрены такие факторы, как многоплодная беременность, оперативные роды, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, анемия беременной, угроза прерывания беременности, врожденный порок сердца матери, этническая принадлежность матери и отца.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, артериальный проток, нефункционирующий артериальный проток.

The article presents the results of a study of factors that possibly affect the duration of persistent functioning ductus arteriosus in newborns with congenital heart defects in the Republic Sakha (Yakutia). Factors such as multiple pregnancy, surgical delivery, gestational arterial hypertension, preeclampsia, fetoplacental insufficiency, anemia of the pregnant woman, the threatened miscarriage, congenital heart disease of the mother, ethnicity of the mother and father are considered.

Keywords: congenital heart disease, arterial duct, nonfunctioning arterial duct.

Введение. Частота встречаемости у новорожденных открытого артериального протока (АП), по данным литературы в мире, остается неизвестной ввиду того, что нет четких критериев, с

какого срока внеутробной жизни функционирование артериального протока считается патологией. Условно полагают, что он должен закрываться в течение двух первых недель жизни. При таких критериях частота изолированной патологии составляет 0,14-0,3 на 1000 живорожденных, 7% среди всех врожденных пороков сердца (ВПС) и 3% среди всех критических пороков [7]. Персистирование АП в значительной степени зависит от степени доношенности ребенка, а также имеются данные о влиянии ряда факторов со стороны матери, таких как внутриутробная гипоксия плода, прием не-

стероидных противовоспалительных препаратов и др. Некоторые факторы, которые могут быть ассоциированы с повышенным риском длительного персистирования функционирующего артериального протока (ФАП) у новорожденных детей с ВПС, недостаточно изучены в Республике Саха (Якутия).

Цель исследования – изучить факторы, возможно ассоциированные с длительным персистированием артериального протока у новорожденных детей с ВПС.

Материалы и методы исследования. Данное ретроспективное клиническое исследование проводилось на

ЯНЦ КМП: САВВИНА Майя Семеновна – к.м.н., с.н.с., mayya_savvina@mail.ru, ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна – к.м.н., с.н.с., БУРЦЕВА Татьяна Егоровна – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с. – зав. лаб., НЕЛУНОВА Тюдара Ивановна – врач кардиолог Перинат. центра Якутской республ. клинич. больницы, аспирант СПбГПМУ, СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна – ст. препод. СПбГПМУ.

базе Перинатального Центра РБ №1-Национального центра медицины МЗ РС(Я). Анализировались данные 162 медицинских карт, заполненных в течение двух временных интервалов: с 2001 по 2003 г. и с 2013 по 2015 г. ВПС регистрировались согласно номенклатурным рубрикам Q20-Q28 «Врожденные аномалии системы кровообращения» XVII класса «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) (МКБ10). В качестве первичной документации использованы: стационарные журналы (форма №010/у - пр. МЗ СССР от 04.10.1980 №1030); статистические карты стационарного больного (форма №066/у-02 - пр. МЗ РФ от 30.12.2002 №413).

Всем новорожденным было выполнено ультразвуковое исследование сердца - эхокардиография с доплерографией (ЭХО-КГ с ДГ). В выборочную совокупность отобраны случаи с диагнозом врожденный порок сердца. Функционирование артериального протока определялось по данным цветной доплерографии по критериям выявления дополнительного потока в проекции сосуда - ствола легочной артерии. По результатам проведенного ультразвукового исследования вся выборочная совокупность ВПС была разделена на две группы: 1-я - группа, у которой дополнительный сброс крови по данным доплерографии сосуда в проекции легочной артерии не выявлен - нефункционирующие артериальные протоки (НФАП), 2-я - группа с выявленным систоло-диастолическим или систолическим сбросом в проекции легочной артерии по данным доплерографии сосуда - функционирующие артериальные протоки (ФАП). Исследование проводилось в период 2001-2003 гг. на аппарате Philips ATL HDI-3000, в период 2013-2015 гг. - на Philips EPIQ-7.

Возраст родителей новорожденных, включенных в выборку, составил: матери - от 17 до 40 лет, отцы - от 17 до 48 лет. Срок гестации на момент рождения детей с ВПС составил от 25 до 41 недели беременности. Масса тела при рождении составила: минимальное значение - 564 г, максимальное - 4500 г. Длина тела при рождении была от 30 см до 58 см.

