ISSN 1813-1905

2(46) `2014

YAKUT MEDICAL JOURNAL

ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Выходит 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ УФС по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций по Республике Саха (Якутия) от 29 марта 2011 г.

Регистрационный номер ПИ №19-0465

Подписной индекс: 78781
Цена свободная

«Якутский медицинский журнал» включен в утвержденный ВАК РФ Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых рекомендуется публикация основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени 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»

Учредитель
Якутский научный центр комплексных медицинских проблем Сибирского отделения Российской академии медицинских наук

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

Редакционная коллегия:
зам. главного редактора Николаев В.П., д.м.н.
научный редактор Платонов Ф.А., д.м.н.
ответственный секретарь Николаев В.П., д.м.н.

Редакционный совет:
Афтанас Л.И., д.м.н., профессор, акад. РАМН (Новосибирск)
Воевода М.И., д.м.н., профессор, член-корр. РАМН (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. РАМН (Новосибирск)
Одланд Джон, MD, профессор (Норвегия)
Пузырев В.П., д.м.н., профессор, акад. РАМН (Томск)
Рёутио Арья, MD, PhD, профессор (Финляндия)
Федорова С.А., д.б.н. (Якутск)
Хусебек Анна, MD, профессор (Норвегия)
Хуснутдинова Э.К., д.б.н., профессор (Уфа)

Редакторы:
Чувашова И.И.,
Кононова С.И.

Перевод
Семеновой Т.Ф.

Обложка Игнатьева В.Н.

Компьютерная верстка
Николашкиной А.А.

Адрес редакции:
677019, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4,
ЦОМиД НЦМ, корпус С1-01,
тел./факс (4112) 32-19-81
e-mail: ynckmp@yandex.ru
yscredactor@mail.ru
сайт: www.ymj.ykt.ru

© ЯНЦ КМП СО РАМН, 2014

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

I. Материалы III научно-практической конференции с международным участием «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ»

Приветствия к участникам конференции 5

Передовая статья

Ноговицына А.Н., Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л., Вербицкая Л.И., Павлова Т.Ю.
Медико-генетическая служба населению Республики Саха (Якутия) 6

Эпидемиология наследственных болезней и врожденных пороков развития

Гуринова Е.Е., Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л.
Клиническое описание редкого аутосомно-рецессивного синдрома у якутских детей 12

Пшенникова Г.М., Ожегов П.С., Ноев Д.Д.
Клиническая характеристика туберозного склероза у детей 14

Зинченко Р.А., Васильева Т.А., Ельчинова Г.И., Петрова Н.В., Петрин А.Н., Гинтер Е.К.
Эпидемиология наследственных болезней среди детского населения восьми районов Республики Татарстан 17

Давыдова Т.К., Платонов Ф.А., Попова Т.Е.
Опыт дифференциальной диагностики спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди и семейной формы болезни двигательного неврона в РС(Я) 19

Магомедова Р.М., Мутовин Г.Р., Ахмедова П.Г., Зинченко Р.А., Умаханова З.Р.
Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование пояснично-конечностных форм прогрессирующих мышечных дистрофий в Республике Дагестан 23

Минин А.В., Пшеничная К.И., Пальчик А.Б.
Генетические аспекты гемостаза у детей с артериальными ишемическими инсультами 25

Этногеномика и демографическая генетика коренных народов Севера

Федорова С.А., Барашков Н.А., Ушницкий В.В., Кононова С.К., Бравина Р.И., Алексеев А.Н., Томский М.И., Хуснутдинова Э.К.
Этнотерриториальные группы якутов: особенности генетической структуры 28

Асекритова А.С., Борисова Е.П., Кылбанова Е.С., Максимова Н.Р.
Генетические аспекты метаболического синдрома в якутской этнической группе 32

Лебедева У.М., Степанов К.М., Дохунаева А.М., Захарова Л.С.
Основы нутригенетики на Севере 35

Сивцева А.И., Сивцева Е.Н., Кривошапкина М.В., Иванова М.А., Акимова Л.С.
Генетическая предрасположенность хронической обструктивной болезни лёгких в условиях экстремально холодного климата 38

I. Materials of the III Scientific and Practical Conference with International Participation «ACTUAL PROBLEMS OF MEDICAL GENETICS IN THE NORTH»

Greetings to the participants of the conference

Leading article

Nogovitsyna A.N., Maksimova N.R., Sukhomyasova A.L., Verbitskaya L.I., Pavlova T.Y.
Medical and genetic service to the population of the RS (Y)

Epidemiology of hereditary diseases and congenital malformations

Gurinova E.E., Maksimova N.R., Sukhomyasova A.L.
Clinical description of a rare autosomal recessive syndrome in the Yakut children

Pshennikova G.M., Ozhegov P.S., Noev D.D.
Clinical characteristics of tuberous sclerosis in children

Zinchenko R.A., Vasilieva T.A., El'chinova G.I., Petrova N.V., Petrin A.N., Ginter E.K.
Genetic epidemiology of hereditary diseases among the child population in eight districts of Tatarstan Republic

Davydova T.K., Platonov F.A., Popova T.E.
The differential diagnostics of Kennedy spinal- bulbar amyotrophy and familial form of motor neuron disease in the RS (Y)

Magomedova R.M., Mutovin G.R., Akhmedova P.G., Zinchenko R.A., Umakhanova Z.R.
Clinical- epidemiological and molecular - genetic study of the lumbar- limb forms of progressive muscular dystrophy in the Republic of Dagestan

Minin A.V., Pshenichnaya K.I., Pal'chik A.B.
Hemostasis genetic aspects in children with arterial ischemic stroke

Ethnogenomics and demographic genetics of the North indigenous peoples

Fedorova S.A., Barashkov N.A., Ushnitsky V.V., Kononova S.K., Bravina R.I., Alekseev A.N., Tomskiy M.I., Khusnutdinova E. K.
Ethnoterritorial groups of the Yakuts: the genetic structure features

Asekritova A.S., Borisova E.P., Kylbanova E.S., Maksimova N.R.
Genetic aspects of metabolic syndrome in Yakut ethnic group

Lebedeva U.M., Stepanov K.M., Dokhunaeva A.M., Zakharova L.S.
Nutrigenetics basics in the North

Sivtseva A.I., Sivtseva E.N., Krivoshapkina M.V., I vanova M.A., Akimova L.S.
Genetic predisposition of chronic obstructive pulmonary disease in the extremely cold climate

Клиническая генетика и диагностика наследственных заболеваний

Ноговицына А.Н., Сухомясова А.Л., Максимова Н.Р., Степанова С.К., Захарова В.А., Павлова К.К., Тапыев Е.В., Гуринова Е.Е.
Генетическое тестирование на наследственные болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования в Республике Саха (Якутия) 40

Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Коростелев С.А., Зеленова М.А., Воинова В.Ю., Куринная О.С., Юров Ю.Б.
Диагностика геномной патологии в группе детей с умственной отсталостью и аутизмом с помощью SNP-олигонуклеотидного молекулярного кариотипирования 45

Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Демидова И.А., Колотий А.Д., Лиер Т., Юров Ю.Б.
Микроделеционный синдром 1р36: проблемы диагностики и использование молекулярно-цитогенетических технологий для их решения. 47

Иванова Р.Н., Александрова В.В., Максимова М.В., Алексеева А.В., Сухомясова А.Л.
Случай семейной транслокации между хромосомами 2 и 18 49

Скрябин Н.А., Кашеварова А.А., Лебедев И.Н.
Возможности и перспективы метода матричной сравнительной геномной гибридизации в клинической практике 51

Medical - genetic counseling, prenatal diagnostics

Gotovtseva L.V., Sukhomyasova A.L., Pavlova T.Y., Pavlova K.K., Tapyev E.V., Petrova A.A., Maximova M.V., Pavlova T.D., Alekseeva A.V.
Prenatal diagnostics in the Republic Sakha (Yakutia) 53

Pavlova K.K., Tapyev E.V., Petrova A.A., Zakharova V.A., Stepanova S.K., Maximova N.R., Nogovitsyna A.N., Sukhomyasova A.L.
Neonatal screening for cystic fibrosis in the Republic Sakha (Yakutia) 56

Ivanova O.N., Berezkina O.N., Melchanova G.M., Sidorova L.E., Kozhukhova Zh.V.
Clinical case of Crohn's disease in a child of 3 years and 7 months 59

Генетика мультифакториальных заболеваний

Назаренко М.С., Марков А.В., Королёва Ю.А., Лебедев И.Н., Слепцов А.А., Фролов А.В., Барбараш О.Л., Пузырёв В.П.
Статус метилирования генов контроля клеточного цикла в тканях сонных артерий у больных атеросклерозом. 61

Чугунова С.А., Николаева Т.Я., Данилова А.Л., Куртанов Х.А.,Максимова Н.Р., Софронова С.И.
Полиморфизмы генов *VKORC1* и *YP2C9*, влияющих на чувствительность антикоагулянтной терапии у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения 64

Сивцева Т.М., Акимова А.И., Осаковский В.Л., Гольдфарб Л.Г.
Сравнительная характеристика варианта *LPLrs320* гена липопротеинлипазы в различных популяциях 67

Матвеева Н.П., Хоютанова Н.В.
Молекулярно-генетические исследования наследственной предрасположенности к алкоголизму 69

Clinical genetics and diagnostics of hereditary diseases

Nogovitsyna A.N., Sukhomyasova A.L., Maksimova N.R., Stepanova S.K., Zakharova V.A., Pavlova K.K., Tapyev E.V., Gurinova E.E.
Genetic testing for hereditary diseases with autosomal recessive type of inheritance in the RS (Y)

Urov I.Y., Vorsanova S.G., Korostelyov S.A., Zelenova M.A., Voinova V.Y., Kurinnaya O.S., Urov Y.B.
Diagnostics of genomic pathology in children with mental retardation and autism using SNP- oligonucleotide molecular karyotyping

Vorsanova S.G., Urov I.Y., Demidova I.A., Kolotiy A.D., Lier T., Urov Y.B.
Microdeletion syndrome 1r36: problems of diagnostics and the use of molecular cytogenetic techniques to solve them

Ivanova R.N., Aleksandrova V.V., Maximova M.V., Alekseeva A.V., Sukhomyasova A.L.
Familial translocation between chromosomes 2 and 18

Scriabin N.A., Kashevarova A.A., Lebedev I.N.
Opportunities and prospects of the matrix comparative genomic hybridization method in clinical practice

Филипцова О.В., Ракеев П.В.
Популяционный анализ агрессии у мужчин и женщин в двух последовательных поколениях в Украине. 74
Filiptsova O.V., Rakeev P.V.
Populational analysis of aggression in men and women in two coherent generations in Ukraine

Кобец М.Н., Филипцова О.В.
Фармакогенетика и понимание ее роли будущими провизорами: половая специфика 76
Kobets M.N., Filiptsova O.V.
Pharmacogenetics and its role understanding by future pharmacists: gender specificity

Краткое сообщение / **Brief message**

Сакаи Норио
Молекулярный анализ и лечение лизосомальных заболеваний 79
Sakai Norio
Molecular analysis and treatment for lysosomal diseases

II. Материалы очередного номера «Якутского медицинского журнала» / **II. Materials of the “Yakut medical journal» next issue**

Оригинальные исследования / **Original researches**

Семёнова Е.И., Олесова Л.Д., Кривошапкина З.Н., Миронова Г.Е., Константинова Л.И., Охлопкова Е.Д., Ефремова А.В.
Морфология лейкоцитов как показатель адаптированности спортсменов Якутии к интенсивным физическим нагрузкам 80
Semenova E.I., Olesova L.D., Krivoshapkina Z.N., Mironova G.E., Konstantinova L.I., Okhlopkova E.D., Efremova A.V.
Morphology of leukocytes as an indicator of Yakutia athletes’ adaptability to intense exercises

Кривошапкина З.Н., Миронова Г.Е., Семенова Е.И., Олесова Л.Д., Яковлева А.И.
Уровни низкомолекулярных антиоксидантов у коренных и пришлых жителей Якутии 83
Krivoshapkina Z.N., Mironova G.E., Semenova E.I., Olesova L.D., Yakovleva A.I.
Levels of low molecular antioxidants in the indigenous and non- indigenous population of Yakutia

Колесникова С.Н., Левкова Е.А.
Иммунные механизмы формирования гестационных осложнений и патологии тимуса плода новорожденного ребенка 87
Kolesnikova S.N., Levkova E.A.
Immune mechanisms of gestational complications and the thymus pathology of fetus and newborn

Симонова Г.И., Созонова К.К., Татаринова О.В., Никитин Ю.П.
Распространенность абдоминального ожирения у коренного и некоренного населения г. Якутска 60 лет и старше. 90
Simonova G.I., Sozonova K.K., Tatarinova O.V., Nikitin Y.P.
Prevalence of abdominal obesity among the indigenous a nd non-indigenous population of Yakutsk 60 years and older

Макарова Н.Н., Уразова Л.Н., Писарева Л.Ф., Иванов П.М., Мыреева С.А.
Распространенность ВПЧ-инфекции у больных раком и дисплазией шейки матки в Якутии 93
Makarova N.N., Urazova L.N., Pisareva L.F., Ivanov P.M., Myreeva S.A.
The prevalence of HPV infection in patients with cervical cancer and dysplasia in Yakutia

Константинова Л.И., Миронова Г.Е., Торговкин В.Г., Кривошапкина З.Н.
Оценка эффективности применения витаминного напитка «Валетек-СП Актив» у борцов вольного стиля Якутии 96
Konstantinova L.I., Mironova G.E., Torgovkin V.G., Krivoshapkina Z.N.
Evaluating the effectiveness of vitamin drink «Valetek -SP Aktiv” in Yakutia freestyle wrestlers

Здоровый образ жизни. Профилактика / **Healthy lifestyle. Prophylaxis**

Шевченко А.В., Аматняк Л.К., Шевченко А.А.
Гигиенические и эпидемические аспекты организации профилактики инфицирования пациентов, сотрудников и посетителей противотуберкулезных учреждений 100
Shevchenko A.V., Amatnyak L.K., Shevchenko A.A.
Hygienic and epidemiological aspects of the organization for the prevention of infection of patients, employees and visitors of TB institutions

Тимофеева А.В., Кривошапкина М.В., Захарова Р.Н., Сосина С.С., Михайлова А.Е.
Оценка пищевого поведения по результатам исследования репрезентативной выборки студентов 102
Timofeeva A.V., Krivoshapkina M.V., Zakharova R.N., Sosina S.S., Mikhailova A.E.
Evaluation of eating behavior study of a representative sample of students

Организация здравоохранения, медицинской науки и образования / **Healthcare, medical science and education organization**

Захарова Е.К., Нероев В.В., Поскачина Т.Р., Назаров А.Н., Киселева О.А., Бессмертный А.М., Робустова О.В.
Развитие мобильной офтальмологической помощи в Якутии 104
Zakharova E.K., Neroev V.V., Poskachina T.R., Nazarov A.N., Kiseleva O.A., Bessmertnyu A.M., Robustova O.V.
Development of mobile ophthalmologic aid in Yakutia

Лядова М.В.
Некоторые вопросы качества оказания специализированной помощи больным с сочетанной черепно-мозговой травмой в многопрофильном стационаре 107
Lyadova M.V.
Some aspects of quality of specialized help rendering to patients with combined craniocerebral trauma in multi-field hospital

Епанов В.В., Пальшин Г.А., Епанова А.А., Комиссаров А.Н., Иванов А.Е.
Актуальность изучения эпидемиологии остеопороза и метаболизма костной ткани на региональном уровне 111
Epanov V.V., Pal’shin G.A., Epanova A.A., Komissarov A.N., Ivanov A.E.
The urgency of studying the epidemiology of osteoporosis and bone metabolism at the regional level

Страницы истории / **History pages**

Платонов Ф.А., Тихонов Д.Г., Николаев В.П.
История изучения спиноцеребеллярной атаксии 1 типа и некоторые ее нерешенные проблемы 114
Platonov F.A., Tikhonov D.G., Nikolayev V.P.
History of spinocerebellar ataxia type 1 study and some its unsolved problems

I. МАТЕРИАЛЫ III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ»

ПРИВЕТСТВИЕ К УЧАСТНИКАМ КОНФЕРЕНЦИИ

Уважаемые друзья и коллеги!

25-летний юбилей медико-генетической службы Республики Саха (Якутия) совпадает с 80-летием медицинской генетики России – 15 мая 1934 года Медико-биологическим институтом (г. Москва) была проведена первая в истории советской биологии и медицины конференция по медицинской генетике. Нелегко складывалась судьба отечественной генетики. Но сегодня можно констатировать, что мы переживаем активное внедрение достижений мировой и отечественной медицинской генетики в практику оказания специализированной помощи населению («трансляционная генетика»).

Медико-генетическая служба Республики Саха (Якутия) – одна из лучших в России, охватывающая основные технологии на всех уровнях диагностики, профилактики и лечения наследственной патологии. Важная особенность организации вашей работы состоит в том, что она опирается на результаты собственных научных исследований. Они касаются эпидемиологии наследственной патологии, картирования генов «якутских» болезней и других направлений.

Ваш коллектив молодой, увлеченно и эффективно работающий, не боящийся трудностей и верящий в успех задуманного.

Новых успехов, удачи и здоровья!

Директор НИИ медицинской генетики ФАНО России, академик РАН, заслуженный деятель науки ***В.П. Пузырев***

А.Н. Ноговицына, Н.Р. Максимова, А.Л. Сухомясова, Л.И. Вербицкая, Т.Ю. Павлова

УДК 614.2;575.11

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СЛУЖБА НАСЕЛЕНИЮ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Медико-генетическая консультация РБ№1-НЦМ

Основной задачей медико-генетической службы (МГС) является профилактика наследственных и врожденных заболеваний, снижение смертности и инвалидности.

Первой структурной единицей медико-генетической службы в практическом здравоохранении Республики Саха (Якутия) стал кабинет медицинской генетики при городской клинической больнице им. С. Орджоникидзе в 1989 г., открытый по приказу министра МЗ РС(Я) Местникова И.И. и инициативе главного педиатра МЗ Григорьевой А.Н.

А.Н. Ноговицына

С 1993 г. медико-генетическая консультация (МГК) вошла в структуру Центра охраны материнства и детства (зав. Ноговицына А.Н.), с 1998 г. – стала подразделением РБ №1-Национального центра медицины МЗ РС(Я), с современным оснащением для развития всех видов лабораторной диагностики наследственной патологии. С 1999 г. получили развитие инвазивные методы пренатальной диагностики, с 2000 г. – ДНК-диагностика моногенных наследственных болезней. В 2000 г. создана группа мониторинга врожденных пороков развития, внедрен Республиканский регистр врожденной и наследственной патологии РС(Я). Был издан приказ Министерства здравоохранения РС (Я) №01-8/4-112 от 28.03.2001 г. «О дальнейшем развитии медико-генетической службы в РС (Я)».

Первый Президент Республики Саха (Якутия) М.Е. Николаев – главный инициатор развития отрасли генетики в республике

В последующие годы активно развивались консультативная помощь населению, лабораторная диагностика (биохимическая, цитогенетическая, молекулярно-генетическая), введен мониторинг врожденных пороков развития по республике, открылось отделение пренатальной диагностики (зав. Сухомясова А.Л.). В рамках национального проекта «Здоровье» с 2006 г. ведется расширенное массовое обследование новорожденных на пять наследственных заболеваний (фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, муковисцидоз, галактоземия), с 2011 г. – пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка по новому алгоритму.

В 2010 г. расширена штатная структура МГК до 47,5 единиц. В ходе реализации национального проекта «Здоровья», модернизации здравоохранения РС(Я) улучшилось оснащение МГК (экспертное ультразвуковое оборудование, комплексы для цитогенетических исследований, молекулярно-генетических технологий).

Тесная работа с НИИ медицинской генетики Томского научного центра СО РАМН начиная с 1993 г., подготовка кадров позволили выстроить деятельность МГК на высоком профессиональном уровне.

В настоящее время МГК входит в структуру Перинатального центра ГБУ РС(Я) «РБ №1-Национальный центр медицины». В своем составе МГК имеет медико-генетическое консультативное отделение, отделение пренатальной диагностики, дневной стационар, группу мониторинга врожденных пороков развития, лаборатории молекулярной генетики, пренатальной диагностики, биохимическую и цитогенетическую лаборатории.

Принцип организации медико-генетической помощи в РС (Я) основан на доступности для всех жителей республики, во взаимосвязи с другими службами, прежде всего педиатрической, акушерско-гинекологической, терапевтической, неврологической и др. Од-

А.Л. Сухомясова

Сотрудники ЯНЦ КМП СО РАМН: **НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна** – к.м.н., с.н.с., врач генетик МГК РБ№1-НЦМ, nogovan@yandex.ru, **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., зав. лаб., зав. лаб. Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, nogan@yandex.ru, **СУХОМЯСОВА Айталина Лукична** – к.м.н., зав. лаб., зав. МГК РБ№1-НЦМ, aitalias@yandex.ru, **ПАВЛОВА Татьяна Юрьевна** – к.м.н., н.с., гл. акушер-гинеколог МЗ РС(Я). **ВЕРБИЦКАЯ Людмила Ильясовна** – к.м.н., зам. министра здравоохранения РС(Я).

Объединенный коллектив медицинских генетиков республики

ной из важных форм оказания медико-генетической помощи в республике является выездное консультирование совместно с научными сотрудниками отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем СО РАМН в районы Якутии с целью активного выявления больных, нуждающихся в специализированной помощи. Данный вид медико-генетического консультирования оказался эффективным, учитывая огромную территорию Якутии и накопление наследственной патологии в отдельных районах. Всего за последние 10 лет общее число посещений в МГК составило 79335 чел., (67155 семей), из которых сельских жителей – 37220 чел. (47,0%). В 1748 (2,6%) случаях консультации проводились во время выездов в районы накопления наследственной патологии. Проводился активный вызов в медико-генетическую консультацию семей, отягощенных моногенной наследственной патологией.

Ежегодно получают консультацию более 3 тыс. пациентов для уточнения диагноза, до 2 тыс. беременных женщин группы риска – по прогнозу здоровья будущего потомства. Всего за 2004-2013 гг. обратились 37286 пациентов. Из числа консультированных в МГК 20,7% составляют дети. 38,7% представлены группой женщин, обратившихся в МГК с целью пренатальной диагностики. Частой причиной направления беременных является выявление врожденных пороков развития плода, ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий, врожденная и наследственная патология в семье. Большинство обратившихся за медико-генетической помощью направлены другими специалистами для уточнения наличия врожденной и наследственной патологии. Основное количество пациентов направлено из подразделений РБ№1-НЦМ – 14699 чел. (39,4%). За проспективным консультированием и для уточнения диагноза обратилось самостоятельно 2879 чел. Из группы высокого риска активное медико-генетическое консультирование проведено 1878 чел. (5,0%).

Расположение МГК в структуре ведущего многопрофильного медицинского учреждения республики обеспечивает высокий уровень оказания медицинской помощи. Консультацию генетика и медико-генетическую лабораторную диагностику получают не только пациенты и семьи, обратившиеся в МГК, но и больные из стационаров и консультативных отделений РБ№1-НЦМ, что составляет 39,4% обращений.

Медико-генетическое консультирование совершенствуется введением автоматизированного Республиканского регистра врожденной и наследственной патологии, созданием автоматизированных рабочих мест для врачей-генетиков.

Основная доля (79,2%) лабораторных исследований относится к биохимическим, что связано с выполнением в МГК двух программ скрининга – массового обследования новорожденных на пять наследственных болезней обмена и пренатального скрининга беременных на сывороточные маркеры (PAPP-A и свободного бета-ХГЧ), а также селективного скрининга на болезни обмена.

15,2% исследований относится к цитогенетическим с целью диагностики хромосомных нарушений. Особое внимание уделяется развитию молекулярно-генетических методов диагностики с учетом распространенности моногенных наследственных болезней.

Значимым этапом в развитии МГС в Якутии стало открытие в 2002 г. отдела молекулярной генетики Якутского научного центра РАМН и Правительства РС(Я) (в настоящее время ЯНЦ КМП СО РАМН) с созданием лабораторий наследственной патологии, молекулярной и популяционной генетики. Неоценима практическая помощь научных сотрудников ОМГ в консультировании при сложных для диагностики случаях.

В 2013 г. создано новое подразделение в составе Клиники СВФУ им. М.К. Аммосова – лаборатория геномной медицины (зав. Максимова Н.Р.), с которым связано дальнейшее расширение научных разработок для внедрения в практическое здравоохранение с целью улучшения медико-генетической помощи населению Якутии.

Основные результаты научной работы отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН за 2002–2013 гг.

Генетико-демографические исследования показали, что для большинства этнических групп Республики Саха (Якутия) характерна положительная брачная ассортативность по местам рождения и национальности супругов, в то же время в населенных пунктах со смешанным национальным составом распространены межнациональные браки, главным образом между коренными народами. Охарактеризованы особенности витальных показателей у женщин якутской национальности в трех возрастных группах. Показаны временные изменения витальных параметров и компонентов дифферен-

Н.Р. Максимова

циальной смертности и плодовитости. Для изученных в настоящем исследовании возрастных групп в величину тотального отбора наибольший вклад вносит компонента, связанная с дифференциальной плодовитостью (более 72%). Снижение доли дифференциальной смертности в действии естественного отбора наряду с развитием медицины может привести к накоплению и закреплению в популяции отрицательных генов, т.е. к увеличению генетического груза (Кучер и др., 2010).

По данным Республиканского регистра наследственной и врожденной патологии, весь спектр моногенной патологии включает 112 нозологий, из них 46 с аутосомно-доминантным (АД) и 34 с аутосомно-рецессивным (АР) типами наследования, 12 нозологий Х-сцепленной рецессивной и 10 – Х-сцепленной доминантной патологии, а также 10 нозологий синдромов с неизвестным типом наследования. Проведена оценка груза наследственной и врожденной патологии, мониторирование генетического здоровья популяций Республики Саха (Якутии). При сравнении отягощенности наследственной патологией городской и сельской популяций более высокие значения по всем типам наследования отмечаются у сельского населения. Установлена базовая частота врожденных пороков развития центральной нервной системы и хромосомной патологии у новорожденных Республики Саха (Якутия), определено, что средняя частота хромосомной патологии в республике не превышает общероссийские. В промышленных районах (Алданском, Ленском, Нерюнгринском, Мирнинском) частота болезни Дауна умеренно превышает среднереспубликанские, выявлена эстремально (в 2-3 раза) высокая частота заболевания в сельскохозяйственных районах: Усть-Алданском, Чурапчинском, Вилюйском (Ноговицына и др., 2007).

Исследована клиника, эпидемиология и молекулярные причины аутосомно-доминантной миотонической дистрофии (МД1) в Якутии. Внедрение молекулярно-генетических методов (ПЦР) в практику медико-генетического консультирования в РС (Я) позволило не только диагностировать МД1 в информативных семьях, но и проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями со сходным фенотипом. В настоящее время (по 2013 г.) в Республиканском генетическом регистре наследственной и врожденной патологии РС (Я) учтено 202 больных с МД1, консультировано в МГК 185 больных (Сухомясова, 2005).

Проведен скрининг полного гаплоидного генома у 39 якутских больных и 39 их родственников из 33 неродственных семей. Huber с соавторами в 2005 г. описали 25 различных мутаций в гене *CUL7* у больных с 3М-синдромом из стран Средиземноморья и Европы, но у якутских больных он вызывается единственной, не описанной ранее мутацией в гене *CUL7*. Популяционная частота мутации 4582insT в гене *CUL7* в якутской популяции составила 1,5%, а частота гетерозиготного носительства – 3%. Проведен поиск носительства мутации 4582insT в гене *CUL7* у эвенов, эвенков, юкагиров из РС(Я), бурят из Бурятии, русских из Томской области, мутация не была найдена. Получен патент на изобретение РФ №2315310 «Способ диагностики 3М-синдрома в якутской популяции». Дата регистрации 20.01.2008. Разработан метод ДНК-диагностики, алгоритм медико-генетического консультирования и дородовой диагностики. 3М-синдром у якутов внесен как синоним под номером # 273750 yakut short stature syndrome в международную базу Национального института биотехнологии США (NCBI) в раздел OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) (Максимова и др., 2007, 2008, 2010).

Дано клинико-генеалогическое описание нового синдрома низкорослости с колбочковой дисфункцией, атрофией зрительных нервов и пельгеровской аномалией у якутов и изучена его распространенность в якутской популяции. Впервые картирован ген и идентифицирована мутация, вызывающая синдром низкорослости с колбочковой дисфункцией, атрофией зрительных нервов и пельгеровской аномалией лейкоцитов. Новому синдрому дано название SOPH-синдром (Short stature, Optic nerve atro syndrome with Cone dysfunction, Optic atrophy and Pelger-Huet anomaly). SOPH-синдром внесен в международную базу Национального института биотехнологии США (NCBI) в раздел OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) с номером #614800.

Рассмотрены механизмы накопления этноспецифических форм наследственной патологии (ОФМД, ЯСН, SCOP-синдрома) в популяциях Якутии на основании построения гаплотипов в локусах генов исследованных болезней с помощью микросателлитных маркеров. Оценен возраст идентифицированных мутаций в генах *CUL7* и *NAG* в якутской популяции (Максимова и др., 2010).

Частота окулофаренгиальной миодистрофии (ОФМД) в Усть-Алданском улусе (1:2230) близка к частоте во франко-канадской (1:1000) и еврейской популяциях (1:600). Продолжительность заболевания была в среднем 14,62±9,26 года. Распространение ОФМД в РС (Я) обусловлено накоплением единственной мутации (GCN)14 в гене *PABPN1* в результате эффекта основателя. Время, за которое произошло распространение мутации ОФМД, составляет около 3783 лет. Разработан метод ДНК-диагностики, алгоритм медико-генетического консультирования ОФМД.

Общая частота атаксии Фридрейха среди всего населения Республики Саха (Якутия) – 1,26 на 100 тыс. населения, сопоставима с мировыми показателями (2-5 на 100 тыс. населения) (Palau, Espinos, 2006), так же, как и частота среди якутов, – 2,78 на 100 тыс. населения. Распространенность среди детского населения якутской национальности – 7,5 на 100 тыс. детского населения. Дебют болезни АФ наблюдался в среднем в возрасте 4,7 ±2,07 года, варьируя от 2 до 9 лет. Все больные были с классическим фенотипом болезни, характеризовавшимся ранним началом, быстрым прогрессированием и сочетанием типичных неврологических и экстраневральных проявлений. Разработан метод ДНК-диагностики, алгоритм медико-генетического консультирования и дородовой диагностики.

В Республике Саха (Якутия) болезнь Кеннеди встречается только среди якутского населения. Заболевание зарегистрировано в 3 улусах (Абыйском, Верхнеколымском, Нюрбинском). Диапазон распространенности заболевания среди якутов по улусам крайне широк и составляет от 4,2 до 204,9 на 100 тыс. якутского населения, среди мужчин якутов – от 0,8 до 408,7 на 100 тыс. мужчин якутов. Наиболее чаще заболевание встречается в Верхне-

колымском и Абыйском улусах. Для молекулярно-генетического исследования использованы ДНК 6 больных с клиническим диагнозом болезнь Кеннеди и ДНК 10 сибсов из 4 неродственных якутских семей. Выявлена мутация – удлинение аллеля в гене *AR* до 51 CAG-повтора. Разработан метод ДНК диагностики, алгоритм медико-генетического консультирования. Впервые определены 5 этноспеспецифических якутских наследственных болезней по двум критериям: спиноцеребеллярная атаксия 1 типа, окулофаренгиальная миодистрофия, миотоническая дистрофия, метгемоглобинемия, 3М-синдром (якутский нанизм). Во-первых, распространенность их значительно выше, чем в мировом народонаселении, а два заболевания – спиноцеребеллярная атаксия 1 типа и энзимопеническая метгемоглобинемия отнесены к мировым очагам накопления наследственных болезней. Во-вторых, для каждого из них выявлены особенности молекулярной природы, отличающие их от сходных фенотипов в других популяциях, в которых они встречаются несравненно редко (Пузырев, 2008).

Получены новые данные по ассоциации полиморфизма мультифакториальных заболеваний: проведен анализ генов, ответственных за предрасположенность к хроническому алкоголизму у больных хроническим алкоголизмом в популяциях коренных народов Якутии. Гемизиготный генотип MAOA*L является протективным (OR=0,07), а генотип MAOA*H полиморфного маркера LPR гена *MAOA* – маркером риска (OR=14,4) в отношении развития хронического алкоголизма у мужчин эвенкийской этнической принадлежности. Аллель MAOA*T полиморфного локуса 1460C>T является маркером риска для женщин в целом, а аллель MAOA*C – протективным маркером для совокупной выборки женщин из РС(Я). Протективным маркером при развитии алкоголизма, как среди якутов (OR=0,0005), так и в объединенной выборке (якуты и эвенки) (OR=0,0005), является редкий в группе больных гаплотип MAOA*H*T.

Впервые получены данные при бронхиальной астме (БА) внутрипопуляционной распространенности 7 полиморфных вариантов 5 генов интерлейкинов в якутской популяции. Установлены значимые различия в распределении частоты аллелей полиморфных вариантов генов интерлейкинов в группе якутов и русских для полиморфизмов *C589T* и *G/C 3'UTR* гена *IL4*, *Q551R* и *I50V* гена рецептора *IL4*RA; *C703T* гена *IL5*, *G80A* гена рецептора *IL5*RA. Впервые проведен сравнительный анализ частоты исследуемых полиморфизмов генов интерлейкинов у больных БА и здоровых якутов (Соловьева, 2010).

Особенностью гестоза в якутской популяции является его сочетание с анемией средней и тяжелой степени. Дополнительными факторами становятся первая беременность в возрасте 15-19 и 30-34 года, гестоз в анамнезе, экстрагенитальная патология: вегетососудистая дистония по гипертоническому типу, хронический пиелонефрит, избыточная масса тела и гинекологические заболевания. Получены данные о важной роли определенных аллельных вариантов генов *NOS3*, *PAI-1*, *LEP* в развитии гестоза у якутов. Показано, что полиморфные варианты C691T, G894T гена *NOS3*, -675 4G/5G гена *PAI-1* обусловливают общую подверженность к развитию гестоза и вовлечены в разные клинические формы заболевания.

Популяции Якутии входят в единый генетический континуум, охватывающий северо-восточную часть Евразии (территории Южной и Западной Сибири, Монголии, Дальнего Востока, Чукотки и Камчатки), который характеризуется преобладанием восточно-евразийского компонента и повышенным содержанием C и D гаплогрупп мтДНК, N и C гаплогрупп Y-хромосомы. Подавляющее большинство линий относится к азиатским кластерам – A, B, C, D, F, G, M7, M13a, Y, Z мтДНК, N1c, N1b, C3*, C3c, OY-хромосомы. Западноевразийские линии гаплогрупп H, U, HV1, T, W, J мтДНК и R1a, R1b, J, E1b1b1a, I1a, I1bY-хромосомы встречаются в генофонде народов Якутии с низкой частотой – их суммарное содержание в общей выборке составляет ~ 9% по обеим маркерным системам. Анализ совпадающих линий между популяциями Якутии, Европы, Южной и Западной Сибири показывает, что более вероятным источником некоторых западноевразийских линий генофонда коренных этносов Якутии может быть древнее население Южной и Западной Сибири. Полученные данные свидетельствуют о наличии древнего европеоидного компонента в генофонде якутов и эвенков. Результаты филогеографического анализа линий мтДНК и Y-хромосомы, распространенных в Якутии, свидетельствуют об их южном происхождении. Происхождение гаплогрупп N1c и CY-хромосомы так же связано с более южными регионами – Северным Китаем и Южной Азией. Анализ генетических взаимоотношений указывает на то, что к популяциям Якутии по спектру линий наиболее близки популяции Южной Сибири. Проведен полногеномный скрининг популяций Якутии (якуты, эвенки, юкагиры, долганы) в сравнении с популяциями Европы, Азии и Америки по 650 тыс. SNP (Illumina Bead *AR*ray). Установлено незначительное содержание европейского компонента в генофонде якутов и эвенков, высокое – у юкагиров и долган. Показано близкое генетическое родство народов Якутии с народами Южной Сибири (алтайцы, буряты, тувинцы, монголы) и значительные отличия от народов Чукотки и Камчатки (чукчи, коряки) (Rasmussenetal., 2010). Таким образом, данные полногеномного скрининга аутосомных локусов соответствуют результатам анализа линий мтДНК. Впервые проведен сравнительный анализ распределения частоты аллелей шести STR-локусов (*D3S1358*, *D16S539*, *THOI*, *D8S1179*, *LPL*, *HUMvWFII*), применяемых в судебно-медицинской практике, в популяциях Якутии (три этногеографические группы якутов, эвенки, юкагиры, долганы, русские). По пяти маркерам выявлены достоверные различия между русскими и всеми остальными популяциями. Установлены значения совокупного дискриминирующего потенциала (PD) изученной системы локусов для каждой из исследованных популяций. Уровень межпопуляционных генетических различий FST между коренными этносами Якутии по шести ДНК– маркерам ядерного генома (FST =0,005) немного ниже, чем по частоте гаплогрупп мтДНК (FST =0,009). На основе аллельного полиморфизма STR-локусов оценены филогенетические взаимоотношения между изученными популяциями и популяциями других регионов – Восточной Европы, Южной Сибири, Чукотки и Камчатки (Федорова, 2008, 2010).

Впервые в популяции якутов с помощью анализа неравновесия по сцеплению и SSCP-анализа с последующим секвенированием образцов с измененной подвижностью идентифицирована молекулярно-генетическая причина наследственной врожденной формы глухоты, которая вызывается мутацией донорного сайта сплайсинга IVS1+1G>A гена *GJB2* (Cx26) и, в соответствии с международным каталогом OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men), классифицируется как аллель-

ный вариант аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (АРГ 1А). Распространенность АРГ 1А составила 16,2 на 100000 якутского населения, а частота гетерозиготного носительства мутации IVS1+1G>A варьирует от 3,8 до 11,7% среди коренного населения Якутии (эвены, эвенки, долганы, якуты). Результаты исследования свидетельствуют о локальном накоплении мутации сайта сплайсинга гена *GJB2* (Cx26) и характеризуют регион Восточной Сибири как «эндемичный очаг» распространения IVS1+1G>A, наиболее крупный в мире (Барашков, 2010).

С 2000 г. в МГК проводятся исследования биоэтических проблем, связанных с дНК-тестированием и пренатальной диагностикой. Показана определяющая роль социальных, правовых и этических аспектов применения новых для здравоохранения Республики Саха (Якутия) методов молекулярной диагностики моногенных наследственных заболеваний. ДНК-диагностика наследственных заболеваний, наиболее распространённых в РС(Я), должна быть ориентирована на нужды населения того региона РФ, в котором она проводится. О применении ДНК-диагностики в рутинных целях в практике медико-генетического консультирования можно утверждать, если соблюдается ряд организационных, методических и этических условий (Кононова, 2006, 2012).

В практику здравоохранения медико-генетической консультации РБ№1-НЦМ сотрудниками ЯНЦ КМП СО РАМН внедрены следующие ДНК-диагностики.

1. Разработан новый способ ПЦР-диагностики 3М-синдрома, в 2008 г. получен патент РФ «Способ диагностики 3М-синдрома в якутской популяции» №2315310 от 20 января 2008 г. Данный метод ДНК-диагностики внедрен в практику медико-генетического консультирования, проводится пренатальная диагностика, создан регистр больных с 3М-синдромом.

2. С целью быстрой молекулярно-генетической диагностики окулофарингеальной миодистрофии был внедрен способ прямой ДНК-диагностики ОФМД с помощью амплификации тринуклеотидного участка гена методом ПЦР и электрофореза в 8% полиакриламидном геле (ПААГ). Создан республиканский регистр больных и членов семей с ОФМД.

3. Внедрен способ прямой ДНК-диагностики болезни Кеннеди с помощью амплификации тринуклеотидного участка гена *AR* методом ПЦР. Прямой метод ДНК-диагностики позволяет уточнить клинический диагноз, проводить дифференциальную и пресимптоматическую диагностику, выявлять гетерозиготное носительство среди женщин с целью ранней профилактики и дородовой диагностики заболевания в отягощенных семьях и на популяционном уровне.

4. С 2002 г ведется информационная база учета больных с наследственной и врожденной патологией, дифференциальная диагностика генной наследственной патологии. Созданы автоматизированные рабочие места врачей генетиков. В работе используются современная система компьютерного регистра семей с моногенной патологией, автоматическое ведение внешней и внутренней отчетности, информационная поддержка врачей генетиков справочным материалом по организационно-методическим и лечебно-диагностическим вопросам, база данных клинического и статистического материала Республиканского регистра для научных исследований, разработки профилактических мероприятий. «Регистр наследственной и врожденной патологии» официально зарегистрирован в центральном архиве Российского агенства по патентам под №990720 от 29.09.99. Авторы разработки: Китайник Г.П., Забарова Л.В., Дегтярев Г.Г. (г. Новосибирск).

5. Создана Республиканская база данных детей и новорожденных с врожденными пороками развития с целью автоматического ведения отчетности статистической обработки данных по регионам. База данных используется для научных исследований по расчету базовой частоты и структуры врожденных пороков развития и разработке программы профилактики врожденных пороков развития. Программа «Мониторинг врожденных пороков развития в Республике Саха (Якутия)» на основе использования компьютерной программы ««Регистр наследственной и врожденной патологии» официально зарегистрирована в центральном архиве Российского агенства по патентам под №990720 от 29.09.99. Авторы разработки: Китайник Г.П., Забарова Л.В., Дегтярев Г.Г. (г. Новосибирск).

Отдельные научные публикации:

1. Федорова С.А. Генетические портреты коренных народов Республики Саха (Якутия): анализ линия митохондриальной ДНК и Y-хромосомы. – Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2008. – 235 с.

2. Федорова С.А. Якуты: генетические реконструкции в сравнении с историческими // Этногенез и культурогенез в Байкальском регионе / под ред. П.Б.Коновалова. – Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2011. – С.151-176.

3. Сборник «Genomic and health in the developing world» / Ed. by D. Kumar. – N.-Y.: Oxford University Press, 2012:

– Kononova S.K., Fedorova S.A., Khusnutdinova E.K. Bioethical aspects of genetics and genomics in Yakut (Siberia). – P.1426-1430.

– Maksimova N., Nogovitsina A. Hereditary disease among the Yakuts. – P.1314-1322.

– Fedorova S., Khusnutdinova E., Villems R. MtDNA and Y-chromosomal vARiation in populations of Sakha (Yakutia). – P.1269-1280.

Перечень патентов, на полезные модели, полученных научными сотрудниками ЯНЦ КМП СО РАМН:

1. Патент на изобретение РФ №2315310 «Способ диагностики 3М-синдрома в якутской популяции». Максимова Н.Р., Ноговицына А.Н., Сухомясова А.Л. Дата регистрации 20.01.2008.

2. Патент на изобретение №244863 «Способ детекции 17 мутаций генов *GJB2* bGJB6 при наследственной несиндромальной глухоте». Барашков Н.В. и др. Дата регистрации 20.04.2012 г. НИУ: УРАН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, УРАМН Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН.

Другие виды научной продукции:

– OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men). 3М-синдром у якутов внесен как синоним под номером # 273750 yakut short stature syndrome в международную базу Национального института биотехнологии США (NCBI);

– OMIM (Onlinec Mendelianc Inheritance in Men). SOPH-синдром под номером #614800 short stature, optic nerve atrophy, and Pelger-Huetanomaly внесен в Международную базу Национального института биотехнологии США (NCBI);

– мутация донорного сайта сплайсинга IVS1+1G>A гена *GJB2* (Cx26) в соответствии с международным каталогом OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) классифицируется как аллельный вариант аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (АРГ 1А).

С 2002 по 2011 гг. защищено 11 дис-

сертаций по генетике, из них 2 докторские (1 – д.м.н., 1 – д.б.н.) и 9 кандидатских (5 – к.м.н., 4 – к.б.н.).

На основании итогов научных исследований сотрудников отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН, проводимых совместно с НИИ медицинской генетики (г. Томск) и НИИ генетики и биологии АН Башкирской Республики (г. Уфа), зарубежными коллегами НИИ мозга (г. Ниигата, Япония) и Эстонского Биоцентра, было подготовлено Постановление 33(LVII) сессии Общего собрания СО РАМН от 05.12.2012 №3, в котором говорилось, что в связи с новыми государственными задачами промышленного освоения территорий Азиатского Севера и шельфов Северного ледовитого океана СО РАМН готово и дальше развивать эти исследования. Постановили: .. 3. Одобрить деятельность НИИ медицинской генетики и ЯНЦ КМП СО РАМН по изучению груза моногенных наследственных болезней и участие в организации специализированной помощи, в том числе в отношении орфанных болезней. … 6. Активизировать комплексные исследования по проблемам персонифицированной медицины с учетом этнического состава населения и экологических условий среды обитания. … 8. Разработать программу профилактики, диагностики и лечения наследственных болезней в Республике Саха (Якутия).

Учебно-научная лаборатория «Геномная медицина» Клиники Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова организована приказом ректора в сентябре 2011 г.

Цель работы лаборатории – улучшение качества здоровья населения Республики Саха (Якутия) и Российской Федерации на основе внедрения высоких медицинских технологий и путем повышения качества подготовки специалистов в области медицинской генетики.

Задачи:

– Планирование и организация научно-образовательных и научно-исследовательских работ в области медицинской генетики.

– Разработка инновационных образовательных программ, проектов и учебно-методических комплексов в области медицинской генетики.

– Внедрение в образовательный процесс результатов научных исследований и экспериментальных разработок.

– Организация научно-практических конференций, семинаров, совещаний, консультаций по проблемам медицинской генетики на современном этапе

– Содействие в подготовке и повышении квалификации научно-педагогических кадров в области медицинской генетики.

– Приобщение студентов к научно-исследовательской и научно-практической деятельности, к применению современных высоких медицинских технологий.

Основные направления научно-исследовательской работы лаборатории:

– Клинико-генеалогическое и молекулярно-генетическое изучение наследственной и врожденной патологии у народов Республики Саха (Якутия).

– Изучение молекулярно-генетических основ мультифакториальной и инфекционной патологии.

– Биохимические и молекулярно-генетические аспекты наследственной патологии обмена.

– Принципы организации генетического скрининга в Республике Саха (Якутия).

В целях развития якутской науки и поднятия уровня медицинского образования на более высокотехнологичный уровень в СВФУ им. М.К. Аммосова создан научно-образовательный центр (НОЦ) «Генетическое здоровье населения» на основании трехстороннего Договора №620-12/08 от 03.12.2008 «О совместной деятельности по организации научно-исследовательской работы между Якутским государственным университетом, Якутским научным центром СО РАМН и Республиканской больницей №1-НЦМ МЗ РС(Я)» (рисунок). Директор НОЦ – д.м.н., профессор Петрова П.Г. В задачи НОЦ входит улучшение качественного состава научных и научно-педагогических кадров, повышение эффективности подготовки кадров высшей квалификации для науки, образования и других отраслей медицины; развитие образовательной, научной и инновационной деятельности; создание современной лабораторной базы для учебной, научно-исследовательской и производственной деятельности.

Только совместными усилиями можно преодолеть все преграды: нехватку квалифицированных кадров, недостаточное финансирование, отдаленность от мировой цивилизации… 25 лет мы вместе все это преодолевали и надеемся, что и в будущем, работая вместе, будем получать положительные результаты.