Была проведена ретроспективная оценка ряда анамнестических факторов со стороны родителей. К ним были отнесены: 1) факторы, отягощающие

течение беременности (гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) с наличием или отсутствием протеинурии, отеки беременной с наличием или отсутствием протеинурии во время текущей беременности, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность (ФПН), анемия во время текущей беременности, наличие многоплодной беременности, угроза прерывания беременности (УПБ), оперативные роды в исходе текущей беременности); 2) наличие ВПС в анамнезе у матери; 3) национальность родителей (регистровалась по самоопределению, согласно опросу).

При проведении статистической обработки базы данных использова-

лись χ^2 -критерий (при сравнении бинарных/номинальных переменных) и U-критерий Манна-Уитни (при сравнении непрерывных переменных). Достоверность межгрупповых различий в оцениваемых показателях констатировалась при значении $p < 0,05$. Исходные данные аккумулировались в базу с помощью программного обеспечения Microsoft® Excel, а все статистические операции проводились с помощью программного обеспечения SPSS® Statistics (разработка компании «IBM®», США).

Результаты и обсуждение. Нами был проведен статистический анализ случаев повторных ультразвуковых исследований одного и того же ребенка

Таблица 1

Доля факторов, отягощающих течение беременности, в группах новорожденных с НФАП и ФАП

Группа	Отсутствие фактора	Многоплодная беременность	p
1-я n=86	94,2	5,8	0,130
2-я n=76	98,7	1,3	0,130
Всего n=162	96,3	3,7	0,130
	Отсутствие фактора	ГАГ и отеки беременной с наличием или отсутствием протеинурии	
1-я n=86	66,3	33,7	0,948
2-я n=76	65,8	34,2	0,948
Всего n=162	66,0	34,0	0,948
	Отсутствие фактора	Преэклампсия	
1-я n=86	20,9	73,1	0,058
2-я n=76	34,2	65,8	0,058
Всего n=162	27,2	72,8	0,058
	Отсутствие фактора	Фетоплацентарная недостаточность	
1-я n=86	68,6	31,4	0,157
2-я n=76	57,9	42,1	0,157
Всего n=162	63,6	36,4	0,157
	Отсутствие фактора	Анемия	
1-я n=86	50,0	50,0	0,402
2-я n=76	43,4	56,6	0,402
Всего n=162	46,9	53,1	0,402
	Отсутствие фактора	Угроза прерывания беременности	
1-я n=86	54,7	45,3	0,049
2-я n=76	63,7	30,3	0,049
Всего n=162	61,7	38,3	0,049
	Отсутствие фактора	ВПС у матери	
1-я n=86	93,0	7,0	0,075
2-я n=76	84,2	15,8	0,075
Всего n=162	88,9	11,1	0,075
	Отсутствие фактора	Оперативное родоразрешение	
1-я n=86	53,5	46,5	0,821
2-я n=76	55,3	44,7	0,821
Всего n=162	54,3	45,7	0,821

Примечание. В табл. 1-2 1-я группа - не выявлено признаков функционирования артериального протока при повторном осмотре (НФАП); 2-я группа - выявлены признаки функционирования артериального протока (ФАП).

с диагнозом ВПС на предмет наличия или отсутствия ФАП. Выборочная совокупность составила 162 случая. Был проведен анализ возможной ассоциации факторов, влияющих на течение беременности, с риском длительного персистирования артериального протока у новорожденных при повторных осмотрах (табл.1).

Были исследованы следующие факторы, отягощающие течение беременности: многоплодная беременность, гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) и отеки беременной с наличием или отсутствием протеинурии, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, анемия во время текущей беременности, угроза прерывания беременности, также оперативное родоразрешение.

По данным исследования получены статистически не подтвержденные результаты более высокой доли многоплодной беременности среди группы НФАП - 5,8%, чем в группе ФАП - 1,3%. Показатель наличия многоплодной беременности как предиктора длительного персистирования артериальных протоков среди выборки повторных осмотров, по нашим данным, оказался статистически недостоверным.

Были выявлены статистически не подтвержденные показатели высокой ассоциации ГАГ и отеков беременной с наличием или отсутствием протеинурии во время текущей беременности с риском персистирования ФАП ($p = 0,948$). В 34% всех случаев повторных осмотров АП ($n=162$) были зарегистрированы вышеперечисленные факторы. Частота ГАГ с наличием или отсутствием протеинурии и отеки беременной с наличием или отсутствием протеинурии в структуре АП отмечена в равной мере в обеих группах: НФАП - 33,7% и ФАП - 34,2%.