Структура медико-генетической службы Республики Саха (Якутия)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Е.Е. Гуринова, Н.Р. Максимова, А.Л. Сухомясова

КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ РЕДКОГО АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО СИНДРОМА У ЯКУТСКИХ ДЕТЕЙ

УДК 61:575

Описана клиническая картина редкой болезни накопления у 11 якутских детей раннего возраста. Все дети из неродственных семей. Течение заболевания очень тяжелое, приводящее к инвалидности и смерти в раннем возрасте. Диагностика с использованием наисложнейших и новейших биохимических методов не дала результатов.

Ключевые слова: наследственная болезнь обмена, болезнь накопления, лизосомные заболевания, якуты, гурлер-подобный фенотип.

This article describes the clinical signs (symptoms) of a rare storage disease in eleven Yakut infants. All the children were from unrelated families. The disease is very severe, leading to the disability and death at an early age. Diagnostics using the most complicated and advanced biochemical methods hasn't produced results.

Keywords: hereditary metabolic disease, storage disease, lysosomal diseases, Yakuts, Hurler-like phenotype.

Введение. Наследственные болезни обмена веществ (НБО) занимают видное место в наследственной патологии человека ввиду большого числа НБО, известных к настоящему времени, большого количества больных с НБО, встречающихся во всех популяциях, а также тяжелых и в большинстве случаев фатальных проявлений НБО [2].

В настоящее время выделяют более 700 отдельных форм заболеваний обмена веществ. Подавляющее большинство этих заболеваний обусловлено мутациями в генах, кодирующих ферменты, также в этот класс включены дефекты транспортных и сигнальных белков. Согласно биохимической классификации НБО разделены на 22 группы в зависимости от типа поврежденного метаболического пути (аминацидопатии, органические ацидурии и т.д.) или с учетом его локализации в пределах определенного компартмента клетки (лизосомные, пероксисомные и митохондриальные болезни) [4]. Клинические проявления НБО настолько многообразны, что нет такой медицинской специализации, которая бы не имела дела со своим специфическим спектром НБО. Практическое значение их исследования определяется чисто медицинскими аспектами, т.е. необходимостью разработки методов диагностики, лечения, профилактики этих заболеваний, представляющих серьезную проблему для современного здравоохранения. Вместе с тем НБО как типичные «биохимические» мутации человеческого генома являются мощным инструментом исследования нормального метаболизма человека, характеризующегося большой сложностью и большим числом «белых пятен» на своей карте [1].

Биохимические методы направлены на выявление биохимического фенотипа организма. Уровни, на которых оценивается фенотип, могут быть разными: от первичного продукта гена (полипептидной цепи) до конечных метаболитов в моче или поте. Поэтому биохимические методы чрезвычайно многообразны, и их значение в диагностике наследственных болезней постоянно возрастает.

В связи с многообразием биохимических методов, применяемых в лабораторной диагностике наследственных болезней, в использовании этих методов должна быть определенная система. У обследуемого пробанда или члена его семьи нереально исключить все наследственные болезни, которые могут быть в поле зрения при обследовании. Если применять возможное число методов диагностики, тогда каждое обследование станет очень трудоемким и долгим. Вот почему исходная схема обследования строится на клинической картине болезни, генеалогических сведениях и биохимической стратегии, которые позволяют определить дальнейший ход обследования на основе поэтапного исключения определенных классов болезней. Кроме того, современная диагностика наследственных заболеваний немыслима без молекулярно-генетического исследования [3].

Класс лизосомных болезней накопления (ЛБН) на сегодняшний день включает 45 различных форм. ЛБН относятся к числу редких наследственных заболеваний. Частота отдельных форм составляет от 1:40000 до 1:1000000, а суммарная частота ЛБН оценивается 1:5000–1:7000 живых новорожденных. Клинические проявления ЛБН чрезвычайно разнообразны: от ранних форм, манифестирующих водянкой плода, до легких, доброкачественных форм, проявляющихся на 5-6 десятилетии и существенно не влияющих на качество и продолжительность жизни. При наличии выраженного клинического полиморфизма ЛБН характеризуются неуклонно прогрессирующим течением и приводят к ранней инвалидизации и преждевременной смерти [1].

Цель: описать клинико-генеалогические особенности редкого заболевания обмена веществ из группы лизосомных болезней накопления.

Материалы и методы. Данные о больных получены из Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии медико-генетической консультации РБ №1-НЦМ. Был проведен осмотр 11 больных детей с одинаковой клинической картиной гурлер-подобного заболевания врачом генетиком, а также врачами других специальностей (кардиолог, пульмонолог, невролог, ортопед, сурдолог, окулист). Использованы клинико-генеалогический, лабораторные, инструментальные методы исследования.

Результаты и обсуждение. В медико-генетической консультации с 2006 г. консультирование прошли 11 детей с гурлер-подобным фенотипом. Из них девочек было 7 и мальчиков – 4. Восемь детей умерли в возрасте до полутора лет (из них два мальчика), одна девочка – после 2 лет. Все дети родились в якутских семьях от молодых родителей. В генеалогическом анамнезе

ГУРИНОВА Елизавета Егоровна – врач генетик Медико-генетической консультации РБ №1-НЦМ, м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН; **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., зав. лаб. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН; **СУХОМЯСОВА Айталина Лукична** – к.м.н., зав. МГК РБ №1– НЦМ, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН.

родственный брак отрицался, только в одном случае болезнь была зарегистрирована в браках сибсов. В большинстве случаев оба родителя были выходцами из Вилюйской группы улусов. Также в анамнезе в двух семьях дети от первого брака были здоровыми. В одной семье двое детей имели гурлер-подобный фенотип и умерли в младенческом возрасте от острой сердечно-дыхательной недостаточности.

Из анамнеза жизни следует, что половина детей родились от первой беременности. В пренатальном периоде при проведении ультразвукового исследования врожденные пороки, в частности пороки сердца, ни у кого из этих детей не были выявлены. Есть сведения о визуализации вентрикуломегалии во II скрининговом сроке беременности в одном случае. Все дети были рождены в срок доношенными. Оценка по шкале Апгар в среднем составила 7-8 баллов.

Большинство детей с рождения или с раннего возраста (около 2 месяцев) имели так называемые стигмы дисэмбриогенеза: плотные на ощупь щеки, ноздри, шумное дыхание, на кистях все пальцы были слегка согнутыми. С позднего неонатального периода практически всех детей стали беспокоить острые респираторные инфекции.

Начало заболевания отмечено в среднем к 4–5-месячному возрасту в виде бронхообструктивного синдрома: шумное дыхание, одышка, кашель, высокая температура тела, сердцебиение на фоне острой респираторной инфекции. Подобные острые состояния с момента возникновения имели склонность к учащению и с каждым разом состояние ребенка ухудшалось, наблюдалось нарастание сердечной недостаточности, в частности поражения клапанов сердца: вначале отмечались недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 1-2 степени, умеренная легочная гипертензия; затем в течение 3-4 месяцев недостаточность сердечных клапанов прогрессировала до 3-4 степени, выявлялась значительная легочная гипертензия.

Характеристика клинических признаков, возраст возникновения и тяжесть протекания заболевания определяются генетическими особенностями нарушений, физиологической значимостью пораженного мутацией метаболического пути, а также тканью-мишенью, в которой нерасщепленные макромолекулы накапливаются. Так, этих детей из разных семей объединяла одинаковая клиническая картина:

– Диспластичное телосложение. Все дети были рождены в срок, доношенными. В динамике отмечалась задержка в росте и весе. При прогрессировании заболевания появлялась вынужденная поза – невозможность длительного лежания как на спине, так и на животе.

– Лицо: постепенное изменение лица по типу гаргоилизма, голова ближе к гидроцефальной форме, увеличенные теменные бугры, низкий рост волос на лбу, гипертелоризм, густые и широкие брови, длинные ресницы, периорбитальный отек век, широкое переносье, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, плотные на ощупь щеки и ноздри, макроглоссия.

– Кожа: плотная на ощупь.

– Скелет: деформации скелета, резко укороченная шея, деформации грудной клетки: бочко- или колоколообразная, укорочение грудной клетки, ригидность, широкая апертура, кифоз в основном грудо-поясничного отдела позвоночника, прогрессирование туголодвижности мелких и крупных суставов до контрактур, изменение кисти по типу «когтистой лапы», углубление ладонных борозд.

– Легкие: наличие бронхообструктивного синдрома, шумное дыхание, нарастание одышки, аускультативно жесткое дыхание, различные сухие и влажные хрипы, необходимость в кислородотерапии.

– Сердечно-сосудистая система: тахикардия, артериальная гипертензия, аускультативно систолический шум.

– Желудочно-кишечный тракт: увеличенный живот за счет гепатоспленомегалии, паховые, пупочные, неоперированные грыжи (50%), нарушения стула не отмечены.

– Центральная нервная система: задержка статико-моторного и психоречевого развития.

Всем детям были проведены рутинные лабораторные исследования крови и мочи. Из проведенных исследований следует отметить результаты УЗИ внутренних органов, эхокардиографии, рентгенологических исследований скелета:

– при УЗИ паренхиматозных органов у всех детей были визуализированы увеличенные печень и селезенка, у 4 детей нефромегалия;

– рентгенологически выявлены признаки костно-деструктивных изменений скелета;

– при эхокардиографии у 7 детей постнатально были выявлены врожденные пороки сердца, у одного из них ВПС (ДМЖП, ДМПП) был выявлен на 10 сут, у остальных – в первые полгода жизни. 5 детям было рекомендовано оперативное лечение ВПС. Из них 4 детей были прооперированы, но один ребенок умер в послеоперационном периоде, а 5-й ребенок умер во время транспортировки. Также у всех детей была диагностирована недостаточность сердечных клапанов: при манифестации заболевания – 1–2 степени, в поздних стадиях – 3–4 степени, были выявлены признаки легочной гипертензии вначале от незначительных и в конце до выраженной степени.

В условиях лаборатории медико-генетической консультации ГБУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ» были исключены врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, хромосомная патология. У 2 детей отмечалось повышение ЦПХ-теста в моче (тест на гликозаминогликаны).

Анамнестические данные и фенотипические особенности этих детей позволили заподозрить болезни накопления с гурлер-подобным фенотипом. В связи с невозможностью проведения сложной диагностики в нашей республике анализы и выписки детей были отправлены в федеральные центры.

Диагностика наследственных лизосомных болезней в России осуществляется в основном в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра в г. Москве. Так, начиная с 2006 г., анализы всех детей из этой группы были отправлены в данную лабораторию. В 2011 г. также были проведены исследования сухих пятен крови на мукополисахаридозы I и VI типов в лаборатории медицинского центра Гамбургского университета (Германия).

В 2013 г. одному ребенку удалось провести очное консультирование с последующей лабораторной диагностикой (энзимодиагностика и диагностика культуры фибробластов на лизосомные болезни накопления) за пределами России – в детском отделении медицинского университета г. Осока (Япония). Биообразцы этого же ребенка одновременно обследовали в отделении лизосомных болезней Адденбургского госпиталя университета Кембриджа (Великобритания). 4 ребенка из 11 прошли стационарное обследование в условиях таких федеральных центров, как НИИ педиатрии и детской хирургии, РДКБ и НЦЗД.

За эти годы, по данным энзимодиагностики и культуры фибробластов, были исключены все типы мукополисахаридозов (I–VII), ганглиозидозы – GM1, GM2, болезнь Гоше, муколи-

пидозы, болезнь Нимана-Пика (типы А, В, С), наследственный амилоидоз, синдром Жакена, маннозидоз, болезнь Помпе, болезнь Фабри, болезнь Краббе, сиалидоз, фукозидоз.

Несмотря на проведенные сложные и современные обследования, точный диагноз этим детям до сих пор не выставлен. Но в настоящее время в медицинском университете г. Осока продолжается дальнейшее исследование данного заболевания – проводится полногеномное экзомное секвенирование для идентификации мутантного гена.

Заключение. Таким образом, на основании клинико-генетических и инструментально-лабораторных данных описана редкая, неверифицированная в настоящее время наследственная болезнь обмена из группы лизосомных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, с быстрым прогрессированием и летальным исходом в младенческом возрасте. В связи с этим необходимо уточнение диагноза, которое станет возможным в результате проводимого полногеномного экзомного секвенирования за пределами России. А для внедрения диагностики в практическое здравоохранение Республики Саха (Якутия) на данном этапе необходимы подготовка специалистов и оборудования, освоение методик.

Литература

1. Захарова Е.Ю. Фермент-заместительная терапия в лечении лизосомных болезней накопления / Е.Ю. Захарова // Молекулярно-генетические технологии в медицинской практике. – Выпуск 12. – 2008. – С. 231.

Zakharova E.J. Enzyme replacement therapy in the treatment of lysosomal storage diseases / E.J. Zakharova // Molecular genetic technology in medical practice. Issue 12. 2008. – P. 231.

2. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ / К.Д. Краснопольская // Справочное пособие для врачей. – М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005. – С. 75.

Krasnopolskaya K.D. Hereditary metabolic diseases / K.D. Krasnopolskaya // Handbook for physicians. – M.: NGO “Center for social adaptation and rehabilitation of children” Fohat, 2005. – P. 75.

3. Лечебная тактика коррекции метаболических расстройств у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ / Под ред. П.В. Новикова. – М.: Издательство «Оверлей», 2011. – С. 6-9.

Therapeutic tactics correction of metabolic disorders in children with inherited metabolic diseases / Ed. P.V. Novikov. – M.: Publisher «Overlay», 2011. – P. 6-9.

4. Михайлова С.В. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению / С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин // Серия Практические руководства. – М.: Издательство «Литерра», 2012. – С.10, 153.

Mikhailova S.V. Neurometabolic diseases in children and adolescents. Diagnosis and treatment approaches / S.V. Mikhailova, E.J. Zakharova, A.S. Petruhin // Series «Practical Manual». – M.: Publisher «Litterra», 2012. – P.10, P.153.

Г.М. Пшенникова, П.С. Ожегов, Д.Д. Ноев

УДК 616.831-004.4-053.2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ

Статья посвящена редкому наследственному заболеванию из группы факоматозов с аутосомно-доминантным типом наследования – туберозному склерозу. Рассмотрены вопросы распространенности заболевания, вариабельности клинической картины, своевременности постановки клинического диагноза. Представлены результаты обследования детей с туберозным склерозом.

Ключевые слова: туберозный склероз, эпилепсия, туберсы.

This article is devoted to the question of rare hereditary disease from the phakomatoses group with autosomal dominant type of inheritance. It’s Bourneville–Pringle`s disease. There are discussed the questions of this pathology prevalence, variable clinical picture, modern diagnosing procedure. The results of examination of children with tuberous sclerosis are presented.

Keywords: tuberous sclerosis, epilepsy, tubers.

Введение. Туберозный склероз (син.: Болезнь Бурневилля-Прингла, эпилойя, центральный нейрономатоз, нейрокожный синдром типа Бурневилля, синдром себорейной аденомы, судорог и умственной отсталости) – наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением внутренних органов, костей, глаз, кожи, нервной системы (за счет нарушения пролиферации, миграции и дифференциации клеток нейроглии), патоморфологическим субстратом которого является гамартоматозная пролиферация различной локализации [1].

Частота патологии у новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10000, среди взрослого населения – от 1:20000 до 1:100000. Заболеванию подвержены все расы; мужчины и женщины болеют одинаково часто. Тип наследования аутосомно-доминантный; при этом более 75% случаев заболевания обусловлены новыми мутациями; экспрессивность вариабельная, пенетрантность гена неполная. На генетическом уровне заболевание обусловлено инактивирующими мутациями в одном из генов TSC1 (34-й участок длинного плеча 9-й хромосомы – 1/3 случаев) или TSC2 (13-й участок короткого плеча 16-й хромосомы – 2/3 случаев), кодирующих синтез белков гамартина (130кД) и туберина (180кД) соответственно. Гамартин-тубериновый комплекс играет ключевую роль в регуляции клеточного роста [6 – 9, 12].

В норме TSC1 и TSC2 – естественные гены-супрессоры опухолевого роста, их повреждение активирует путь сигнальной передачи P13K/Akt/mTOR, что лежит в основе патогенеза туберозного склероза (ТС). Ингибиторы mTOR – основа патогенетической таргентной системной терапии ТС [3, 10]. В 1999 г. E.S. Roach предложены диагностические критерии ТС [11] (таблица).

Критерии несомненного диагноза ТС – один/два первичных признака и два вторичных, возможного диагноза – один первичный признак и один вторичный, предположительного диагноза – один первичный или два (и более) вторичных [11].

Трудности диагностики туберозного склероза связаны с выраженным клиническим полиморфизмом. Пациенты с ТС в течение жизни наблюдаются врачами практически всех специальностей, поэтому только информированность специалистов о характере и особенностях течения данных заболеваний, а также согласованность их диагностических и лечебных мероприятий могут обеспечить выбор правильной

ПШЕННИКОВА Галина Максимовна – к.м.н., доцент-исследователь СВФУ им. М.К. Аммосова, pshennikovagm@mail.ru; **ОЖЕГОВ Павел Сергеевич** – студент 6 курса МИ СВФУ; **НОЕВ Дмитрий Дмитриевич** – к.м.н., врач рентгенолог РБ №1-НЦМ.

Диагностические критерии туберозного склероза

Первичные признаки	Вторичные признаки
Ангиофибромы лица или фиброзные бляшки на лбу	Многочисленные углубления в эмали зубов
Нетравматические околоногтевые фибромы	Гамартоматозные ректальные полипы*
Гипопигментные пятна (больше трех)	Костные кисты**
Участок «шагреневой кожи»	Миграционные тракты в белом веществе головного мозга
Множественные гамартомы сетчатки	Фибромы десен
Корковые туберы	Гамартомы внутренних органов
Субэпендимальные узлы	Ахроматический участок сетчатой оболочки глаза
Гигантоклеточная астроцитома	Гипопигментные пятна «конфетти» на коже
Рабдомиомы сердца множественные и одиночные	Множественные кисты почек**
Лимфангиомиоматоз легких	
Множественные ангиомиолипомы почек	

* Требуется гистологическое подтверждение; ** Достаточно рентгенологического подтверждения.

тактики ведения больных. По клиническому течению выделяют 4 формы заболевания: классическую, психоневрологическую, кожную и ликворную. Классическая форма заболевания проявляется аденомами сальных желез, эпилепсией, умственной отсталостью (триада Фохта), при преобладании общей и очаговой неврологической симптоматики, обусловленной разрастаниями нейроглии различных отделов головного мозга, выделяют психоневрологическую форму заболевания. При преимущественном поражении кожи – дерматологическую форму, в случае, когда на первый план выступают симптомы ликворной гипертензии – ликворную [4, 8].

Туберозный склероз имеет склонность к прогрессированию. Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный и зависит от тяжести поражения внутренних органов. Практически 30% пациентов не доживают до 5 лет, а больные в возрасте 6 лет и старше в 75% случаев – до 20 лет [5].

Все пациенты с ТС любого типа, а также их родственники, особенно первой степени родства, подлежат мультидисциплинарному динамическому наблюдению и обследованию в течение всей жизни. Только такой подход может обеспечить адекватную терапию и позволит проводить медико-генетическое консультирование в семьях, где выявлены пациенты с этим тяжелым мультисистемным заболеванием [2].

Цель работы: проанализировать особенности клинического течения туберозного склероза у детей.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с диагнозом туберозный склероз, находившиеся на обследовании и лечении в психоневрологических отделениях № 1 (зав. отделением Е.В. Басова) и № 2 (зав. отделением к.м.н. З.П. Андросова), клинико-консультативном отделении (невролог Г.Е. Николаева) Республиканской больницы №1– Педиатрического центра Национального центра медицины, а также в кабинете городского детского эпилептолога (невролог А.В. Вьючин) Детской городской больницы г.Якутска.

Использован клинико-анамнестический метод исследования. На каждого пациента заполнена разработанная формализованная карта исследования, которая включает в себя анамнезы жизни, заболевания, соматический и неврологический статус, данные параклинических обследований (ЭЭГ, МРТ головного мозга и др.), социальные данные, проводимую терапию.

Диагноз туберозный склероз выставляется согласно Международным диагностическим критериям, рекомендованным Международным комитетом экспертов по туберозному склерозу [14]. Электроэнцефалография проводилась на 19-канальном цифровом электроэнцефалографе, магнитно-резонансная томография головного мозга – в отделении МРТ ПЦ НЦМ.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенного исследования за период 2008–2013 гг. у 7 детей диагностирован туберозный склероз. Во всех выявленных случаях заболевания пациенты мужского пола. Обследованные дети были в возрасте от 8 месяцев до 10 лет. На момент проведения исследования возраст детей составлял: 1 ребенок – 8 месяцев, 1 пациент – 2 лет, 2 детей – 3 лет, 1 больной – 5 лет, 2 мальчика – 10 лет. По национальности: 5 детей – якуты, 1 ребенок – русский, 1 – узбек.

У 3 матерей (43%) обследованных детей наблюдался отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: беременности протекали на фоне постоянной угрозы прерывания, хронической никотиновой интоксикации, токсикоза, анемии, хронического пиелонефрита. Наследственность, со слов родителей, не была отягощена.

Дебют заболевания в возрасте до 1 года у 5 детей, в 2 года – у 1 ребенка, в 3 года – у 1 пациента. Во всех случаях заболевание начиналось с приступа судорог. В дебюте заболевания синдром Веста с приступами в виде инфантильных спазмов диагностирован у 3 детей, в остальных случаях приступы носили фокальный характер. На момент исследования у 5 (71%) детей приступы носили характер фокальных со вторичной генерализацией, с частотой до 5 в раз в сут, у 2 (29%) детей приступы имели фокальный характер с частотой до 2 раз в сут.

Первым врачом, к которому обратились пациенты, во всех случаях был невролог. В неврологическом статусе у всех детей отмечались симптомы пирамидной недостаточности: оживлены сухожильные и периостальные рефлексы с конечностей; повышенный мышечный тонус у 1 ребенка. У 1 больного отмечались распространенные гиперкинезы. У всех детей диагностирована симптоматическая эпилепсия. Задержка психоречевого развития была выявлена у 3 детей с дебютом заболевания до 1 года.

При осмотре кожных покровов в поясничной области участки измененной кожи по типу «шагреневой кожи», а также участки депигментации различных областей тела были выявлены у 3 (43%) обследованных (рис.1), лицевой ангиофиброматоз (аденома Прингла) – у 1 больного. При проведе-

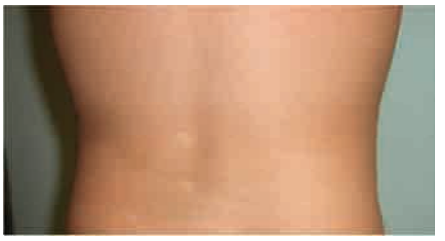


Рис.1. Кожные проявления в виде гипопигментированных пятен у ребенка 2 лет с туберозным склерозом

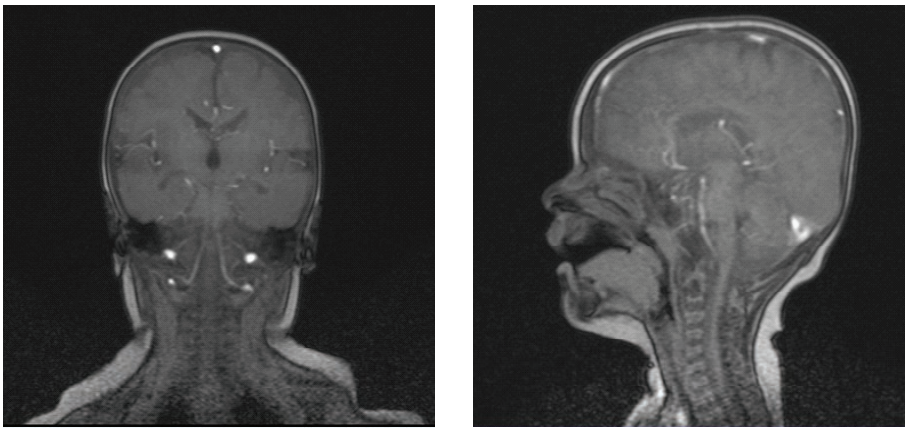


Рис.2. Туберозный склероз у ребенка 10 месяцев. Множественные очаги с гиперинтенсивным сигналом на Т1ВИ, изоинтенсивные на Т2ВИ в субкортикальном белом веществе обоих полушарий головного мозга

нии нейровизуализационных методов исследования головного мозга субэпендимальные и/или субкортикальные узлы отмечались у всех обследованных детей (рис. 2), субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома – у 1 ребенка. Осмотр глазного дна показал наличие ретинальных гамартом у 1 ребенка (14%). Проведенные другие параклинические методы исследования (УЗИ органов брюшной полости, ЭхоКГ, КТ грудной клетки) позволили диагностировать поликистоз почек у 2 детей, почечную ангиомиолипому – у 1 ребенка, множественные рабдомиомы сердца – у 2 детей, лимфангиолейомиоматоз легких – у 1 ребенка.