Согласно полученным результатам, преэклампсия во время текущей беременности регистрировалась в 72,8% всех случаев ВПС и более значимо ассоциировалась с риском длительного персистирования АП, но доля преэклампсии в группе НФАП была выше - 73,1, чем в группе ФАП - 65,8%.

По нашим данным, ФПН во время текущей беременности была зарегистрирована в 36,4% от всех случаев рождения с ВПС ($n=162$). Частота ФПН составила в группе НФАП 31,4, в группе ФАП 42,1%. Получены статистически не подтвержденные показатели более высокой ассоциации ФПН с риском персистирования ФАП ($p = 0,157$) в сравнении с закрытием ФАП.

Анемия у беременной встречалась чаще в группе НФАП, чем ФАП, и составила 56,6 и 50,0% соответственно. Получены статистически не подтвержденные показатели ($p=0,402$) возможной ассоциации анемии с риском персистирования ФАП, тем не менее доля анемии оказалась значительно высокой в обеих группах и встречалась в равной степени (табл.1).

Также изучены случаи с угрозой прерывания беременности в анамнезе как возможного предиктора длительного персистирования АП. УПБ была выявлена в 38,3% случаев от всей выборки групп артериальных протоков и встречалась чаще в группе НФАП (45,3%), чем ФАП (30,3%). Получены статистически не подтвержденные ($p = 0,049$) показатели ассоциации УПБ, как с риском персистирования ФАП, так и с закрытием ФАП.

Были изучены случаи с наличием ВПС у матери в анамнезе - 11,1% от всей выборки. В группе ФАП этот фактор встречался в 2 раза чаще по сравнению с группой НФАП - 15,8 и 7,0% соответственно.

Оперативное родоразрешение в исходе текущей беременности чаще применялось в группе новорожденных с НФАП - 46,5% (табл.1). Однако этот фактор возможной ассоциации с длительным персистированием АП оказался также статистически недостоверным.

Была изучена этническая принадлежность матерей и отцов у детей с ФАП и НФАП (табл.2).

Среди всех случаев повторных осмотров артериальных протоков ($n=162$) наиболее часто встречались матери якутки и русские 71,6 и 16,0%, эвенки 8,6, народы Кавказа 3,1%. Получены статистически не подтвержденные результаты ($p=0,601$) распределения по национальностям матерей при сравнении групп артериальных протоков. По нашим данным, в обеих группах в равной мере встречались якутки 72,2 и 71,1%. Эвенки встречались только в группе ФАП ($n=76$), что составило 1,2%. В группе ФАП наиболее часто встречались русские (17,1%) и эвенки (9,2%) в сравнении с группой НФАП (16,1 и 8,0%), в которой народы Кавказа составили 4,7% (в группе ФАП 1,3%).

Среди отцов новорожденных с ВПС наиболее часто встречались якуты и русские - соответственно 73,51 и 17,3%, эвенки - 14,9, народы Кавказа - 2,5, другие этносы (украинцы, поляки, немцы, татары, буряты, кумыки, хакасы) составили по 0,6%. Получены статистически не подтвержденные показатели связи групп АП с этнической принадлежностью отцов ($p=0,565$). По нашим данным, в группе ФАП наиболее часто встречались отцы-якуты - 75,0%. Русские, эвенки встречались чаще в группе НФАП ($n=86$) - 18,6 и 5,8%, в группе ФАП ($n=76$) - 15,8 и 3,9% соответственно. Другие этносы (эвенки, народы Кавказа, украинцы, поляки, немцы, татары, буряты, кумыки, хакасы) среди отцов встречались только в группе ФАП.

Выводы:

1. Показатель наличия многоплодной беременности как предиктора длительного персистирования артериальных протоков среди выборки повторных осмотров, по нашим данным, оказался статистически недостоверным. Преэклампсия у беременной и оперативное родоразрешение в исходе текущей беременности чаще встречались в группе НФАП по сравнению с группой ФАП. Эти факторы возможной ассоциации с длительным персистированием ФАП оказались также статистически недостоверными.