Проводилась симптоматическая терапия. Лечение эпилепсии проводилось антиконвульсантами в виде монотерапии вальпроатами у 5 детей, политерапии вальпроат+окскарбазепин у 1 ребенка, вальпроат+топирамат у 1 пациента.

Вывод. Несмотря на невысокую частоту встречаемости, туберозный склероз имеет тяжелое течение, высокий процент инвалидизации и плохо поддается коррекции. Своевременно поставленный диагноз позволяет определить дальнейшую тактику ведения больного, а также обеспечить медико-генетическое консультирование членам семьи, что должно способствовать снижению частоты заболевания. Для улучшения диагностики туберозного склероза всем врачам необходимо обращать внимание при осмотре детей на кожные проявления заболевания. Также существует необходимость внедрения проведения молекулярно-генетического анализа для подтверждения диагноза и пренатальной диагностики туберозного склероза в Якутии.

Литература

1. Евтушенко С.К. Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых / С.К. Евтушенко. – Донецк, 2003. – С. 20-28.

Yevtushenko S.K. Neurologic manifestations in children neyrofakomatozov / S.K. Yevtushenko // Extraordinary (rare) syndromes and diseases of the nervous system in children and adults. – Donetsk, 2003. – P. 20-28.

2. Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз у детей / М.Ю. Дорофеева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 4. – С. 33-41.

Dorofeyeva M. Yu. Tuberous sclerosis in children / Dorofeyeva M.Yu. // Russian Bulletin of perinatology and pediatrics. – 2001. – №4. – P. 33-41.

3. Дорофеева М.Ю. Возможности патогенетической терапии туберозного склероза / М.Ю. Дорофеева // Педиатрия. – 2012. – №4. – С. 50-58.

Dorofeyeva M.Yu. Possibility of pathogenetic therapy tuberous sclerosis / M.Yu. Dorofeyeva // Effective pharmacotherapy. Pediatrics. – 2012. – № 4. – P. 50 – 58.

4. Львов А.Н. Болезнь Бурневилля–Прингла / А.Н. Львов, Н.П. Теплюк, Г.С. Паничкина // Рос. журн. кожных и венер. болезней. – 2001. – No 6. – С. 12 – 16.

Lvov A.N. Bourneville-Pringle's disease / A.N. Lvov, N.P. Teplyuk, G.S. Panichkina // Rossiski zhurnal kozhnykh vener. boleznei. – 2001. – №6. – P.12-16.

5. Тишендорф Франк В. Диагноз по внешним признакам / Франк В. Тишендорф. – М.: Мед. лит-ра, 2008. – С. 190 – 191.

Tischendorf Frank W. Diagnosed by their appearance / Frank W. Tischendorf. – M. : Med. Lit., 2008. – P. 190 – 191.

6. Gary M. White, Neil H. Cox. Diseases of the skin / M. Gary White. – New York: Mosby Elsevier, 2006. – P. 402.

7. Hyman M.H. National Institutes of Health Consensus Conference: tuberous sclerosis complex / M.N. Hyman., V.H. Whittemore // Arch. Neurol. – 2000. – Vol. 57. – P. 662 – 665.

8. John R.W. Tuberous sclerosis / R. John // Europ. J. Human Genetics. – 2006. – Vol. 14, No 10. – P. 1065–1073.

9. Kane Kay Shou-Mei. Stratigos. Color atlas & synopsis of pediatric dermatology / Kay Shou-Mei Kane, Peter A. Lio, Alexander J. – New York: Medical, 2002. – P. 227 –231.

10. Osborne J.P. Epidemiology of Tuberous Sclerosis / J.P. Osborne, A. Fryer, D. Webb // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1991. – Vol. 615. – P. 125 – 128.

11. Roach E.S. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for Diagnostic Evaluation / E.S. Roach, F.J. Di Mario, R.S. Kandt, H.Northrup // Journal of Child Neurology. – 1999. – Vol. 14. – P. 401-407.

12. Wee Sue Ann. Tuberous sclerosis / Sue Ann Wee, Bill Fangman // Dermatology Online J. – 2007. – Vol. 13. – No 1. – P. 22.

УДК 575: 599.9

Р.А. Зинченко, Т.А. Васильева, Г.И. Ельчинова, Н.В. Петрова, А.Н. Петрин, Е.К. Гинтер

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ 8 РАЙОНОВ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

Представлены результаты генетико-эпидемиологического изучения моногенной наследственной патологии (МНП) среди детского населения 8 районов Республики Татарстан. Исследование проводилось по оригинальному протоколу генетико-эпидемиологических исследований, разработанному в лаборатории генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра РАМН. Нозологический спектр МНП составил 256 нозологий. Разнообразие МНП среди детского населения представлено 158 (61,72% от общего числа выявленных заболеваний) заболеваниями. Анализ показал, что встречаемость МНП среди детского населения Республики Татарстан составляет 1:103 детей. Выявлена дифференциация в значениях груза (АД, АР и Х-сц. патология) между отдельными районами и проведена попытка объяснить ее причину.

Ключевые слова: груз и разнообразие наследственной патологии, генетическая эпидемиология, детское население, Республика Татарстан.

The results of the genetic epidemiological study of monogenic hereditary disorders (MHDs) among child population of eight districts of Tatarstan Republic are presented in the report. The total population was examined by standard protocol of medical genetic research elaborated in laboratory of genetic epidemiology, Research Centre for Medical Genetics. The spectrum of MHDs comprises 256 diseases. The MHDs diversity in the child population of RT comprised 158 diseases (61.72% the total number of registration disorders). The prevalence of MHDs among children from Tatarstan region occurs to be 1:103. Significant differentiation in the values of the MHDs load (AD, AR and X-linked disorders combined) between districts was detected. An attempt to explain the revealed differences is undertaken.

Keywords: the load and variety of hereditary diseases, genetic epidemiology, child population, prevalence rate, Tatarstan Republic.

Введение. Улучшение качества медицинской помощи и диагностики, развитие молекулярной генетики привели к относительному возрастанию доли врожденной и наследственной патологии в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности детского населения. В соответствии с настоящими представлениями суммарная частота моногенных, хромосомных и генетически обусловленных заболеваний составляет примерно 95-139 на 1000 чел., из которых на моногенные наследственные заболевания приходится 5-17 на 1000 [5, 8].

Основной груз моногенной наследственной патологии (МНП) приходится на детское население. К рождению ребенка манифестирует до 25% МНП. К 3-м годам диагностируется уже до 70% МНП, к концу пубертатного периода практически для 90% МНП определены дебют и первые диагностические признаки заболевания [5,8].

По данным ВОЗ, примерная частота врожденной МНП составляет 10-15 на 1000 новорожденных, из которых у 58% отмечается ранняя смертность, 31% – хронические состояния и инвалидизация, и только 11% подлежат успешному стационарному и амбулаторному лечению. Точные данные о грузе МНП среди детского населения в популяциях мира и регионах России отсутствуют. Основная информация о генетическом грузе представлена данными по хромосомной патологии и мониторингу врожденных пороков развития во многих странах мира, в то время как отягощенность МНП остается представленной в основном по данным ВОЗ, а также в специализированных регистрах отдельных стран [7– 9].

Целью исследования явилось генетико-эпидемиологическое изучение МНП среди детского населения Республики Татарстан.

Материалы и методы. В России исследования по генетико-эпидемиологическому изучению МНП среди детского населения проводятся Федеральным государственным бюджетным учреждением «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук (ФГБУ «МГНЦ» РАМН). Исследования проводятся в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований, разработанным в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «МГНЦ» РАМН. Протокол включает три основных направления исследований: медико-генетическое изучение популяций (с возможностью выявления примерно 1/2 известной на настоящий момент МНП), оценка генетической структуры на основании небиологических методов популяционной статистики и анализ ДНК-полиморфизмов. Диагностика МНП осуществлена группой узких специалистов из г. Москвы в экспедиционных условиях (генетиком-синдромологом, педиатром, неврологом, отоларинголог, дерматолог, ортопед, офтальмологом) [2, 4, 9].

Материал для анализа собран в результате генетико-эпидемиологического исследования МНП среди населения 8 районов Республики Татарстан (Арского, Атнинского, Кукморского, Буинского, Дрожжановского, Актанышского, Муслюмовского и Мензелинского) в период 2009-2013 гг. Далее из общей выборки выбраны дети (0-18 лет), рассчитана отягощенность и оценено разнообразие. Полученные результаты сравнены с данными, полученными ранее по некоторым регионам европейской части России (Чувашской (РЧ), Удмуртской Республике (РУ), Республике Башкортостан (РБ) и Ростовской области (РО)) [1, 3, 6]. Общая численность обследованного населения Республики Татарстан (РТ) составила 268894 чел., из которых детей – 57648 (24,4%). В этническом отноше-

Медико-генетический научный центр РАМН: **ЗИНЧЕНКО Рена Абульфазовна** – д.м.н., проф., зав. лаб., проф. Российского нац. мед. университета им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, renazinchenko@mail.ru, **ВАСИЛЬЕВА Татьяна Алексеевна** – н.с., vasilyeva_debrie@mail.ru, **ЕЛЬЧИНОВА Галина Ивановна** – д.б.н., в.н.с., elchinova@med-gen.ru, **ПЕТРОВА Ника Валентиновна** – д.б.н., в.н.с., npetrova63@mail.ru, **ГИНТЕР Евгений Константинович** – д.б.н., проф., акад. РАМН, директор, ekginter@mail.ru; **ПЕТРИН Александр Николаевич** – д.м.н., проф., зав. лаб. Московского гос. медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, врач Научно-практического центра медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы, a.petrin@mail.ru.

нии рассматриваемая выборка более чем на 80% представлена татарским населением.

Результаты и обсуждение. В результате медико-генетического обследования населения 8 районов Республики Татарстан зарегистрировано 1597 пациентов из 1077 семей с МНП. Для расчета отягощенности МНП детского населения из общего числа больных выделены пациенты детского возраста (до 18 лет). Всего выявлен 561 пациент (35,13% от всех пациентов с МНП) детского возраста с различной МНП из 471 семьи (258 семей с 313 больными с АД патологией, 167 – с 191 больным с АР патологией и 46 семей с 58 больными с Х-сц. заболеваниями).

В среднем общая доля больных детей с МНП среди всех выявленных больных составила 35,19% (в РЧ – 46,85, РУ – 43,53, РБ – 37,25, РО – 41,65). В каждом регионе и по всем регионам в целом преобладает количество больных детей в группах семей с АР и Х-сц. патологией. Среднее число детей с АД патологией в 5 регионах составило 37,94%, АР – 45,24, Х-сц – 50,44%. Данная ситуация связана с тем, что часть АД заболеваний манифестирует в более старшем возрасте. Кроме того, АР и Х-сц. патология клинически протекает более тяжело, чаще летальна или со сниженной приспособленностью пациентов по большинству заболеваний.

В таблице представлены отягощенность (на 1000 детей) и суммарная распространенность МНП среди детского населения Республики Татарстан, Республики Чувашия, Республики Удмуртия, Республики Башкортостан и Ростовской области.

Отягощенность (на 1000 детей) и суммарная распространенность МНП среди детского населения Республики Татарстан (РТ), Республики Чувашия (РЧ), Республики Удмуртия (РУ), Республики Башкортостан (РБ) и Ростовской области (РО)

Район	Численность	Отягощенность (на 1000 детей)			Распространенность
		АД	АР	Х-сц.	
Арский район	11029	5,35±0,69	2,36±0,46	1,45±0,51	1:119
Кукморский район	11431	4,11±0,60	3,06±0,52	1,92±0,58	1:123
Буинский район	9655	4,76±0,70	2,18±0,47	1,66±0,59	1:129
Дрожжановский район	5572	5,56±1,00	3,95±0,84	1,44±0,72	1:98
Актанышский район	6770	5,76±0,92	2,81±0,64	2,07±0,78	1:104
Муслюмовский район	4668	7,93±1,30	5,57±1,09	4,28±1,35	1:64
Мензелинский район	5781	3,46±0,77	4,32±0,86	1,38±0,69	1:118
Среднее значение по РТ	57648	5,43±0,31	3,31±0,24	2,01±0,26	1:103
Среднее значение по РЧ	67863	2,43±0,19	2,18±0,18	0,80±0,15	1:200
Среднее значение по РУ	60197	3,22±0,23	1,81±0,15	1,50±0,22	1:173
Среднее значение по РБ	64935	3,87±0,24	2,51±0,20	0,92±0,17	1:146
Среднее значение по РО	101845	3,49±0,18	2,71±0,16	1,02±0,14	1:149

Выявлены достоверные различия в значениях отягощенности между районами для группы семей с АД (χ^2=38,26, df =7) и АР (χ^2=23,98, df=7) типами наследования. Достоверных различий в грузе Х-сц. патологии между популяциями не выявлено (χ^2=7,25, df =7). С целью определения связи популяционной структуры и факторов микроэволюции в формировании различий между районами РТ в уровне отягощенности проведен корреляционный анализ между значениями случайного инбридинга FST (в Арском – 0,00088, Атнинском – 0,00088, Кукморском – 0,00072, Буинском – 0,00058, Дрожжановском – 0,00062, Актанышском – 0,00081, Муслюмовском – 0,00075 и Мензелинском – 0,00042) и грузом АД и АР МНП у детей. Коэффициент линейной корреляции при анализе АД патологии составил r=0,91±0,17, АР r=0,52±0,35. Выявленные различия в значениях груза между районами можно в некоторой степени объяснить более низким уровнем миграционной активности населения, выраженной генетической подразделенностью и естественным отбором.

Нозологический спектр МНП, выявленной в 8 районах Республики Татарстан, составил 256 нозологий, из которых: с АД типом наследования 135 заболеваний, с АР – 97 и с Х-сц. типом наследования – 24. Разнообразие МНП среди детского населения представлено 158 (61,72% от общего числа выявленных заболеваний) заболеваниями, включая 84 (62,22%) с АД, 54 (55,67%) с АР и 20 (83,33%) с Х-сц. наследованием.

Наиболее частыми (1:15000 и чаще) для детского населения оказались 24 нозологии. Среди АД заболеваний чаще встречаются: синдром Элерса-Данлоса (распространенность 1:721), олигофрения (1:3391), ихтиоз (1:3843), ладоно-подошвенная кератодермия (1:4434), нейрофиброматоз (1:7206), идиопатический сколиоз (1:9608), врожденный птоз (1:11530), туберозный склероз (1:14412), синдром Марфана (1:14412), синдром Штурге-Вебера (1:14412), синдром курчавых волос с тугоухостью (1:14412), поликистоз почек (1:14412), врожденная катаракта (1:14412), ретинобластома (1:14412), блефарофимоз с птозом (1:14412), гипохондроплазия (1:14412).

Среди АР заболеваний наиболее частыми являются несиндромальная нейросенсорная тугоухость (1:1517), олигофрения (распространенность 1:2306), альбинизм глазо-кожный (1:5241), синдром амниотических перетяжек (1:7206), врожденный гипотиреоз (1:7206), оро-фацио-дигитальный синдром (1:8235), фенилкетонурия (1:9608), врожденная глаукома (1:14412).

Среди Х-сц. заболеваний (с распространенностью 1:15000 мальчиков и чаще) наиболее распространены олигофрения (частота 1:1802), врожденный нистагм (1:5765), гемофилия А (1:9607), болезнь Паркинсона 12 типа (1:14412), ПМД Дюшенна (1:14412), лимфопролиферативный синдром (1:14412).

Сравнение выявленного спектра МНП в РТ с другими регионами показало наличие выраженных региональных особенностей.

Заключение. Как следует из настоящего исследования, суммарная распространенность МНП среди детского населения РТ составила 1:103 детей. Если учесть, что методология настоящего исследования позволяет выявлять примерно половину известных на сегодняшний день наследственных заболеваний, то можно предположить, что реальный груз наследственной патологии среди детского населения РТ составляет примерно 1,5%. Аналогичные результаты получены и при обследовании детей в Удмуртии (1,2%), Башкирии (1,4%), Чувашии (1%) и Ростовской области (1,3%). Большинство выявленных заболеваний у детей существенно влияют на продолжительность и качество их жизни, что

необходимо учитывать при разработке профилактики детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ (12-04-00122, 14-04-00525, 14-04-10075).

Литература

1. Бессонова Л.А. Популяционная генетика наследственных болезней среди детского населения Республик Башкортостан, Чувашия и Удмуртия / Л.А. Бессонова, Г.И. Ельчинова, Р.А. Зинченко // Генетика. – 2012. – Т. 48, №5. – С. 644-654.

Bessonova L.A. Population genetics of hereditary diseases among the children's population of the Republic of Bashkortostan, Udmurtia and Chuvashia / L.A. Bessonova, G.I. Elchinova, R.A. Zinchenko // Genetica. – 2012. – V. 48, №5. – P. 644-654.

2. Генетическая структура и наследственные болезни Чувашской популяции / Под. ред. акад. РАМН Е.К. Гинтера, проф. Р.А. Зинченко. – Чебоксары: издательский дом «Пегас», 2006. –232 с.

Genetic structure and hereditary diseases in the Chuvash population / Ed. E.K. Ginter and R.A. Zinchenko. – Cheboksary: Pegas, 2006. – 232 p.

3. Наследственные болезни среди чувашей Республики Чувашия / А.Г. Кириллов, С.П. Зинченко, А.В. Абрукова и [др.] // Медицинская генетика. – 2007. – Т.6, №1. – С. 19-27.

Hereditary diseases among Chuvashs in the Chuvash Republic / A.G. Kirillov, S.P. Zinchenko, A.V. Abrukova [et al.] // Med. Genet. – 2007. – V.6, №1. – P. 19-27.

4. Наследственные болезни в популяциях человека / Под. ред.акад. РАМН Е.К. Гинтера. – М: Медицина, 2002. –303 с.

Hereditary diseases in human populations / Ed. E.K. Ginter. – M.: Meditsina, 2002. – 303p.

5. Ньюссбаум Р.Л. Медицинская генетика / Р.Л. Ньюссбаум, Р.Р. Мак-Иннес, Х.Ф. Виллард; отв. ред. Н.П.Бочков. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 445 с.

Nussbaum R.L. Genetics in medicine / R.L. Nussbaum, R.R. McInnes, F.W. Hutington / Ed. N.P. Bochkov. – M.: GEOTAR – media, 2010. – 445 p.

6. Эпидемиология наследственных болезней среди детского населения 12 районов Ростовской области. Отягощенность наследственными болезнями и генетическая структура популяции / Р.А. Зинченко, Г.И. Ельчинова, Н.В. Ветрова [и др.] // Медицинская генетика. – 2013. – Т.12, №5. – С. 21-28.

Genetic epidemiology of hereditary diseases among the children's population in the twelve districts of the Rostov region. The load of hereditary diseases and genetic structure of populations / R.A. Zinchenko, G.I Elchinova., N.V. Vetrova [et al.] // Med. Genet. – 2013. – V.12, №5. – P. 21-28.

7. Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network. Directory of Surveillance Systems. British Columbia: Health Status Registry (HSR) (http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rcsac/dss/bc-eng.php, Дата обращения: 2014).

8. Passarge E. Color Atlas of Genetics / E. Passarge. – New York: George Thieme Verlag Stuttgart. 3rd editions, 2007. – 486 p.

9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM Online Mendelian Inheritance in Man (дата обращения дата обращения 2014).

УДК 616.832.522

Т.К. Давыдова, Ф.А. Платонов, Т.Е. Попова

ОПЫТ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СПИНАЛЬНО-БУЛЬБАРНОЙ АМИОТРОФИИ КЕННЕДИ И СЕМЕЙНОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕВРОНА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

В результате клинико-эпидемиологических и генетических исследований болезней двигательного неврона (БДН) в Якутии, по данным регистра неврологического отделения РБ №2-Центра экстренной медицинской помощи, за период 1989-2013 гг. были выявлены 1 семейный случай БДН и 3 пациентов со спинально-бульбарной амиотрофией Кеннеди. Дифференциальная диагностика этих заболеваний была весьма сложной на клиническом этапе постановки диагноза, так как во всех случаях было выявлено изолированное поражение периферического мотоневрона, характерное для обоих заболеваний.

Ключевые слова: болезни двигательного неврона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди.

As a result of clinical and epidemiological and genetic studies of the motor neuron disease (MND) in Yakutia, according to the register of the neurological department of the Republican Hospital №2 for the period 1989-2013 years it was identified 1 family event MND and 3 patients with Kennedy spinal-bulbar amyotrophy. The complexity of the differential diagnosis between these diseases has been very difficult on the clinical stage of diagnosis, because in all cases isolated lesion of peripheral motonevron characteristic for both diseases was found.

Keywords: motor neuron disease (MND), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), progressive muscular atrophy (PMA), spinal-bulbar amyotrophy of Kennedy.

Введение. Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди – это основное заболевание, с которым необходимо дифференцировать болезни двигательного неврона (БДН). Учитывая вопросы биоэтики при диагностике БДН, установленный диагноз спинально-бульбарной амиотрофии для больного становится относительно благоприятным, нежели установка диагноза боковой амиотрофический склероз (БАС).

Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди, или болезнь Кеннеди (MIM 313200), – это редкое нейродегенеративное заболевание с Х-сцепленным рецессивным типом наследования, проявляющееся у мужчин в относительно позднем возрасте, обычно после 40 лет. Болезнь впервые была описана Кеннеди с соавторами в 1968 г. Клиническая картина болезни представлена симптомами поражения периферического двигательного неврона и проявляется слабостью и атрофией мышц в проксимальных и дистальных отделах конечностей с фасцикуллярными подергиваниями и бульбарными нарушениями. Помимо перечисленных симптомов, для данного заболевания характерны эндокринные нарушения, такие как гинекомастия, бесплодие, тестикулярные атрофии. Несмотря на позднее начало заболевания, болезнь характеризуется медленно прогрессирующим течением с весьма высокой продолжительностью жизни [12]. Частота заболевания составляет 1 случай на 40 000 мужчин [13]. Болезнь Кеннеди обусловлена повреждением андрогенного рецеп-

ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна – к.м.н., ст. ординатор неврологич. отд. РБ №2-ЦЭМП, davtk@rambler.ru; **ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич** – д.м.н., директор Института здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, platonovfa@rambler.ru; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – к.м.н., доцент Института постдипломного образования Красноярского гос. федерального ун-та им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

тора (AR), расположенного в локусе Xp11.2-12 [6]. Мутация заключается в экспансии тандемных CAG-повторов в 1-м экзоне гена AR. В норме число копий CAG составляет 10-36, тогда как больные амиотрофией Кеннеди имеют увеличенное число тандемных повторов – от 38 до 72. [11]. Учитывая дебют болезни Кеннеди в позднем возрасте и избирательное поражение периферического двигательного неврона, данное заболевание весьма сложно своевременно диагностировать, основываясь только на клинических симптомах, так как проведение молекулярной диагностики заболевания возможно в медицинских учреждениях, имеющих молекулярно-генетическую лабораторию.