Таблица 2

Этническая принадлежность родителей новорожденных с НФАП и ФАП

Группа артериальных протоков	Национальность матери, %								P=
	1	2	3	4	5	6	7	8	
1-я n=86	72,1	15,1	0,0	8,1	0,0	4,7	0,0	0,0	0,601
2-я n=76	71,1	17,1	1,2	9,2	0,0	1,3	0,0	0,0	0,601
Всего n=162	71,6	16,0	0,6	8,6	0,0	3,1	0,0	0,0	0,601
	Национальность отца, %								P=
	1	2	3	4	5	6	7	8	
1-я n=86	72,1	18,6	0,0	5,8	1,3	0,0	0,0	0,0	0,585
2-я n=76	75,0	15,8	1,3	3,9	1,3	1,3	0,0	1,3	0,585
Всего n=162	73,5	17,3	0,6	4,9	0,6	2,5	0,0	0,6	0,585

Примечание. 1-якуты, 2- русские, 3- эвенки, 4- эвенки, 5- другие КМНС: долганы, юкагиры, чукчи, 6 - народы Кавказа, 7- народы Средней Азии, 8 - другие: украинцы, поляки, немцы, татары, буряты, кумыки, хакасы.

2. Получены статистически не подтвержденные показатели ассоциации риска персистенции ФАП и закрытия ФАП с такими факторами, как гестационная артериальная гипертензия с наличием или отсутствием протеинурии, отеки беременной с наличием или отсутствием протеинурии, анемия беременной и угроза прерывания беременности.

3. Получены статистически не подтвержденные показатели ассоциации ФПН с риском персистенции ФАП.

4. Были получены статистически не подтвержденные показатели ассоциации фактора наличия ВПС у матери в группе ФАП.

Заключение. По результатам проведенного статистического анализа были выявлены наиболее значимые факторы риска длительного персистенции артериальных протоков среди популяции новорожденных детей Рес-

спублики Саха (Якутия). К ним могут быть отнесены такие осложняющие течение беременности факторы, как гестационная артериальная гипертензия с наличием или отсутствием протеинурии, отеки беременной с наличием или отсутствием протеинурии, фетоплацентарная недостаточность, анемия во время текущей беременности и наличие ВПС в анамнезе у матери.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№18-05-60035_Арктика).

Литература

1. Володин Н.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком / Н.Н. Володин, Е.Н. Байбарина. – М., 2009.
2. Geraskin A.V. Pediatric surgery. Clinical analysis / A.V. Geraskin. – M: GEOTAR-Media, 2011. – 216 p.
3. Детская хирургия: национальное руководство / Под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. – М: ГЭОТАР - Медиа, 2009. – 1168 с.
4. Гриффин Б. Кардиология / Б. Гриффин, Э. Тополь. – М: Практика, 2008. – 150-152 с.
5. Прахов А.В. Неонатальная кардиология / А.В. Прахов. – Ниж. Новгород: НГМА, 2008. – 212 с.
6. Руководство по перинатологии / Под ред. Д.О. Иванова. – СПб.: Информ – Навигатор, 2015. – 22 с.
7. Шарыкин А.С. Кардиология / А.С. Шарыкин. – М: Бино, 2009. – 50-51 с.
8. Sharykin A.S. Cardiology / A.S. Sharykin. – M: Binom, 2009. – 50-51 p.

ИЗ ХРОНИКИ СОБЫТИЙ

О проведении межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современные тенденции развития онкологической службы с учетом региональных особенностей», посвященной 30-летию организации отделений химиотерапии и онкогинекологии

28 июня 2019 г. в г. Якутске в конференц-зале гостиницы «Азимут» была проведена межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Современные тенденции развития онкологической службы с учетом региональных особенностей». Конференция была приурочена к 30-летию организации отделений химиотерапии и онкогинекологии Якутского республиканского онкологического диспансера. Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения РС (Я), Якутский республиканский онкологический диспансер, Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова, Российское общество клинической онкологии, Ассоциация онкологических организаций Сибири и Дальнего Востока, Ассоциация средних медицинских работников Республики Саха (Якутия).

Конференция проходила в формате 1 пленарного заседания, 2 симпозиумов, 2 мастер-классов. На конференцию были приглашены зарубежные гости из Японии – генеральный секретарь Японского комитета по содействию РС (Я) Satomura Akio, международный координатор Национального онкологического центра Японии Otani Mitsuko, врачи хирурги из Национального онкологического центра Японии Sakamoto Ryohei, Takamizi Yasuyuki, а также гости из Республики Казахстан – зам. главного врача по ЭВ Онкологического центра г. Нур-Султан Нурбеков Бахдат Байтлеви, главная медсестра того же центра Айдабулова Жанна Рахимжановна. Среди приглашенных гостей были также видные ученые и практикующие врачи онкологи из Москвы, Санкт-Петербурга, Томска, Твери.