При дифференциальном диагнозе спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди и БАС нужно учитывать в клинической картине заболеваний наличие или отсутствие симптомов поражения центрального мотоневрона, поражение периферического мотонейрона, отсутствие зависимости заболевания от пола пациента, характерной для БАС, прогредиентность течения болезни (быстрое при БАС и медленное при болезни Кеннеди), а также редко встречающуюся наследственную отягощенность при БАС. В отличие от БАС наличие в клинической картине симптомов избирательного поражения только периферического мотонейрона, мужского пола и эндокринных нарушений, таких как бесплодие, гинекомастия, тестикулярные атрофии, позволяют заподозрить спинально-бульбарную амиотрофию Кеннеди, даже при отсутствии семейного анамнеза, хотя особенные трудности можно встретить в случае, если у больного имеется «ложноотрицательный» семейный анамнез или когда у больного нет связи с родственниками в обоих случаях. В постановке диагноза болезни Кеннеди может также помочь относительно медленное прогрессирование заболевания в отличие от БАС.

К болезням двигательного неврона относятся тяжелые нейродегенеративные заболевания с неизвестной этиологией и неуточненным патогенезом, для которых характерны избирательное поражение центральных и периферических мотонейронов и прогрессирующее течение, неизменно приводящее к летальному исходу. Согласно Международной классификации болезней – X пересмотра (МКБ-X, 2003) группу БДН представляют: семейная болезнь двигательного неврона, боковой амиотрофический склероз, первичный боковой склероз (ПБС), прогрессирующий бульбарный паралич (ПБП) и прогрессирующая мышечная атрофия (ПМА). В основе этой классификации лежит представление о единстве патогенеза поражения бульбарных, спинальных центральных и периферических мотонейронов, а ПБС, ПБП и ПМА рассматриваются как изолированное поражение центрального или периферического мотонейрона. Самым распространенным из этой группы в мире является боковой амиотрофический склероз, доля которого составляет 80% от всех других заболеваний, ПМА – 9%, ПБП – 8, а ПБС – 2% [5].

В клинической практике из-за отсутствия специфического теста и множества заболеваний, которые сопровождаются синдромом БАС, диагностика БДН для врачей неврологов является весьма сложной задачей. Диагноз БАС в настоящее время является в основном клиническим, так как отсутствует специфический маркер, а данные лабораторного и инструментального обследования лишь дополняют клинические способы оценки двигательных нарушений, что нередко создает сложности при постановке диагноза, особенно на ранних этапах заболевания. В пользу БАС уже на ранних этапах патологического процесса могут свидетельствовать нарушения функции внешнего дыхания, дизартрия и дисфагия, которые не могут быть объяснены другими причинами.

5-10% всех больных БАС составляют семейные случаи [7, 9]. О моногенном наследовании заболевания среди родственников свидетельствует семейный положительный анамнез. Семейный случай БАС может передаваться как по аутосомно-доминантному, по аутосомно-рецессивному, так и по X-сцепленному типу наследования. X-сцепленный доминантный БДН был обнаружен в одной большой американской родословной [15]. Различные типы наследования БДН говорят о его генетической гетерогенности. К настоящему времени идентифицировано не менее 12 хромосомных локусов, ассоциированных с развитием аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных либо X-сцепленных форм БАС, а также некоторых БАС-подобных синдромов. Для половины из этих форм установлены гены и их белковые продукты [3]. Семейные случаи БАС в соответствии с особенностями клинической картины и течения болезни принято подразделять на две самостоятельные подгруппы: 1) «классический» БАС с поздним началом, наследуется по аутосомно-доминантному типу и связан с 9 самостоятельными хромосомными локусами; 2) «ювенильный» БАС с манифестацией симптомов в юношеском возрасте. Для ювенильного БАС характерны начало болезни чаще всего на 2-м десятилетии жизни, вариабельное соотношение выраженности поражения центрального и периферического мотонейронов, а также весьма медленное прогрессирование, в некоторых случаях даже не влияющее на естественную продолжительность жизни [14]. Ювенильный БАС может наследоваться по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типам.

Клинические проявления и морфологические изменения при спорадических и семейных формах в основном имеют сходную картину, однако в целом для семейных форм заболевания в клинической картине характерен несколько более ранний дебют симптомов [1].

Приблизительно у 20% больных с семейными формами БАС заболевание обусловлено мутациями гена, расположенного на хромосоме 21q 21 и кодирующего цитозольный фермент Cu/Zn супероксиддисмутазу (SOD1) [2]. Данный локус и соответствующая ему форма БАС получили обозначение ALS1. По мнению P.M. Andersen [1], гиподиагностика семейного БАС может искусственно занижаться из-за низкой пенетрантности гена СОД1 по причине недостаточно собранного семейного анамнеза или «ложноотрицательного» семейного анамнеза в случае утери контактов между разными ветвями одной семьи, нежелания членов семьи признавать наследственный характер заболевания, смерти представителей семьи, являвшихся носителями гена БАС, гиподиагностики БАС в более раннем возрасте, в более ранних поколениях, наличия незаконнорожденных детей в семьях.

Отмечена вариабельность форм заболевания внутри семей. Крайне редко у пациентов внутри одной семьи описывают одну и ту же форму БАС. Возможно развитие прогрессирующей мышечной атрофии, классического БАС, прогрессирующего бульбарного паралича и даже первичного бокового склероза в рамках одной семьи [10]. Согласно данным некоторых исследований, внутрисемейная вариабельность БАС даже превосходит межсемейную [8].

Следующим заболеванием из группы БДН, с которым приходится встречаться в практической деятельности врача, является прогрессирующая мышечная атрофия. Впервые семейный

случай ПМА описал в 1850 г. F.Aran, давший название этому заболеванию. В описанном случае пациент, его родная сестра и два дяди по линии матери умерли от заболевания, которое характеризовалось атрофией, парезом мышц верхних и нижних конечностей. Приблизительно в это же время A. Duchenne описал подобный синдром, который сопровождался прогрессирующей мышечной слабостью. Позднее J.M.Charcot назвал ПМА именами обоих исследователей – болезнью Дюшена-Арана [11]. В 1880 г. W.Oster описал прогрессирующую мышечную атрофию у 13 пациентов в двух поколениях одной семьи [1]. Отсутствие в клинической картине ПМА эндокринных нарушений, быстрое прогрессирование заболевания, отсутствие наследственного фактора позволяют предположить возможную ПМА. Но решающая роль принадлежит прямой ДНК-диагностике, которая в случае спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди обнаруживает увеличение тринуклеотидных CAG – повторов в гене андрогенного рецептора AR.

Материалы и методы исследования. С 2006 г. все больные с БДН вносятся в регистр неврологического отделения РБ №2-ЦЭМП с анкетированием и заполнением нейрогенетической карты с последующей молекулярно-генетической диагностикой для исключения болезни Кеннеди. Молекулярно-генетическое исследование проводится в молекулярно-генетической лаборатории Медико-генетической консультации (МГК) РБ №1-Национального центра медицины. За период 1989-2013 гг. в регистр внесено 130 больных с БДН.

Результаты и обсуждение. В результате клинико-эпидемиологического исследования, по данным регистра неврологического отделения РБ №2, выявлено 113, или 86,9% пациентов с БАС, 13 пациентов с ПМА (10%), 5 с ПБС (3,8), 2 пациента с ПБП (1,5%). Выявлен 1 семейный случай БДН и 3 случая спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди. По данным МГК РБ №1-НЦМ, под наблюдением у нейрогенетика состоят три неродственные якутские семьи, в которых выявлено 7 больных с болезнью Кеннеди [4].

При заполнении нейрогенетической карты в исследуемом нами случае семейного БДН у троих из шести детей (пробанд и две его старшие сестры) был установлен аутосомно-доминантный тип наследования от больного отца. Всем пациентам в неврологическом отделении РБ №2 клинически был установлен диагноз БДН, кроме отца, который умер в возрасте 52 лет и к моменту обращения сына в медицинское учреждение его не было в живых. Из рассказов родных, он в течение 2 лет был прикован к постели, так как не мог ходить из-за слабости в ногах, плохо глотал, страдал обильным слюнотечением, речь была невнятной, в конце жизни он утратил речь. В молодости перенес туберкулез легких. О других родственниках со стороны отца и матери сведения отсутствуют. В семье считали, что отец умер от рака легких, так как перед смертью у него была выраженная одышка: спал в полусидячем положении, не мог отхаркивать и сплевывать мокроту.

В клинической картине семейного БДН у всех больных обращает на себя внимание изолированное поражение периферического мотоневрона, которое проявлялось арефлексией, атонией и бульбарными нарушениями без чувствительных и тазовых расстройств, а также ранний дебют заболевания с медленным прогрессированием заболевания. В описываемом клиническом случае у пробанда первые симптомы заболевания появились в возрасте 32 лет, когда он заметил похудание рук, дрожание в них, подергивание мышц туловища. Бульбарные нарушения присоединились только через 10 лет. В общей сложности длительность заболевания составила 14 лет. У старшей из двух сестер дебют заболевания проявился в 40 лет, когда она стала жаловаться на слабость в ногах: испытывала затруднения при подъеме на лестницу и в автобус. Постепенно присоединилась слабость в руках, появились атрофии рук, ног, фасцикулярные подергивания и бульбарные нарушения. В течение последних 2 лет жизни она была прикована к постели, не могла самостоятельно передвигаться, переворачиваться в постели, не могла есть из-за нарушения глотания. Умерла в возрасте 48 лет. Продолжительность заболевания составила 8 лет. Младшая из сестер, 1950 г.р., постоянно проживает в одной из республик СНГ и периодически приезжает к родственникам в Якутию. Она заболела в возрасте 50 лет. Заболевание началось так же, как у старшей сестры, со слабости в ногах, стала медленно передвигаться, с трудом подниматься по лестнице, не могла удерживать в руках ложку, чашку и другие предметы. Появились атрофии рук и ног, смазанность речи. В настоящее время клиническая картина заболевания у этой пациентки проявляется вялым глубоким проксимальным тетрапарезом, дистальной тетраплегией и умеренными бульбарными нарушениями, без тазовых и чувствительных расстройств. Передвигается на коляске с сопровождающими. Длительность ее заболевания составляет на сегодняшний день 14 лет. Все члены описываемой семьи принадлежат к якутской этнической группе и являются уроженцами Хангаласского района, который относится к Центральной зоне Якутии.

На рис. 1 видно, что заболевание передается по аутосомно-доминантному типу наследования от больного отца. Из шести взрослых детей больны трое: две сестры и младший сын. Трое старших детей умерли в детском возрасте – от нескольких месяцев до 1,5 лет. Характерными для этого семейного случая являются относительно ранний дебют заболевания, отсутствие симптомов поражения центрального мотоневрона и относительно длительное течение заболевания с медленным прогрессированием, что не характерно для БАС. Эти симптомы позволяют предположить у больных членов этой семьи редко встречающееся заболевание из группы БДН – прогрессирующую мышечную атрофию (ПМА), или болезнь Дюшена-Арана.

В нашей практике в Якутии впервые клинический диагноз спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди был установлен в 2004 г. у мужчины, который наблюдался с диагнозом БАС в течение 2 лет в неврологическом отделении РБ №2-ЦЭМП (рис.2). Диагноз спинально-бульбарной амиотрофии

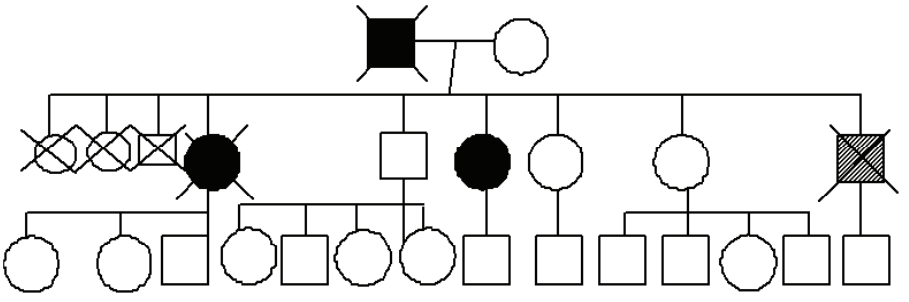


Рис.1. Родословная больного Ф. 1961 г.р. с семейным БДН

Рис.2. Больной В. 72 лет с прогрессирующей мышечной атрофией

Рис.3. Больной с бульбо-спинальной амиотрофией Кеннеди

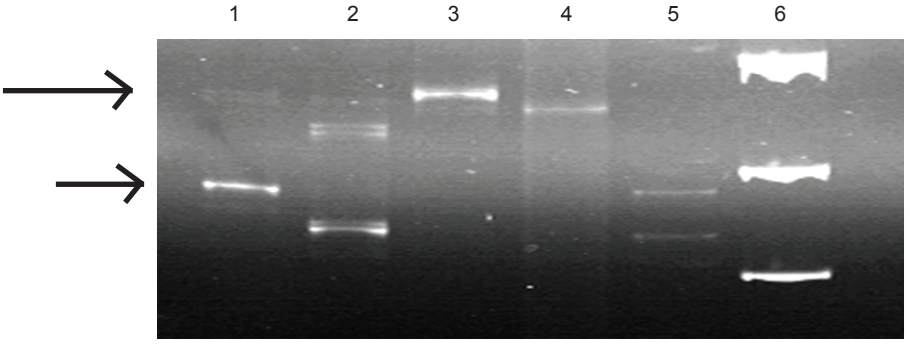


Рис.4. Электрофореграмма больного с болезнью Кеннеди. Прямая ДНК-диагностика спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди. Электрофореграмма на 8%-ном полиакриламидном геле: дорожка 6 – маркер puc 19/ MspI, дорожки 3,4 – больные спинально-бульбарной амиотрофией Кеннеди, дорожка 2 – гетерозиготная носительница мутации (родственница), дорожки 1, 5 – здоровые. Длинной стрелкой указан мутантный аллель (экспансия CAG – повторов гена андрогенного рецептора), короткой – нормальный аллель

Кеннеди был установлен после внедрения в клиническую практику молекулярно-генетической диагностики в РБ №1-НЦМ.

Всего среди больных, направленных из разных районов республики в неврологическое отделение РБ№2 – ЦЭМП с подозрением на БДН, с 2004 г. по данным регистра выявлено 3 случая спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди. Всем больным была проведена прямая ДНК-диагностика, в результате которой выявлена экспансия тринуклеотидных тандемных CAG-повторов гена AR. Дебют заболевания наблюдался в 44-56 лет, с развития общей мышечной утомляемости при обычных физических нагрузках. Спустя 5-6 лет присоединялись парез мимической мускулатуры с фасцикуляциями мышц лица и бульбарные нарушения в виде поперхивания, дизартрии, атрофии и фибрилляций языка, вялый тетрапарез с низкими рефлексами. Из эндокринных нарушений у двоих больных наблюдаются гинекомастия, бесплодие, у одного больного – раннее угасание репродуктивной функции .

На рис. 3 фото больного с Х-сцепленной бульбо-спинальной амиотрофией. Видны гипотрофии мышц плечевого пояса, признаки гинекомастии и язык с признаками атрофии.

На рис. 4 представлена прямая ДНК-диагностика спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди. Электрофореграмма на 8%-ном полиакриламидном геле: дорожка 6 – маркер puc 19/ MspI, дорожки 3,4 – больные спинально-бульбарной амиотрофией Кеннеди, дорожка 2 – гетерозиготная носительница мутации (родственница), дорожка 1, 5 – здоровые. Длинной стрелкой указан мутантный аллель (экспансия CAG – повторов гена андрогенного рецептора), короткой стрелкой – нормальный аллель.

Заключение. Таким образом, диагностика семейных форм БДН и спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди представляется важной проблемой, так как отсутствие специфического клинического маркера при БДН и наличие молекулярно-генетической лаборатории только в крупных медицинских центрах и НИИ создают затруднения в постановке клинического диагноза и проведении молекулярно-генетического исследования. Изучение молекулярно-генетических основ семейных случаев БДН является перспективным направлением для понимания механизмов развития заболевания и требует дальнейших генотипических исследований для изучения наследственной предрасположенности к развитию заболевания.

Литература

1. Андерсен П.М. Генетика бокового амиотрофического склероза / П.М. Андерсен // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – № 3. – С. 54-63.

Andersen P.M. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis / P.M. Andersen // S.S. Korsakov Zh. Neurology and Psychiatry. – 2001. – №3. – P. 54-63.

2. Боковой амиотрофический склероз: руковод. для врачей / Под ред. И.А. Завалишина. – М.: Евразия, 2007. – 447 с.

Amyotrophic lateral sclerosis: manua1 for physicians / Ed. I.A. Zavalishina. – M.: Eurasia, 2007. – 447 p.

3. Иллариошкин С.Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова. – М.: МИА, 2002. – 591 с.

Illarioshkin S.N. DNA diagnosis and genetic

counseling in neurology / S.N. Illarioshkin, I.A. Ivanova-Smolenskaja, E.D. Markova. – M. : MIA 2002 . – 591 p.

4. Коротов М.Н. Болезнь Кеннеди в Якутии / М.Н. Коротов, Н.Р. Максимова, И.А. Николаева, С.К. Степанова // Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения неврологических заболеваний на Севере: мат-лы межрегион. науч.-практ. конф. – Якутск, 2008. – С. 64-65.

Korotov M.N. Kennedy 's disease in Yakutia / M.N. Korotov, N.R. Maksimova, I.A. Nikolaeva, S.K. Stepanova // Modern aspects of epidemiology, diagnosis and treatment of neurological diseases in the North: materials of scientific-practical. conf. – Yakutsk, 2008. – P. 64-65.

5. Скворцова В.И. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении болезни двигательного нейрона / В.И. Скворцова, С.А. Лимборская, Г.Н. Левицкий // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 1. – С. 4-12.

Skvortsova V.I. Modern views on the etiology, pathogenesis and treatment of motor neuron disease / V.I. Skvortsova, S.A. Limborskaya, G.N. Levitsky // S.S. Korsakov Zh. Neurology and Psychiatry. – 2005. – №1. – P. 4-12.

6. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy / A.R. La Spada, E.M. Wilson, D.B. Lubahn [et al.] // Nature. – 1991. – N352. – P.77-79.

7. Brown R.H. Jr. Amyotrophic lateral sclerosis: recent insights from genetics and transgenic mice / R.H. Jr. Brown // Cell. – 1995. – V. 80. – P. 687-692.

8. Chio A. Phenotypic and genotypic heterogeneity of dominantly inherited amyotrophic lateral sclerosis / A. Chio, F. Brignolio, P. Meineri, D. Schiffer // Acta Neurol Scand. – 1987. – 75. – P.277-282.

9. Hereditary and acquired motor neuron diseases. In Merritt's textbook of neurology. L.P. Rowland, editor. Williams & Wilkins. Philadelphia, Pennsylvania, USA. – 1995. – P. 742–749.

10. Intrafamilial heterogeneity in heriditary motor neuron disease / J.S. Appelbaum, R.P. Roos, E.F. Salazar-Grueso [et al.] // Neurology. – 1992. – 42;10. – P.1488-1492.

11. Kennedy s disease: a clinicopathologic correlation with mutations in androgen receptor gene / A.A. Amato, T.W. Prior, R.J. Barohn [et al.] // Neurology. – 1993. – 43. – P.791-794.

12. Kennedy W.R. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: a sex-linked recessive trait / W.R. Kennedy, M. Alter, J. H. Sung // Neurology. – 1968. – N18. – P. 671-680.

13. Rethinking genotype and phenotype correlations in polyglutamin expansion disorders / S.E. Andrew, Y.P. Goldberg, L. Hayden [et al.] // Hum. Mol.Genet. – 1997. –N6. – P.2005-2010.

14. Siddique T. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis / T. Siddique, H.-X. Deng, T. Siddique, H.-X. Deng // Hum. Mol. Genet. – 1996. – Vol. 5. – P. 1465-1470.

15. X-linked Dominant locus for late-onset familial amyotrophic lateral sclerosis / T. Siddique, S.T. Hong, B.R. Brooks [et al.] // Am Soc Hum Genet Meeting. – 1998. – Oct, Abstr. – P.1785.

Р.М. Магомедова, Г.Р. Мутовин, П.Г. Ахмедова, Р.А. Зинченко, З.Р. Умаханова

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЯСНО-КОНЕЧНОСТНЫХ ФОРМ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

УДК 616.74-009.54:616.748.11-056.7(470.67)

Впервые в Республике Дагестан (РД) проведено комплексное клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование поясно-конечностных форм прогрессирующих мышечных дистрофий (ПК ПМД). Выявлены ПК ПМД: 2А тип, 2В тип и дистальный тип Миоши. Определена распространенность ПК ПМД в популяциях РД. Изучен клинический полиморфизм ПК ПМД у больных, проживающих в горных, предгорных и равнинных районах РД, и составлен алгоритм диагностики для практических врачей неврологов. Идентифицирована мутация, обусловливающая развитие семейных форм ПК ПМД.

Ключевые слова: прогрессирующие мышечные дистрофии, поясно-конечностная форма, ДНК-диагностика.

For the first time in the Republic of Dagestan (RD) a comprehensive clinical - epidemiological and molecular - genetic research of limb girdle forms of progressive muscular dystrophies (LGPMD) was conducted. LG forms of PMD: 2A type, 2B type and distal type Miyoshi were identified. The prevalence of LGPMD in RD populations was determined. LGPMD clinical polymorphism in patients living in the mountain, foothill and lowland regions of RD was studied and practical diagnostic algorithm for neurologists was made. Mutation which causes the development of LLPMD family forms was identified.

Keywords: progressive muscular dystrophy, limb girdle form, DNA diagnostics.

Введение. Поясно-конечностные прогрессирующие мышечные дистрофии (ПК ПМД) – группа клинически полиморфных и генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением мышц тазового и плечевого поясов, прогрессирующим течением, увеличением активности фермента креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови, первично-мышечным характером поражения при электронейромиографическом исследовании [3]. Частота всех ПК ПМД колеблется в различных популяциях от 5 до 70 больных на 1 млн. населения [1].

Республика Дагестан (РД) с населением 2 млн. 946 тыс. чел. характеризуется преобладанием сельского населения, живущего преимущественно в горной местности, где сохранились изоляты с высоким уровнем инбридинга.

Материалы и методы. Нами отобраны и обследованы пациенты с ПК ПМД по данным журналов неврологических стационаров, поликлиник, республиканских городских и районных МСЭК, медсанчастей, республиканской медико-генетической консультации, журналов консультативного приема кафедры неврологии Дагестанской государственной медицинской академии, а также по данным регистра наследственных нервно-мышечных заболеваний «Нейрорегистр Дагестана». Диагноз заболевания выставлялся на основе клинико-генеалогического исследования, электронейромиографического обследования, биохимического анализа уровня активности КФК в плазме крови, биопсии пораженных

МАГОМЕДОВА Раисат Магомедовна – ст. лаборант Дагестанской гос. мед. академии МЗ РФ, raisatdgma@mail.ru; **МУТОВИН Геннадий Романович** – д.м.н., проф. Российского нац. исследовательского мед. университета им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, rsmu@rsmu.ru; **АХМЕДОВА Патимат Гусейновна** – ассистент кафедры ДГМА МЗ РФ, apgg@mail.ru; **ЗИНЧЕНКО Рена Абульфазовна** – д.м.н., проф. РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, зав. лаб. Медико-генетического научного центра РАМН, renazinchenko@mail.ru; **УМАХАНОВА Зоя Рашидовна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой ДГМА МЗ РФ, zoyaumakhanova@yandex.ru.

мышц и подтверждался результатами молекулярно-генетического анализа.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования нами выявлен 51 пациент в 32 семьях с АР типом наследования, проживающий в 13 районах и 3 городах Республики Дагестан, соотношение мужчин и женщин 1:1. Распространенность ПК ПМД в различных районах Республики Дагестан колеблется от 0,4 до 38,7 на 100 тыс. населения. На основании клинико-генеалогических, лабораторно-инструментальных данных были сформированы три группы пациентов: 1 – ПК ПМД 2А, 2 – ПК ПМД 2В и 3 – ПК ПМД дистальный тип Миоши.

В нашем исследовании АР патология наиболее распространена у жителей горных районов, по сравнению с предгорными и равнинными районами. Отягощенность коррелирует с уровнем инбридинга: чем выше уровень инбридинга, тем выше отягощенность [4].

Проведенные клинико-генеалогические исследования позволили выделить 2А, 2В и дистальный тип Миоши.

2А тип ПК ПМД был выявлен у 33 пациентов в 19 семьях, что составило 64% от всех больных ПК ПМД. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1. Распространенность 1,09 на 100 тыс. чел. населения. Возраст дебюта варьирует от 5 до 24 лет. Наибольшее количество пациентов с возрастом дебюта заболевания отмечено в первом десятилетии жизни. В городах выявлено 8 пациентов. Следует отметить, что семьи этих пациентов являются переселенцами из высокогорных районов. Внутрисемейный анализ пациентов из одной семьи выявил фенотипический полиморфизм, который выражался во времени появления первых клинических симптомов болезни, динамике и выраженности двигательных расстройств. Близкородственный брак в отягощенных семьях составил 63%. Поиск мутаций в экзонах 4,5,10,11, 12,20,21, 22 гена кальпаина (наиболее частого среди западноевропейской популяции) [2], проведенный у 15% пациентов, не дал положительного результата.

2В тип в нашем исследовании составил 20% от всех АР вариантов ПК ПМД в РД и выявлен у 10 пациентов в 6 семьях, соотношение мужчин и женщин 3:2. Возраст дебюта заболевания от 15 до 21 года. Распространенность в популяции РД 0,34 на 100 тыс. чел. Характерными признаками заболевания явились слабость в проксимальных отделах ног и рук с преимущественным поражением передних групп мышц, псевдогипертрофия икроножных мышц у 5% пациентов, умеренное повышение КФК.

Доля дистального типа Миоши от всех аутосомных форм ПК ПМД составила 16%. Выявлен у 8 больных в 4 семьях, соотношение мужчин и женщин 1:2, возраст дебюта 11-21 год. В клинической картине превалировали атрофия задней группы мышц дистальных отделов ног и мышц предплечья, ретракция ахилловых сухожилий. У 11 пациентов с клиническим вариантом 2В и дистальный тип Миоши при проведении молекулярно-генетического исследования выявлена мутация в гене DYSF с заменой p.Val67Asp., картированного в локусе хромосомы 2p13.

В ходе нашего эпидемиологического исследования в дагестанской популяции выявлен горный изолят численностью населения 2909 чел., где накоплен генетический груз ПК ПМД 2В и дистальный тип Миоши, и выявлено 15 больных в 8 семьях. Распространенность в этом изоляте составила 5,1на 1 тыс. чел.

Заключение. Впервые в РД проведено клинико-генеалогическое и молекулярно-генетическое исследование пациентов с ПК ПМД. Полученные данные позволят осуществить активную диспансеризацию отягощенных семей и планировать объем медико-генетической консультации в РД. Проведенные молекулярно-генетические исследования в группе пациентов с дисферлинопатиями позволят разработать скрининговые исследования жителям горных изолятов, выявляя наследственную патологию на ранних доклинических стадиях и носительство, проводить пренатальную диагностику.

Литература

1. Иллариошкин С.Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова. – М., 2002. - 591 с.

Illarioshkin S.N. DNA diagnosis and genetic counseling in neurology / S.N. Illarioshkin, I.A. Ivanova-Smolenskaya, E.D. Markova. - M., 2002. - 591 p.

2. Клинико-генетические характеристики поясно - конечностной мышечной дистрофии 2А типа / Е.Л. Дадали, О.А. Щагина, О.П. Рыжкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – №4. – С.79-83.

Clinical and genetic characteristics of the lap - limb muscular dystrophy type 2A / E.L. Dadali, O.A. Shchagina, O.P. Ryzhkov [et al.] // Journal of Neurology and Psychiatry. S.S.Korsakov. - 2010. - №4. - P.79 -83.

3. Алгоритм клинико-молекулярно-генетической диагностики наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий / О.П. Рыжкова, Е.Л. Дадали, О.А. Щагина [и др.] // Медицинская генетика. – М., 2011. – № 2. – С.17-22.

Clinical, molecular and genetic diagnostic algorithms of hereditary progressive muscular dystrophy / O.P. Ryzhkova, E.L. Dadali, O.A. Schagina // Medical genetics. – 2011. – № 2. – P. 17-23.

4. Умаханова З.Р. Комплексное генетическое и клиническое исследование наследственных нервно-мышечных заболеваний в популяциях Дагестана / З.Р. Умаханова: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 190 с.

Umahanova Z.R. Complex genetic and clinical study of hereditary neuromuscular diseases in populations of Dagestan: Dis... Dr of medical sciences. - M., 2000. - 190 p.

А.В. Минин, К.И. Пшеничная, А.Б. Пальчик

УДК 616.8-005

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНЫМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ ИНСУЛЬТАМИ

В условиях нейрохирургического отделения детской городской больницы (г. Санкт-Петербург) обследованы дети (мальчики и девочки) в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, перенесшие артериальный ишемический инсульт (АИИ). У 3 детей и 17 родителей диагностированы различные нарушения гемостаза: медленное угасание синяков, носовые кровотечения, кровоизлияние в склеры, кровоточивость десен и др. Исследование генов-маркеров тромбофилии у обследованных детей показало, что редко встречаемые в популяции (1-4%) генотипы G/g и G/A протромбина G20210A выявлены у 50% обследованных больных.

Ключевые слова: дети, артериальный ишемический инсульт, тромбофилия, генетические маркеры.

Children (male and female) from 6 months to 17 years old with acute arterial ischaemic stroke (AAIS) were observed at Neurosurgical Department of Child Hospital. Three children and seventeen parents had disorders of blood clotting background: inadequate development and slow disappearance of bruises, prolonged nasal, sclerotic, gum and teeth haemorrhagies and others. The comparison of thrombophilia genes' mutation frequency demonstrated that children with AAIS had significantly more often gene Prt (G20210A)(12.5:1), than patients in European population.

Keywords: children, arterial ischemic stroke, thrombophilia, gene markers.

Введение. В современных работах, посвященных инсультам у детей, в особенности артериальным ишемическим инсультам (АИИ), подчеркивают множественность факторов риска, напрямую или опосредованно влияющих на возникновение цереброваскулярных нарушений [8,2,13]. Помимо врожденных пороков развития сосудов, а также заболеваний, проявляющихся специфическими изменениями сосудистой стенки, включающих различного рода соединительно-тканные дисплазии, нарушения гемостаза описывают как одну из наиболее частых причин тромботического поражения цервикоцефальных сосудов у детей [16,21]. В остром и восстановительном периодах инсульта у детей неоспоримой является необходимость выявления болезней крови и патологических состояний, приводящих к повторному тромбозу мозговых сосудов в 7-20% случаев [5,11,15]. До 30% АИИ у детей считаются идиопатическими (криптогенными) [10,19], что побуждает к продолжению исследований по выявлению этиологических факторов, лежащих в основе этого заболевания.

Цель исследования – выявление генетических факторов, оказывающих влияние на процессы тромбообразования у детей с АИИ.

Материалы и методы исследования. В условиях нейрохирургического отделения ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова в г. Санкт-Петербурге было обследовано 33 ребенка с АИИ (20 мальчиков и 13 девочек) в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Большей части детей было менее 3 лет (21 из 33 – 63%), лишь один ребенок находился в возрастной группе от 7 до 12 лет (табл.1). Среди обследованных детей преобладали мальчики (20 из 33).

Диагноз был установлен на основании картины остро развившейся очаговой неврологической симптоматики, сохранявшейся в течение более 24 ч, а также наличия изменений, соответствующих АИИ [4,18] по данным нейровизуализации (КТ, МРТ).

Все обследованные дети прошли рутинный соматоневрологический осмотр в динамике, были изучены анамнез жизни и болезни с детализацией оценки факторов риска беременности, родов и неонатального периода. При сборе анамнеза выявлялись признаки нарушения гемостаза у ребенка и его ближайших родственников.

Для выявления признаков нарушений в системе гемостаза как тромботического, так и геморрагического характера у детей с АИИ и их родителей при сборе анамнеза использовали анкетирование. Определяли наличие в анамнезе спонтанных кровоизлияний различной локализации, возникающих при определённых обстоятельствах (например, кровоизлияния в склеры при рвоте, кровоточивость десен при чистке зубов), длительных кровотечений после оперативного лечения (в том числе после удаления зубов). Также отмечали появление нетравматических подкожных гематом, возникновение подкожных гематом вследствие минимального травмирующего воздействия, несоответствие их размеров характеру и силе травмы. Уделяли внимание длительности регресса подкожных гематом. Выявляли все эпизоды тромбозов у родственников в возрасте до 50 лет. У матери ребенка уточняли наличие длительных, обильных месячных, кровотечений после абортов, а также в послеродовом периоде. Помимо этого принимали во внимание длительное заживление ран у детей с АИИ и их родителей.

Характер и объем инсульта оценивали по методам визуализации. Компьютерная томография была проведена у 30 детей на аппарате Siemens Somatom Emotion. Магнитно-резонансная томография головного мозга выполнена у 5 детей на аппарате Toshiba excelart vantage 1,5T, у 12 детей на аппарате Hitachi «Aperto» 0,4T в режиме T1, T2, DWI. 7 детям проведена фазовоконтрастная МР-ангиография, 4 – МР-ангиография в режиме 3D TOF.

18 детей прошли молекулярно-генетическое исследование 10 генов-маркеров тромбофилии.

Обработку материалов проводили пакетом прикладных программ Statistica 10.0 for Windows с использо-

Таблица 1

Распределение обследованных детей по возрасту и полу, чел.

Пол	От 6 месяцев до 1 года	От 1 года до 3 лет	От 3 до 7 лет	От 7 до 12 лет	От 12 до 18 лет
Мужской	5	8	4	1	2
Женский	4	4	3	0	2

Санкт-Петербургский гос. педиатрический университет: **МИНИН Алексей Владимирович** – ассистент кафедры психоневрологии, aleksey_minin@mail.ru, **ПШЕНИЧНАЯ Ксения Ивановна** – д.м.н., проф., kpshenichnaya@yandex.ru, **ПАЛЬЧИК Александр Бейнусович** – д.м.н, проф., xander57@mail.ru.

Таблица 2

Клинические признаки нарушения гемостаза у детей с АИИ

Клинический признак	Число детей
Легкое появление синяков, неадекватность полученной травме	3
Длительное угасание синяков	3
Кровоизлияния в склеры	2
Носовые кровотечения	1
Длительные кровотечения после удаления зубов	1
Длительные кровотечения после травм, операций	1

ванием непараметрических методов статистики (критерия χ^2 и корреляционного анализа по Spearman).

Результаты и обсуждение. У 2 детей из 33 отмечались повторные АИИ, через 6 месяцев и 1 год 2 месяца после перенесенного АИИ. У всех остальных детей до развития ишемического инсульта тромботических нарушений не отмечалось.

В клинической картине у детей с АИИ преимущественно отмечались двигательные нарушения в виде гемипареза (31 ребенок из 33), в 2 случаях атаксия, зрительные расстройства были ведущими симптомами заболевания. Легкая черепно-мозговая травма предшествовала развитию симптомов инсульта у 23 детей в течение различного периода времени, от нескольких минут до 1 сут. По данным нейровизуализации в основном определяли лакунарные инфаркты в базальных ганглиях, таламусе и внутренней капсуле (28 случаев из 33), в остальных 5 случаях – в коре и подлежащем белом веществе лобной, теменной и затылочной долей, мозжечке и стволе головного мозга. У 10 детей в ходе динамического обследования выявлено вторичное геморрагическое пропитывание ишемического очага.

Данные анамнеза, указывающие на проявления нарушений гемостаза в виде геморрагий у детей с АИИ, были выявлены в 3 случаях (табл.2).

У родителей детей с АИИ инсультов не было, но их близкие родственники в 6 случаях по материнской линии и в 8 – по отцовской переносили инсульты различного типа. В ходе сбора анамнеза установлено, что у 17 родителей отмечены нарушения гемостаза геморрагического характера (табл.3).

Молекулярно-генетическое исследование 10 генов-маркеров тромбофилии проведено у 18 из 33 детей (табл.4).

При оценке данных полиморфизма генов тромбофилии у детей учитывали частоту встречаемости мутантного аллеля в европейской популяции. Если произвести измерение коэффициента, который отражает во сколько раз в группе исследования частота мутации гена (p%) превышает среднее значение в общей популяции (P%), можно предположить степень значимости данного полиморфизма в течение заболевания у представителей группы исследования. Согласно данному соотношению (p/P) результаты молекулярного-генетического исследования представлены в порядке убывания в табл.5.

Редко встречающаяся в европейской популяции мутация гена V фактора свертывания крови (Лейдена), во многих публикациях занимающая одно из первых мест среди факторов риска развития АИИ [6,18], у обследованных детей не выявлялась. Несмотря на еще более редкую встречаемость в популяции (1-4%), генотипы G/g и G/A протромбина G20210A определяли у 50% обследованных пациентов. У всех детей был диагностирован полиморфизм

Таблица 3

Клинические проявления нарушения гемостаза у родственников детей с АИИ по отцовской и материнской линии

Признак	Мать	Отец
Легкое появление синяков	15	1
Длительное угасание синяков	4	1
Кровоточивость десен	8	2
Кровоизлияния в склеры	6	0

Таблица 4

Исследование крови на полиморфизм генов-маркеров тромбофилии (n=18)

Ген	Генотип	Количество обследованных детей (% от общего числа обследованных)	Частота встречаемости мутантного гена в европейской популяции, %
Ген тканевого активатора плазминогена	Ins/Del	18 (100)	54
Ген протромбина Prt (G20210A), генотип G/A	G/G (N)	9 (50)	1-4
	G/g	6 (33,3)	
	G/A	3 (16,7)	
Ген фактора V (Лейдена)	Arg/Arg (N)	18 (100)	2-7
Ген фибриногена FGB (G-455A)	G/G (N)	7 (38,9)	20
	G/A	9 (50)	
	A/A	2 (11,1)	
Ген интегрин альфа-2 GPIa	C/C (N)	6 (33,3)	35-44
	C/T	12 (66,7)	
Ген ингибитора активатора плазминогена (PAI-1)	5G/5G (N)	8 (44,4)	26-50
	4G/5G	5 (27,8)	
	4G/4G	5 (27,8)	
Ген тромбоцитарного рецептора GP IIIa (HPA-1a/1b)	1a/1a (N)	11 (61,1)	8-15
	1a/1b	7 (38,9)	
Ген тромбоцитарного рецептора GP Ib (HPA-A1/A2)	A1/A1 (N)	10 (55,6)	13-16
	A1/A2	8 (44,4)	
Ген MTHFR A1298C	A/A (N)	9 (50)	10
	A/C	6 (33,3)	
	C/C	3 (16,7)	
Ген MTHFR C677 T	C/C (N)	8 (44,4)	32-40
	C/T	8 (44,4)	
	T/T	2 (11,1)	

Таблица 5

Предполагаемая значимость полиморфизмов генов тромбофилии у детей с АИИ в зависимости от отношения p/P

Ген	p/P
Ген протромбина Prt (G20210A), генотип G/A	12,5
Ген MTHFR A1298C	5
Ген фибриногена FGB (G-455A)	3,05
Ген тромбоцитарного рецептора GP Ib (HPA-A1/A2)	2,78
Ген тромбоцитарного рецептора GP IIIa (HPA-1a/1b)	2,59
Ген тканевого активатора плазминогена	1,85
Ген интегрин альфа-2 GPIa	1,51
Ген MTHFR C677 T	1,39
Ген ингибитора активатора плазминогена (PAI-1)	1,11
Ген фактора V (Лейдена)	0

гена тканевого активатора плазминогена Ins\Del. Более 60% детей являлись обладателями генотипов G/A и A/A гена фибриногена G-455A. Приблизительно половина обследованных детей имели полиморфизм генов MTHFR A1298C и MTHFR C677T, при этом в общей сложности 5 детей были гомозиготные по мутантному аллелю. Уровень гомоцистеина у этих детей был в пределах нормы. Широко распространенная в европейской популяции мутация гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) имела наибольшее количество гомозиготных генотипов. Гетерозиготные варианты генов тромбоцитарных рецепторов с патологическими аллелями 1b и A2 также превышали общие статистические данные для европейской популяции.

Результаты и обсуждение. Изменения гемостаза, играющие значительную роль в патогенезе ишемических инсультов у детей, имеют множество вариантов клинических проявлений, оценка которых возможна только после тщательного изучения анамнеза, динамики показателей гемостаза, выявления симптомокомплексов заболеваний, влияющих на тромбообразование.

Во многих случаях описываемые в современной литературе факторы развития АИИ у детей связаны с нарушением свертывающей системы и часто носят наследственный характер [7,14], что делает необходимым выявление признаков тромбофилии как у детей, так и у родителей, сибсов. В многочисленных исследованиях показано, что наличие геморрагических симптомов не только не исключает наличие тромбофилии, но в ряде случаев является характерным в анамнезе пациентов с тромботическими проявлениями [1,3,20]. Подобные данные показывают необходимость выявления в анамнезе у детей с АИИ и их родителей наряду с эпизодами тромбозов проявления нарушения гемостаза по геморрагическому типу.

Полученные результаты сбора анамнеза демонстрируют, что лишь у небольшой части обследованных детей имелись признаки нарушения свертывающей системы в виде геморрагий по сравнению со значительно большей частотой таковых у их родителей. Данное различие, скорее всего, связано с тем, что большая продолжительность жизни родителей позволила им пережить и больше воздействий экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на взаимоотношения между разными компонентами системы гемостаза. При этом непосредственно у родителей отмечались геморрагические проявления, а у прочих родственников, более старшего возраста, инсульты до 50 лет – в 8 случаях из 33. Это позволяет предполагать наличие сложных, комплексных, многокомпонентных нарушений в системе гемостаза, обусловливающих в различных ситуациях преимущественно геморрагические или тромботические гемостазиопатии.

Полиморфизм генов-маркеров тромбофилии был отмечен у всех обследованных детей с АИИ, с большой частотой выявлялись полиморфизмы генов, имеющих невысокую распространенность в европейской популяции: мутации гена протромбина G20210A, MTHFR A1298C, фибриногена G-455A. Известно, что именно эти мутации имеют наибольшее патогенетическое значение в развитии тромбофилии [9,12].

Заключение. С учетом полученных результатов можно сделать выводы о необходимости сбора анамнеза не только на наличие тромбозов у детей с АИИ и их родителей, но и проявления геморрагических нарушений, имеющих большую частоту клинических проявлений у этих детей. Дети с подтвержденным диагнозом АИИ требуют дальнейшего молекулярно-генетического исследования генов-маркеров тромбофилии, так как у всех обследованнных детей присутствовали гетеро- и гомозиготные варианты мутантных генов. Это указывает на большое значение наследственных факторов в развитии АИИ у детей, открывает возможности не только этиотропной терапии, но и профилактики тромботических осложнений.

Литература

1. Алексеев Н.А. Геморрагические диатезы и тромбофилии / Н.А. Алексеев. – СПб.: Гиппократ, 2005. – С. 516–556.

Alekseev N.A. Haemorrhagic diathesis and thrombophilia / N.A. Alekseev. – SPb.: Gyppokrat, 2005. – P. 516–556.

2. Зыков В.П. Диагностика и лечение артериального ишемического инсульта у детей в остром периоде / В.П. Зыков, И.Б. Комарова, Л.В. Ушакова // Вопросы современной педиатрии. -2011. – №4. – С. 70-77.

Zykov V.P. Diagnostics and treatment of an arterial ischemic stroke in children in acute period / V.P. Zykov, I.B. Komarova, L.B.Ushakova // Questions of modern pediatrics. -2011. – №4.– P. 70-77.

3. Пшеничная К.И. Геморрагический синдром у детей и подростков с маркерами наследственной тромбофилии / К.И. Пшеничная, Т.А. Мельникова, Е.В. Люгаев // Педиатрия. – 2009.– №4. – С. 64-68.

Pshenichnaya K.I. Hemorrhagic syndrome in children and teenagers with markers of a hereditary trombofiliya / K.I. Pshenichnaya, T.A. Melnikova, E.V. Lugaev // Pediatry. -2009. – №4.– P. 64-68.

4. Arterial ischemic stroke in children / J.J. Gemmete, I. Davagnanam, A.K. Toma [et al.] // Neuroimaging Clin N Am. – 2013. – Vol. 23, №4. – P. 781-98.

5. Clinical and radiological recurrence after chldhood arterial ischemic stroke / V. Ganesan, M. Prengler, A. Wade [et al.] // Circulation. 2006.– Vol. 114, №20. – P. 2170-2177.

6. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies / G.L. Kenet, L.K. Lьtkhoff, M. Albisetti [et al.] // Circulation. -2010.– Vol. 121, №16. – P. 1838-47.

7. Inherited and acquired risk factors for arterial ischemic stroke in childhood / G. Lippi, M. Franchini, M. Montagnana [et al.] // J Thromb Thrombolysis. –2009. –Vol. 27, №2. –P. 239-248.

8. Jordan L. C. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric stroke / L. C. Jordan, A. E. Hillis // Nat Rev Neurol. – 2011. – Vol. 7, №4.– P. 199–208.

9. Khan S. Hereditary thrombophilia / S. Khan, J.D. Dickerman // Thromb J.– 2006.– №4 .– P.15.

10. Lack of progressive arteriopathy and stroke recurrence among children with cryptogenic stroke / S. Darteyre, S. Chabrier, E. Presles [et al.] // Neurology. – 2012.– Vol. 79, №24.– P. 2342-2348.

11. Lyle C.A. Childhood arterial ischemic stroke: a review of etiologies, antithrombotic treatments, prognostic factors, and priorities for future research / C.A. Lyle, T.J. Bernard, N.A. Goldenberg // Semin Thromb Hemost.– 2011.– Vol. 37, №7.– P. 786-793.

12. Management of Stroke in Infants and Children: A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young / E. S. Roach, M. R. Golomb, R. Adams [et al.] // Stroke.– 2008. – Vol. 39. – P. 2644-2691.

13. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study / C. Amlie-Lefond, T.J. Bernard, G. Sйbire [et al.] // Circulation.– 2009. – Vol. 119. – P. 1417–1423.

14. Prothrombotic genetic risk factors in stroke: a possible different role in pediatric and adult patients / V. Djordjevic, M. Stankovic, V. Brankovic-Sreckovic [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost.– 2012. – Vol. 18, №6. – P. 658-661.

15. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging / H.J. Fullerton, Y.W. Wu, S. Sidney [et al.] // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119, №3.– P. 495-501.

16. The roles of anatomic factors, thrombophilia, and antithrombotic therapies in childhood-onset arterial ischemic stroke / J. B. Timothy, J. Marilyn [et al.] // Thromb Res.– 2011.– Vol. 127, №1.– P. 6–12.