Участники конференции заслушали и обсудили актуальные вопросы эпидемиологии онкопатологии и выяв-

ление риска ее развития с учетом региональных особенностей, совершенствования организации онкологической помощи, диагностики и лечения в

ческие разборы / А.В. Гераскин. – М: ГЭОТАР - Медиа, 2011. – 216 с.

Geraskin A.V. Pediatrics surgery. Clinical analysis / A.V. Geraskin. – M: GEOTAR-Media, 2011. – 216 p.

3. Детская хирургия: национальное руководство / Под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. – М: ГЭОТАР - Медиа, 2009. – 1168 с.

Pediatric surgery: national guide / Ed. Yu.F. Isakov, A.F. Dronov. – M: GEOTAR - Media, 2009. – 1168 p.

4. Гриффин Б. Кардиология / Б. Гриффин, Э. Тополь. – М: Практика, 2008. – 150-152 с.

Griffin B. Cardiology / B. Griffin, E. Topol. – M: Practice, 2008. – 150-152 p.

5. Прахов А.В. Неонатальная кардиология / А.В. Прахов. – Ниж. Новгород: НГМА, 2008. – 212 с.

Prakhov A.V. Neonatal cardiology / A.V. Prakhov. – Nizh. Novgorod: NGMA, 2008. – 212 p.

6. Руководство по перинатологии / Под ред. Д.О. Иванова. – СПб.: Информ – Навигатор, 2015. – 22 с.

Guide to perinatology / Ed. D.O. Ivanov. – SPb.: Inform - Navigator, 2015. – 22 p.

7. Шарыкин А.С. Кардиология / А.С. Шарыкин. – М: Бино, 2009. – 50-51 с.

Sharykin A.S. Cardiology / A.S. Sharykin. – M: Binom, 2009. – 50-51 p.



ления риска ее развития с учетом региональных особенностей, совершенствования организации онкологической помощи, диагностики и лечения в



онкогинекологии, современные аспекты лекарственной терапии, новые технологии в повышении эффективности профилактики, современные подходы в организации сестринского дела в онкологии.

Всего зарегистрировано 173 участника, в том числе врачи онкологи, хирурги, гинекологи, урологи, терапевты, врачи узких специальностей, научные сотрудники.

В конце заседания единогласно принята резолюция. Участниками отмечена важность решения задач, направленных на снижение смертности от онкопатологии путем повышения до-

ступности и качества онкологической помощи; усиление тотальной настороженности (образованности) к онкологическим заболеваниям в первичном звене здравоохранения; консолидацию научного и медицинского потенциала в виде создания онкокластера, где будут проводиться фундаментальные и прикладные научные исследования с использованием современных отечественных и зарубежных достижений; эффективную маршрутизацию пациентов; введение образовательного ценза среди населения республики.

По материалам конференции издан сборник научных трудов.

Софронова С.И., к.м.н.,
гл.н.с. - руковод. НОиИИО ЯНЦ КМП

От редакции

В статье авторов Н.Г. Павлов, И.Г. Алексеева, Г.П. Протодьяконова, М.В. Черных, Е.И. Иванова, М.В. Яковлева «Сравнительные экспериментальные исследования результативности бактериоскопических методов по Цилю-Нильсену, люминесцентной и LED микроскопии в выявлении кислотоустойчивых микобактерий» (№2, (66)) допущена ошибка – пропущена таблица №4. Редакция приносит свои глубокие извинения авторам и публикует таблицу.

Результаты исследований ЛМ и LED микроскопии с осадка диагностического материала впервые выявленных больных ТОД

Метод микроскопии	Всего в/в больных n= 1082	Из них КВ- абс.ч., %	Из них КВ+ абс.ч., %	Результаты исследований		
				М+ абс.ч., %	М+КВ+ абс.ч., %	М+КВ- абс.ч., %
ЛМ	518	337 65,1	181 34,9	180 34,7	131 72,4	49 14,5
LED	564	392 69,5	172 30,5	251 44,5	143 83,1	108 27,5