17. The role of imaging in acute ischemic stroke / E. Tong, Q. Hou, J.B. Fiebach [et al.] // Neurosurg Focus. – 2014. – Vol. 36, №1. – P. 3.

18. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review / S. Haywood, R. Liesner., S. Pindora [et al.] // Arch Dis Child. – 2005. – Vol. 90, №4. – P. 402-405.

19. Thrombophilic screening in young patients (<40 years) with idiopathic ischemic stroke: a controlled study / F. Dragoni, F. Chiarotti, G. Rosa-no [et al.] // Thromb Res.-Vol. 127, № 2. – P. 85-90.

20. Yang J.Y. Pediatric thrombophilia / J.Y. Yang, A.K. Chan // Pediatr Clin North Am.– 2013. – Vol. 60, №6. – P. 1443-1462.

21. Zadro R. Inherited prothrombotic risk factors in children with first ischemic stroke / R. Zadro, D.C. Herak // Biochem Med (Zagreb). – 2012. – Vol. 3.– P. 298–310.

ЭТНОГЕНОМИКА И ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА КОРЕННЫХ НАРОДОВ СЕВЕРА

УДК 575.174.599.9:943.87

С.А. Федорова, Н.А. Барашков, В.В. Ушницкий, С.К. Кононова, Р.И. Бравина, А.Н. Алексеев, М.И. Томский, Э.К. Хуснутдинова

ЭТНОТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ ГРУППЫ ЯКУТОВ: ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

В работе представлены характеристики генофонда трех этнотерриториальных групп якутов (центральной, вилюйской и северной) по линиям митохондриальной ДНК и Y-хромосомы.
Ключевые слова: митохондриальная ДНК, Y-хромосома, этнотерриториальные группы, якуты.

This paper presents the characteristics of the gene pool of the three Yakuts ethno-territorial groups (central, vilui and northern) through the lines of mitochondrial DNA and Y-chromosome.
Keywords: mitochondrial DNA, Y-chromosome, ethno-territorial groups, Yakuts.

Введение. За последнее десятилетие опубликовано значительное число работ, посвященных вопросам генетической истории якутов [1, 8, 10, 12–15, 17–19]. Пристальное внимание генетиков к истории якутского этноса было вызвано прежде всего уникальными особенностями мужского генофонда популяции, впервые отмеченными в работе английской исследовательницы Татьяны Зерджал [16]. Большая часть мужчин-саха (более 80%) являются потомками одного мужчины-основателя с N1c-линией Y-хромосомы, что является необычным явлением для достаточно многочисленного этноса [8, 10, 12, 14, 16, 17]. Крайне низкая степень разнообразия мужских линий якутов компенсируется гетерогенностью женского генофонда, хотя эффект основателя наблюдается и в этом случае – пятая часть женщин-саха происходит от одной родоначальницы с типом митохондриальных линий D5a2a2 [1, 14, 17–19]. Дивергенция специфичного для якутов N1c-субкластера, по нашим оценкам, началась ~1600 лет назад с последующей экспансией ~900 лет назад [14]. Первая дата соответствует времени расхождения якутского языка с древними тюркскими языками [5], вторая совпадает с предполагаемым временем миграции последней, наиболее обширной волны тюркоязычных предков якутов в бассейн средней Лены [4, 6]. Генофонд народа саха представлен главным образом линиями азиатского происхождения (>90%). Европеоидный компонент составляет менее 10%: часть этих линий была привнесена русскоязычным населением, начиная с XVII в., другие проникли в Якутию с Ближнего Востока через степную зону Евразии, Алтай и Южную Сибирь с предками якутов и эвенков [12, 14]. По своим генетическим характеристикам (анализу мтДНК и аутосомных локусов) якуты наиболее близки к эвенкам Якутии [12,14,17], и далее, по степени генетической близости, к народам, проживающим на более южных территориях – бурятам, алтайцам, хакасам, тувинцам, монголам [14]. В настоящее время можно смело утверждать, что якуты как единый народ являются одним из самых изученных в генетическом плане этносов в мире, но особенности субэтнической структуры до сих пор не охарактеризованы в достаточной степени.

Цель работы: охарактеризовать генетические особенности отдельных этнотерриториальных групп якутов (центральной, вилюйской и северной).

Материал и методы исследования. Материал исследования был собран в экспедициях ФГБУ «ЯНЦ КМП» СО РАМН в 2002–2004 гг. В популяционные выборки включались здоровые неродственные индивиды, этническая принадлежность которых учитывалась преимущественно до третьего поколения: центральные якуты Амгинского, Мегино-Кангаласского, Намского, Таттинского, Усть-Алданского, Хангаласского, Чурапчинского улусов, вилюйские якуты Верхневилюйского, Вилюйского, Нюрбинского, Сунтарского улусов, северные якуты Верхнеколымского, Верхоянского, Жиганского, Момского, Среднеколымского улусов. Гаплотипы мтДНК определяли путем секвенирования гипервариабельного сегмента I (ГВСI) (16024–16390) и анализа 95 диагностических участков кодирующей области мтДНК (n=423). Гаплотипы Y-хромосомы идентифицировали путем анализа 28 диаллельных и 6 микросателлитных локусов нерекомбинирующей области (n= 215). Использовали номенклатуру гаплогрупп мтДНК согласно http://www.phylotree.org/, и классификацию гаплогрупп Y хромосомы согласно http://www.isogg.org/tree/. Расчет показателей генетического разнообразия (H) и генетической подразделенности (Fst) проводили в пакете программ ARLEQUIN, version 3.01. Для анализа генетических взаимоотношений между популяциями с применением метода главных компонент использовали программу POPSTR, любезно предоставленную H.Harpending (Эстонский Биоцентр).

Результаты и обсуждение. В табл.1 представлена частота гаплогрупп митохондриальной ДНК и Y-хромосомы в трех этнотерриториальных группах – центральной, вилюйской и северной. Статистически достоверные различия выявляются между северными и вилюйскими якутами – по гаплогруппе

ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., зав. лаб. Института естественных наук Северо-Восточного федерального ун-та им. М.К. Аммосова, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, sardaanafedorova@mail.ru; **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, с.н.с. Института естественных наук СВФУ, barashkov2004@mail.ru; **УШНИЦКИЙ Василий Васильевич** – к.и.н., н.с. Института гуманитарных исследований и проблем малочисленных народов Севера СО РАН, voma@mail.ru; **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., с.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, konsard@rambler.ru; **БРАВИНА Розалия Иннокентьевна** – д.и.н., проф., зав. сектором археологии ИГИ и МНС СО РАН, bravinari@bk.ru; **АЛЕКСЕЕВ Анатолий Николаевич** – д.и.н., проф., директор ИГИ и МНС СО РАН; **ТОМСКИЙ Михаил Иннокентьевич** – д.м.н., проф., директор ЯНЦ КМП СО РАМН; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., зав. отделом геномики Института биохимии и генетики УНЦ РАН, зав., каф. ВГБОУ ВПО «Башкирский ГУ», elzakh@rambler.ru.

Таблица 1

Частота гаплогрупп митохондриальной ДНК и Y-хромосомы у якутов центральной (ЦЯ), вилюйской (ВЯ) и северной (СЯ) этнотерриториальных групп. ДИ – 95% доверительный интервал

Митохондриальная ДНК				
Гаплогруппа	ЦЯ (n=164), 95% ДИ	ВЯ (n=111) 95% ДИ	СЯ (n=148) 95% ДИ	Суммарно (n=423)
A	2,4 (1,0-6,1)	3,6 (1,5-8,9)	0 (0-2,4)	1,9
B	0,6 (0,1-3,3)	0 (0-3,2)	2,7 (1,1-6,7)	1,2
C4	33,5 (26,8-41,1)	32,4(24,4-41,6)	32,4 (25,4-40,4)	32,8
C5	11,6 (7,6-17,4)	3,6 (1,5-8,9)	8,1 (4,7-13,6)	8,3
C7	0,6 (0,1-3,3)	0 (0-3,2)	0 (0-2,4)	0,2
D4	15,9 (11,1-22,2)	11,7 (7,0-19,0)	17,6 (12,3-24,5)	15,4
D5a2a2	17,1 (12,1-23,6)	18 (12,0-26,2)	6,1 (3,3-11,2)	13,5
D5b1	0 (0-2,2)	0 (0-3,2)	2,0 (0,7-5,8)	0,7
F	3,7 (1,7-7,7)	5,4 (2,5-11,3)	4,7 (2,3-9,4)	4,5
G1b	0 (0-2,2)	0,9 (0,2-4,9)	1,4 (0,4-4,8)	0,7
G2a	4,9 (2,5-9,3)	2,7 (1,0-7,6)	5,4 (2,8-10,3)	4,5
M7	0 (0-2,2)	0,9 (0,2-4,9)	1,4 (0,4-4,8)	0,7
M13	1,8 (0,7-5,2)	1,8 (0,6-6,3)	6,8 (3,7-12,0)	3,5
Y	1,2 (0,4-4,3)	2,7 (1,0-7,6)	0 (0-2,4)	1,2
Z	0 (0-2,2)	0 (0-3,2)	2,7 (1,1-6,7)	0,9
R1b	0 (0-2,2)	0 (0-3,2)	1,4 (0,4-4,8)	0,5
H	3,7 (1,7-7,7)	6,3 (3,1-12,5)	1,4 (0,4-4,8)	3,6
HV1	0 (0-2,2)	1,8 (0,6-6,3)	2,0 (0,7-5,8)	1,2
T	0,6 (0,1-3,3)	3,6 (1,5-8,9)	0 (0-2,4)	1,2
J	0,6 (0,1-3,3)	2,7 (1,0-7,6)	1,4 (0,4-4,8)	1,4
U	0,6 (0,1-3,3)	0,9 (0,2-4,9)	0,7 (0,2-3,7)	0,7
W	1,2 (0,4-4,3)	0,9 (0,2-4,9)	2,0 (0,7-5,8)	1,4
Y-хромосома				
Гаплогруппа	ЦЯ (n=92)	ВЯ (n=58)	СЯ (n=66)	Суммарно (n=216)
N1b	2,2 (0,7-7,6)	0 (0-6,1)	10,6 (5,3-20,3)	4,2
N1c	85,9 (77,3-91,5)	93,1 (83,5-97,2)	71,2 (59,3-80,7)	83,3
C3*	0 (0-3,9)	0 (0-6,1)	3,0 (0,9-10,4)	0,9
C3c	0 (0-3,9)	3,4 (1,1-11,7)	6,1 (2,5-14,6)	2,8
C3d	1,1 (0,3-5,8)	0 (0-6,1)	4,5 (1,7-12,5)	1,8
I1	2,2 (0,7-7,6)	1,7 (0,4-9,1)	0 (0-5,4)	1,4
R1a1*	4,3 (1,8-10,6)	1,7 (0,4-9,1)	4,5 (1,7-12,5)	3,7
R1a1a7	2,2 (0,7-7,6)	0 (0-6,1)	0 (0-5,4)	0,9
R1b1b2	2,2 (0,7-7,6)	0 (0-6,1)	0 (0-5,4)	0,9

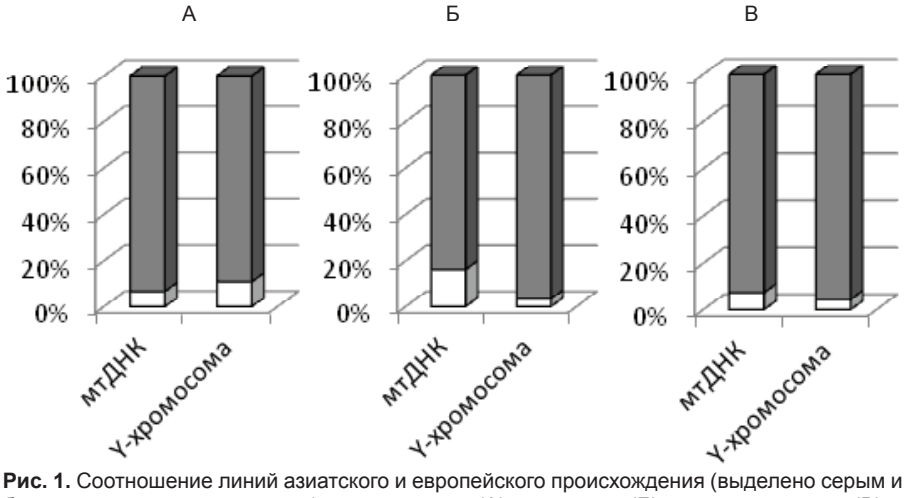


Рис. 1. Соотношение линий азиатского и европейского происхождения (выделено серым и белым цветом, соответственно) у центральных (А), вилюйских (Б) и северных якутов (В)

N1c Y-хромосомы, между северной и двумя другими группами по гаплогруппе D5a2a2 мтДНК. По частоте остальных гаплогрупп достоверных различий между популяциями не выявлено. Соотношение линий европейского и азиатского происхождения показано на рис.1. Европейский компонент в большей степени представлен у вилюйских (16% линий мтДНК) и центральных якутов (11% линий Y-хромосомы). Степень межпопуляционных различий в большей степени выражена по Y-хромосоме (4,1%), незначительна по мтДНК (0,5%). Существуют значимые отличия по показателям генетического разнообразия мужского генофонда между отдельными группами (табл.2). Анализ генетических взаимоотношений указывает на тесное генетическое родство центральных и вилюйских якутов и отдаленность северных (рис.2).

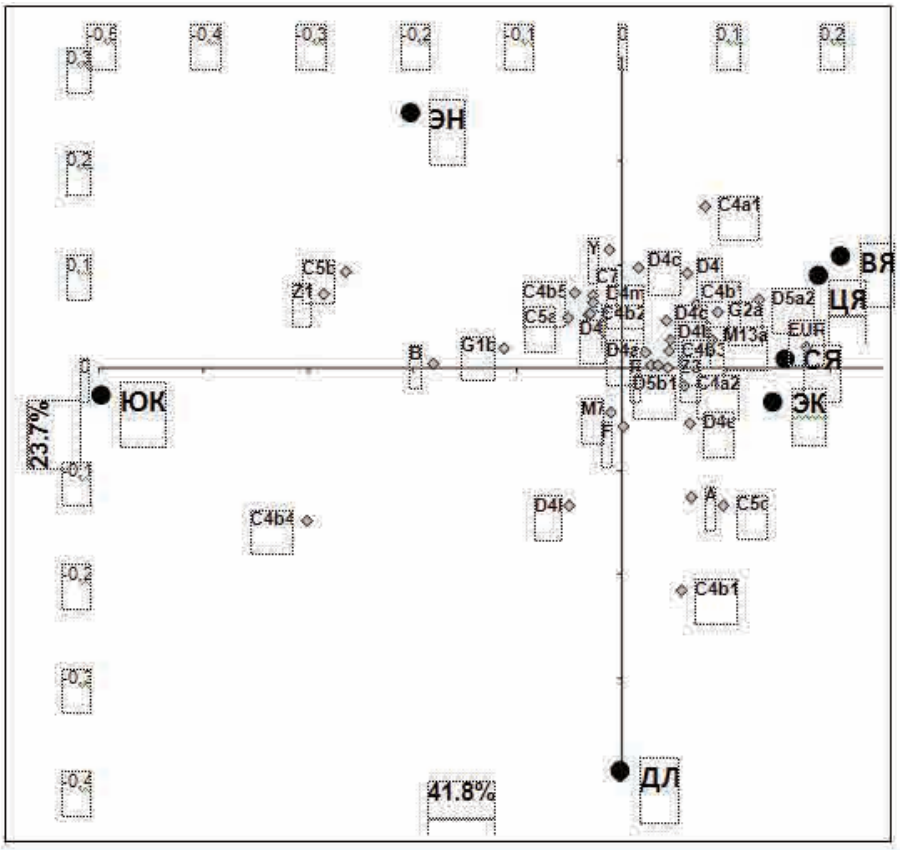
Центральные якуты, представляющие собой ядро якутского этноса, возводят своих предков к сыновьям легендарных прародителей Эллэя и Омогоя. От Эллэя ведут свое происхождение такие якутские роды, как хангаласцы, мегинцы, батурусцы, борогонцы, намцы, к потомкам Омогоя относят баягантайцев. Генетические характеристики якутского этноса, описанные нами во введении, в полной мере относятся к центральным якутам. 86% мужчин – выходцев из центральных улусов – имеют одного прародителя с N1c-хромосомой. Любопытно, что в отличие от других популяций Якутии (вилюйских и северных якутов, эвенков, эвенов и юкагиров), филогенетически более древние N1c-линии у якутов Лено-Амгинского междуречья не обнаружены [14], что подтверждается также ДНК-анализом костных останков из древних погребений Таттинского, Чурапчинского и Хангаласского улусов [15]. Этот факт свидетельствует об обособлен-

Таблица 2

Показатели генетической подразделенности Fst и генетического разнообразия (H) трех этнотерриториальных групп якутов по гаплогруппам мтДНК и Y-хромосомы

Этнотерриториальная группа	Fst	H
мтДНК		
Центральные (n=164)	0.0052	0.82±0.02
Вилюйские (n=111)		0.84±0.02
Северные (n=148)		0.85±0.02
Y хромосома		
Центральные (n=92)	0.0408	0.26±0.06
Вилюйские (n=58)		0.13±0.06
Северные (n=66)		0.48±0.07

А



Б

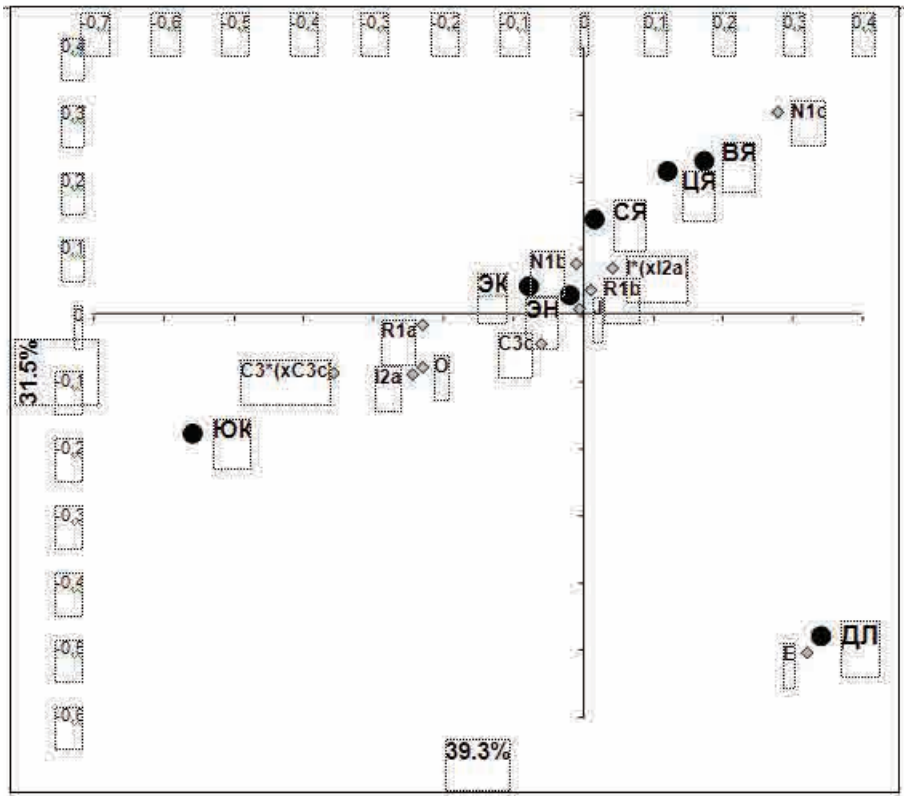


Рис. 2. PC-карта расположения популяций Якутии, построенная по частоте гаплогрупп митохондриальной ДНК (А) и Y-хромосомы (Б). ЦЯ – центральные якуты, ВЯ – вилюйские якуты, СЯ – северные якуты, ЭК – эвенки, ЭН – эвены, ЮК– юкагиры, ДЛ – долганы

ности якутов средней Лены в течение длительного периода времени. Гаплогруппа N1b, характерная для народов уральской языковой семьи, обнаружена с частотой 2,2%. Присутствие редкой гаплогруппы C3d (1,1%) указывает на тесные генетические связи якутов с народами Южной Сибири и Монголии: эта гаплогруппа обнаружена у бурят, телеутов, тувинцев, сойотов, монголов, хамниган [20], причем у бурят ее частота достигает 29% [2]. В изученной нами выборке не обнаружена гаплогруппа C3c Y-хромосомы, характерная для тунгусоязычных этносов. В независимых исследованиях, проведенных на других выборках, частота этой гаплогруппы у центральных якутов оценивается не более 2% [8,17]. Европейский компонент представлен кластерами I1, R1a1a7, R1b1b2, специфичными для европейцев, и R1a1*-линиями, встречающимися также у народов Южной Сибири.

Вилюйские якуты отличаются низким уровнем разнообразия мужского генофонда. При этом 90% линий Y-хромосомы совпадает с линиями центральных якутов [12], что согласуется с мнением историков о том, что происхождение вилюйских саха тесно связано с якутами центральных волостей. По архивным данным, в 1639 г. в низовьях Вилюя якутское население насчитывало всего несколько сот человек, приток переселенцев из центральных улусов на Вилюй усилился только в конце XVII в. [3,7]. В то же время следует учитывать, что на территории современного Вилюйского улуса археологами найдены и изучены поселения скотоводов кулун-атахской культуры XIV-XVI вв. (данные не опубликованы). По-видимому, к приходу русских в 30-х гг. XVII в. якуты освоили не только приустьевую часть Вилюя, как считалось ранее, а значительно большие территории бассейна Вилюя в его нижнем течении. По версии Г.В.Ксенофонтова, Вилюй первоначально населял «по-якутски говорящий оленеводческий народ смешанного этнического происхождения», впоследствии вытесненный дальше на север первыми якутами-скотоводами, переселившимися из Верхнеленского края [4]. По преданиям вилюйских якутов, «коренное якутское население Вилюйского округа образовалось не от порусского беженчества, а от беглецов эпохи владычества легендарного царя якутов Тыгына» [4]. На присутствие тунгусского компонента в мужском генофонде вилюйцев указывают C3c-линии Y-хромосомы (3,4%). Действительно, историки отмечают, что

среди вилюйских якутов можно было встретить представителей родов Сологон, Югюлээт, Нюрбачаан, которые являются потомками тунгусских родов шелогон (сологон), фугляд (угулят) и нюрмагат (нюрбачан) XVII в. [3,11]. Европейский компонент вилюйцев по Y-хромосоме составляет всего 3,4% (гаплогруппы I и R1a*), в то время как по мтДНК достигает 16% (гаплогруппы H, HV1, T, J, U,W).

Северные якуты характеризуются более высоким уровнем разнообразия линий мужского генофонда. У северных якутов обнаружена более высокая частота гаплогрупп, характерных для малочисленных этносов Севера-Востока Евразии (G1b мтДНК, C3*, C3c Y-хромосомы). Полученные данные указывают на большую степень смешения северных якутов с эвенками, эвенами и юкагирами. Частота гаплогрупп N1c Y-хромосомы и D5a2a2 мтДНК, характерных в целом для якутов, в северной этнотерриториальной группе понижена. У северных якутов, также как и у вилюйских, присутствуют филогенетически более древние N1c-линии [12,14]. Присутствие гаплогрупп N1b, C3d, R1a1* указывает на непосредственные генетические связи северных якутов с центральными. По мнению историков, большая часть северных саха происходила от переселенцев из Центральной Якутии, и в основном они состоят из тех же родов. На верхней и средней Яне якуты проживали задолго до прихода русских [3,4,7]. В 40-х гг. XVII в. в районе Верхоянского зимовья проживали якуты следующих родов: дьуhаал (юсальцы), хоро, байды, кюрэ, энгэ, эльгет. В ясачной книге от 1640 г. значились бётюнцы, в ясачной книге от 1642 г. – якуты Намской волости. В последующие годы в Верхоянском зимовье пришельцев из различных волостей Якутского острога становилось все больше [7]. С XVIII в. на территорию будущего Абыйского и Момского улусов стали проникать представители верхоянских родов (байды, энгэ, хоро, тумат) и центральных волостей якутов. Взаимодействие якутов с эвенами и юкагирами способствовало своеобразию диалекта и обычаев этих северных районов. В Колымском улусе в 1810 г. было 11 якутских наслегов: в верхнеколымской части – Мятюжский, Байдунский; в среднеколымской – Байдунский, Борогонский, два Кангаласских, два Мятюжских, Эгинский; в нижнеколымской части – Мятюжский [9].

Таким образом, полученные результаты в целом соответствуют представлениям историков о тесных взаимосвязях вилюйских якутов с центральными, и северных саха – с переселенцами из Центральной Якутии. Особенности отдельных этногеографических групп якутов в большей степени выражены по Y-хромосоме.

Работа выполнена при поддержке интеграционного проекта СО РАН №92 «Этногенез автохтонных народов Сибири и Северной Азии: компаративный исторический, этносоциальный и геномный анализ».

Литература

1. Анализ митохондриальной ДНК в популяции якутов / С.А. Федорова, М.А. Бермишева, Р. Виллемс [и др.] // Молекулярная биология. – 2003.– Т.37.– С.544-553.

Analysis of mitochondrial DNA in the Yakut population / S.A. Fedorova, M.A. Bermisheva, R. Villems [et al.] / / Molecular Biology. - 2003. - V.37. - P.544 -553.

2. Генофонд бурят: клинальная изменчивость и территориальная подразделенность по маркерам Y-хромосомы / В.Н. Харьков, К.В. Хамина, О.Ф. Медведева // Генетика. -2014. – Т.50. – №2. – С.203-213.

Gene pool of the Buryat: clinal variation and territorial division on the Y-chromosome markers / V.N. Harkov, K.V. Hamina, O.F. Medvedeva / / Genetics. -2014. - V.50. - № 2. - P.203 -213.

3. Долгих Б.О. Родовой и племенной состав народов Сибири в XVII веке / О.Б. Долгих // М.: Изд-во АН СССР. – 1960. – 622 с.

Dolgikh B.O. Clan and tribal composition of Siberia peoples in the XVII century / O.B. Dolgih // M.: USSR Academy of Sciences. - 1960. – 622 p.

4. Ксенофонтов Г.В. Ураангхай-сахалар: очерки по древней истории якутов / Г.В. Ксенофонтов // Якутск: Национальное изд-во РС(Я). – 1937 (1992). – 416 с.

Ksenofontov G.V. Uraanghay - sahalar: essays on the ancient history of the Yakuts / G.V.Ksenofontov // Yakutsk: National Publishing House of Sakha (Yakutia) Republic. - 1937 (1992). - 416 p.

5. Левин Г.Г. Исторические связи якутского языка с древними тюркскими языками VII-IX вв. (в сравнительно-сопоставительном аспекте с восточно-тюркскими и монгольскими языками) / Г.Г. Левин // Якутск: Изд-во СВФУ. – 2013. – 439 с.

Levin G.G. Historical ties of the Yakut language with ancient Turkic languages of the VII-IX centuries (in comparative - matching aspect with East Turkic and Mongolian languages) / G.G. Levin // Yakutsk: NEFU Publishing House. - 2013. - 439 p.

6. Окладников А.П. История Якутской АССР / А.П.Окладников // М.Л.: Изд-во Академии наук СССР. – 1955. – Т.1. – 432 с.

Okladnikov A.P. History of the Yakut ASSR / A.P. Okladnikov // M.L.: Publishing House of Sciences Academy. - 1955. - Vol.1. – 432 p.

7. Парникова А.С. О расселении якутов в XVII-XVIII вв. / Сибирь XVII-XVIII вв. // Новосибирск: Издательство СО АН СССР. – 1962.

Parnikova A.A. About resettlement of Yakuts in XVII-XVIII centuries / Siberia of XVII-XVIII centuries / / Novosibirsk: Publishing House of SB AS USSR. – 1962 p.

8. Происхождение якутов: анализ гаплотипов Y-хромосомы / В.Н. Харьков, В.А. Степанов, О.Ф. Медведева // Молекулярная биология. – 2008. – Т. 42. – № 2. – С. 226-237.

Origin of the Yakuts: analysis of Y- chromosome haplotypes / V.N. Harkov, V.A. Stepanov, O.F. Medvedeva / / Molecular Biology. - 2008. - V. 42. - № 2. - p. 226-237.

9. Сафронов Ф.Г. Мирское управление в XVII – начала XX века / Ф.Г. Сафронов // Якутск, 1987. -128 с.

Safronov F.G. Communal management in the XVII - beginning of XX century / F.G. Safronov / / Yakutsk, 1987. -128 p.

10. Степанов В.А. Этногеномика населения Северной Евразии / В.А. Степанов. – Томск: Издательство «Печатная мануфактура». – 2002. – 243 с.

Stepanov V.A. Ethnogenomics of North Eurasia population / V.A. Stepanov. – Tomsk: Publishing House «Print manufactory», 2002. - 243 p.

11. Туголуков В.А. Тунгусы Средней и Западной Сибири / В.А. Туголуков. – М.: Наука, 1985. – 284 с.

Tugolukov V.A. Tungus of the Central and Western Siberia / V.A. Tugolukov. – M.: Nauka, 1985. – 284 p.

12. Федорова С.А. Генетические портреты народов Республики Саха (Якутия): анализ линий митохондриальной ДНК и Y-хромосомы / С.А. Федорова. – Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2008. – 235 с.

Fedorova S.A. Genetic portraits of the Republic Sakha (Yakutia): analysis of mitochondrial DNA and Y- chromosome / S.A. Fedorova. – Yakutsk: Publishing House of YSC SB RAS, 2008. – 235 p.

13. Этническая геномика якутов (народа саха) / Л.А. Тарская, А.И. Гоголев, Г.И. Ельчинова [и др.]. – М.: Изд-во Наука, 2009. – 270 с.

Ethnic Genomics of the Yakuts (Sakha people) / L.A. Tarskaya, A.I.Gogolev, G.I.Elchinova [et al.]. – M.: Nauka, 2009. – 270 p.

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

15. Crubezy E. Human evolution in Siberia: from frozen bodies to ancient DNA / E. Crubezy, S. Amory, C. Keyser [et al.] // BMC Evol. Biol. – 2010. -V. 10. – P. 2-16.

16. Genetic relationships of Asians and Northern Europeans, revealed by Y-chromosomal DNA analysis / T. Zerjal, B. Dashnyam, A. Pandya [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1997. – V.60. - P.1174-1183.

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

18. Mitochondrial DNA evidence for admixed origins of Central Siberian populations/ B. Pakendorf, V. Wiebe, L.A. Tarskaia [et al.] // Am. J. Phys. Anthropol. -2003. -V.120. -P. 211-224.

19. The origin of the Yakut people: evidence from mitochondrila DNA diversity / M. Zlojutro, L.A. Tarskaia, M. Sorensen [et al.] // Int. J. Hum. Genet. – 2008.– V.8.– P.119-130.

20. Phylogeography of the Y-chromosome haplogroup C in northern Eurasia // B. Malyarchuk, M. Derenko, G. Denisova [et al.] // Annals of Human Genetics. – 2010. – V.74(6). – P.539-546.

А.С. Асекритова, Е.П. Борисова, Е.С. Кылбанова, Н.Р. Максимова

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ЯКУТСКОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЕ

УДК 616+575.174.015.3 (=512.157)

Изучены полиморфизмы генов, кодирующих компоненты углеводного обмена и системы фибринолиза, у якутов с метаболическим синдромом (МС). Генотипы по однонуклеотидным полиморфизмам rs9939609 гена *FTO*, rs1137101 гена *LEPR*, rs1799889 гена *SERPINE1* и rs6046 гена *F7* были определены в основной группе у лиц с метаболическим синдромом (n=100) и у практически здоровых (n=100). Выявлено, что в группе МС «+» преобладал полиморфный генотип 4G/4G гена *SERPINE1*, связанный с ожирением (p=0,009). Установлено, что риск развития МС в якутской популяции связан с носительством генотипа 4G/4G гена *SERPINE1* (OR=3,568; CI 95%: 1,534-8,299). В отношении полиморфных вариантов других изученных нами генов риск развития МС не был выявлен (OR<1). Выявлена статистически значимая связь полиморфизма Gln223Arg гена *LEPR* с уровнем общего холестерина (p=0,038), триглицеридов (p=0,033) и коэффициентом атерогенности (p=0,030) в якутской этнической группе. Анализ ассоциации полиморфизма –675 5G/4G гена *SERPINE1* с компонентами МС в данной выборке выявил достоверные отличия по антропометрическим показателям: индекс массы тела (p=0,016), окружность талии (p=0,001), отношение окружности талии к окружности бедер (p=0,019).

Ключевые слова: метаболический синдром, полиморфизм, *FTO*, *LEPR*, *SERPINE1*, F7.

We have studied polymorphisms in the genes encoding components of carbohydrate metabolism and fibrinolysis system in the Yakuts with metabolic syndrome. Genotypes SNPs rs9939609 gene *FTO*, rs1137101 gene *LEPR*, rs1799889 and rs6046 gene *SERPINE1* F7 gene were identified in the study group patients with metabolic syndrome (n = 100) and healthy (n = 100). We have revealed that the MS group «+» polymorphic genotype 4G/4G gene *SERPINE1* prevailed, associated with obesity (p=0,009). The risk of developing MS in the Yakut population became involved with genotype 4G/4G gene *SERPINE1* (OR = 3,568; CI 95%: 1,534-8,299). In case of polymorphic variants of other genes, we studied, the risk of MS has not been identified (OR < 1). There was a statistically significant association of gene polymorphism Gln223Arg *LEPR* level of total cholesterol (p = 0,038), triglycerides (p = 0,033) and atherogenic coefficient (p = 0,030) in Yakut ethnic group. Association analysis of polymorphism -675 5G/4G gene *SERPINE1* with MS components in the sample revealed significant differences in anthropometric parameters: body mass index (p = 0,016), waist circumference (p = 0,001), the ratio of waist circumference to hip circumference (p=0,019).

Keywords: metabolic syndrome, polymorphism, *FTO*, *LEPR*, *SERPINE1*, F7.

Введение. В настоящее время метаболический синдром (МС) экспертами ВОЗ рассматривается как «пандемия XXI века». Согласно рекомендациям экспертов ВНОК метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ). МС также является протромботическим состоянием в результате эндотелиальной дисфункции, наличия гиперкоагуляции, дисбаланса между факторами свертывания и веществами, регулирующими фибринолиз. Нарушения со стороны свертывающей системы крови при метаболическом синдроме характеризуются повышением уровня фибриногена и содержанием ингибиторов фибринолиза – фактора VII (*F7*) и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП 1) [17].

Научные исследования последних лет уделяют всё больше внимания изучению молекулярно-генетических факторов развития метаболического синдрома, поиску генов предрасположенности и анализу ассоциации их полиморфизмов с различными компонентами синдрома [9]. В мета-анализах европейской популяции имеются связи гена, ассоциированного с жировой массой (*FTO*), с избыточным весом и ожирением [4,11]. Относительно азиатского населения, имеются работы противоречивого характера. В азиатской популяции M. Horikoshi (2007) и H. Li (2008) показали отсутствие ассоциации *FTO* с ожирением [25,26], тогда как J. Chen (2009), W. Tong (2010) пришли к выводу, что имеется связь *FTO* с метаболическим синдромом [13,22]. В отношении полиморфизма гена рецептора лептина (*LEPR*) и ожирения также имеются противоречивые результаты. Так, T. Furusawa (2010) с соавт. выявили, что носители аллеля 223 Q (*223Arg*) имели значительно более высокbt массу тела (p= 0,0009) и ИМТ (p=0,0022) [24]. Однако в других исследованиях не удалось выяснить положительную и значимую связь между ожирением и изученными полиморфизмами гена *LEPR* [6,16].

Полиморфизм *-675 5G/4G* гена, кодирующего ИАП 1 – *SERPINE1* (rs1799889), рассматривается как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [15]. По данным некоторых исследований, носители *4G*-аллеля более предрасположены к развитию ожирения и МС, однако в других работах подобной зависимости выявлено не было [5].

В ряде исследований были показаны повышение концентрации фактора VII у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ее связь с показателями инсулинорезистентности и с уровнем триглицеридов [10,14]. Уровень фактора VII в крови определяется в большей степени генетической компонентой [21]. Так, полиморфизм rs6046 (Arg353Gln) в экзоне 9 гена *F7* связан с низким уровнем в крови *F7*. Изменения в гене *F7* в большинстве случаев имеют протективный эффект. Генотип A/A является причиной снижения активности фермента *F7* на 72%, по сравнению с диким типом (генотип *G/G*) [8].

В мире продолжаются исследования, направленные на выявление генетических полиморфизмов, ассоциированных с метаболическим синдромом. Существуют достаточно большое количество генов с установленной функцией и ещё большее количество генов-кандидатов, играющих опре-

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **АСЕКРИТОВА Александра Степановна** – ст. преподаватель, aleksaykt@mail.ru, **БОРИСОВА Екатерина Петровна** – аспирант, врач РБ №2-Центр экстренной медицинской помощи, borisovaep75@mail.ru, **КЫЛБАНОВА Елена Семеновна** – д.м.н., зав. кафедрой, kyles@list.ru, **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., зав. лаб., зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, nogan@yandex.ru.

делённую роль при формировании основных проявлений МС. В настоящее время имеются единичные работы по изучению ассоциации метаболического синдрома с полиморфными генами в якутской этнической группе. Но вместе с тем отсутствуют работы по изучению ассоциации МС с генами, кодирующими компоненты углеводного обмена и системы фибринолиза, у якутов, а именно генов *FTO* (*T/A*), *LEPR* (*Gln223Arg*), *SERPINE 1* (*-675 5G/4G*), *F7* (*Arg353Gln*). Это создало предпосылки к изучению полиморфизмов указанных генов у якутов с метаболическим синдромом.

Цель исследования: изучить полиморфизмы генов, кодирующих компоненты углеводного обмена и системы фибринолиза, у якутов с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 200 чел. якутской национальности, не имеющих родства между собой. Все пациенты постоянно проживали в условиях Крайнего Севера – в Республике Саха (Якутия). По результатам клинического, лабораторного и инструментального обследования, согласно рекомендациям ВНОК от 2006 г., пациенты разделены на две группы. Основную группу составили 100 больных с диагностированным метаболическим синдромом (МС «+»). Возраст пациентов колебался от 18 до 70 лет, средний возраст группы МС «+» 47,63±1,25. Группу сравнения составили практически здоровые обследуемые без МС (МС «-»), соответствующие группе больных с МС «+» по возрасту, полу, этнической принадлежности.

Все участники подписали информированное согласие на исследование. У всех лиц при включении в исследование проводили комплексное клиническое обследование, анкетирование по специально разработанной карте обследуемого с выяснением социально-демографической характеристики, анамнестических данных, наследственности, физической активности, данных о курении, наличия менопаузы у женщин. В карту вносили жалобы, данные физикального осмотра, антропометрию: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ, расчет индекса массы тела (ИМТ); измерение артериального давления (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС); результаты биохимического анализа: глюкоза, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды (ТГ), расчет коэффициента атерогенности (КА) по формуле: КА = (ОХС – ХС-ЛПВП) / ХС-ЛПВП; определение однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs9939609 гена *FTO*, rs1137101 гена *LEPR*, rs1799889 гена *SERPINE1* и rs6046 гена *F7* .

ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [3]. Определение полиморфизма генов выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием комплекта реагентов для амплификации «SNP-экспресс» производства НПФ "ЛИТЕХ" на амплификаторе ABI 9700 по протоколу фирмы-производителя. Продукты амплификации анализировали методом электрофореза в 2%-ном агарозном геле, окрашенном бромистым этидием.

Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга использовали модифицированный критерий χ^2 (p), определяемый с помощью программы RxC по алгоритму. Этот алгоритм позволяет оценить статистическую значимость отклонений от ожидаемого частотного распределения в случае, когда число наблюдений по значимому числу классов меньше 5, и применение стандартного критерия χ^2 неправомочно. Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с использованием программного пакета SPSS. Количественные показатели в группах исследования описывали с помощью средних значений (M) и стандартной ошибки (m), сравнение частот генотипов в группах больных и здоровых лиц – с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. За пороговый уровень значимости всех использованных статистических критериев принимали значение $p<0,05$. Относительный риск заболевания по конкретному генотипу вычисляли как соотношение шансов (odds ratio – OR) по формуле: OR= (a x d) / (b x c), где a – частота генотипа в выборке больных, b – частота генотипа в контрольной выборке; c – сумма частот остальных генотипов в выборке больных; d – сумма частот остальных генотипов в контрольной выборке. В случае, если один из показателей равен 0, принимается поправка на непрерывность – 0,5. При OR=1 – ассоциации нет, OR>1 – положительная ассоциация заболевания с генотипом и OR<1 – отрицательная ассоциация.

Проект выполнен в рамках научно-исследовательской работы «Метаболический синдром и хронические неинфекционные заболевания среди жителей Якутии» (Регистрационный номер ЯГУ: 11-01М.2009.) кафедры внутренних болезней и общеврачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного образования врачей Медицинского института СВФУ. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ЯНЦ КМП СО РАМН (протокол №24 от 29 июня 2010 г.). Работа частично финансирована индивидуальным грантом ректора СВФУ для студентов и молодых ученых на 2013 г.

Результаты и обсуждение. Распределение изученных полиморфизмов соответствует равновесному теоретически ожидаемому распределению Харди-Вайнберга ($p>0,05$).

Результаты распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов представлены в таблице. При сравнении группы МС с группой практически здоровых по распределению частот обнаружены различия по частотам генотипа *–675 5G/4G* гена *SERPINE1*. Как видно из представленных данных, наиболее распространенным в группе МС «+» оказался гетерозиготный генотип *5G/4G* (49%) гена *SERPINE1* и отмечается преобладание генотипа *4G/4G* (37%) над генотипом *5G/5G* (14%). В группе сравнения также выявлено преобладание гетерозиготного генотипа *5G/4G* (53%), но наблюдается преобладание генотипа *5G/5G* (27%) над генотипом *4G/4G* (20%). При проведении сравнительного анализа выявлено статистически значимое различие распределения данных генотипов ($p=0,009$). Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, согласно которым вариант *4G/4G* полиморфизма *–675 5G/4G* гена *SERPINE1* коррелирует с центральным ожирением и установлена связь вариантов полиморфизма *5G/4G* со средними уровнями ИАП 1 в крови при наличии ожирения [18,20]. Сравнительный анализ в распределении частот генотипов остальных тестируемых генов в группе больных МС «+» и контрольной группе не выявил значимых различий.

В проведенном нами исследовании была выявлена низкая встречаемость носительства «неблагоприятных» аллелей А гена *FTO* и *223Arg* гена *LEPR*, что позволяет предположить, что данные аллели менее значимы у больных МС якутской этнической принадлежности.

Риск развития МС в якутской популяции оказался связан с носительс-

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов метаболического синдрома в якутской популяции

Ген	Аллель и генотип	Частота аллелей (доли) и генотипов (%)		p	OR	
		МС «+» (n = 100)	МС «-» (n = 100)		значение	CI 95%
SERPINE1 –675 5G/4G (rs1799889)	Аллель *5G*	0,39	0,54	-	-	-
	Аллель *4G*	0,62	0,47		-	-
	Генотип *5G/5G*	14	27	0,009	0,280	0,121–0,652
	Генотип *5G /4G*	49	53	-	-	-
	Генотип *4G/4G*	37	20	0,009	3,568	1,534 – 8,299
LEPR Gln223Arg (rs1137101)	Аллель *Gln*	0,87	0,91	-	-	-
	Аллель *Arg*	0,13	0,9		-	-
	Генотип *Gln/ Gln*	86	91	0,277	0,977	0,947– 1,009
	Генотип *Gln/ Arg*	12	9		-	-
	Генотип *Arg/ Arg*	2	-		-	-
FTO T/A (rs9939609)	Аллель *T*	0,88	0,89	-	-	-
	Аллель *A*	0,13	0,11		-	-
	Генотип *T/T*	87	89	0,587	0,989	0,967 – 1,011
	Генотип *T/A*	12	11		-	-
	Генотип *A/A*	1	-		-	-
F7 Arg 353 Gln (rs6046)	Аллель *Arg*	0,57	0,61	-	-	-
	Аллель *Gln*	0,43	0,39		-	-
	Генотип *Arg/ Arg*	55	52	0,734	1,135	0,452 – 2,849
	Генотип *Arg/ Gln*	33	38		-	-
	Генотип *Gln/ Gln*	12	10		0,881	0,351 – 2,214

Примечание. P – критерий значимости, OR – соотношение шансов, CI 95% – доверительный интервал, равный 95%.

твом генотипа *4G/4G* гена *SERPINE1* (OR=3,568; CI 95%: 1,534-8,299). Аналогичные данные были получены В.Х. Хавинсоном и соавт. (2010) в русской популяции. Исследование показало, что генотип *4G/4G* гена *SERPINE1*, ассоциированный с замедлением фибринолиза, систолической АГ, риском развития острого коронарного синдрома, увеличением концентрации глюкозы и холестерина в крови, можно отнести к генетическим факторам риска метаболического сердечно-сосудистого синдрома [1].

В отношении полиморфных вариантов других изученных нами генов риск развития МС не был выявлен (OR<1). Возможно, в обследованной якутской этнической группе полиморфизм генов *FTO*, *LEPR* и *F7* не вносит существенный вклад в развитие МС.

Для каждого изученного полиморфного варианта гена был проведен анализ ассоциаций с компонентами МС – уровнем артериального давления, показателями углеводного и липидного спектра крови и антропометрическими данными.

При исследовании вклада *T/A* полиморфизма гена *FTO* в изменчивость компонентов МС было показано, что данный полиморфный маркер не ассоциировался ни с одним из изученных компонентов МС. Однако прослеживается положительная тенденция к связи данного полиморфного маркера с уровнем ЛПВП (p=0,054). Наши результаты согласуются с данными М.А. Гарбузовой (2010), которые не выявили ассоциацию маркеров rs8050136 и rs9939609 гена *FTO* с антропометрическими и метаболическими показателями МС: ИМТ, ОТ, ОБ, индексом инсулинорезистентности, иммунореактивным инсулином, ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, ТГ/ЛПВП, уровнем гликемии натощак и после орального глюкозотолерантного теста (p > 0,05) в русской популяции [2].

Выявлена статистически значимая связь полиморфизма *Gln223Arg* гена *LEPR* с уровнем ОХС (p=0,038), ТГ (p=0,033) и КА (p=0,030) в якутской этнической группе. Также в исследовании G.M. van der Vleuten (2006) установлено, что носительство *223Gln* аллеля гена рецептора лептина (гомозиготы по *223Gln* аллелю и гетерозиготы) ассоциировалось с комбинированной гиперлипидемией, сниженной чувствительностью к инсулину и ожирением [23].

Анализ ассоциации полиморфизма *–675 5G/4G* гена *SERPINE1* с компонентами МС в данной выборке выявил достоверные отличия по антропометрическим показателям: ИМТ (p=0,016), ОТ (p=0,001), отношение ОТ к ОБ (p=0,019). По параметрам ОБ выявлена тенденция к связи с данным полиморфным маркером (p=0,069). Подобная ассоциация была продемонстрирована в исследовании Zaid H. Al-Hamodi и соавт. (2012), где у жителей Малайзии полиморфизм *–675 5G/4G* гена *SERPINE1* достоверно связан с ИМТ [19].

В проведенном нами исследовании не выявлены статистически значимые ассоциации полиморфизма Arg 353 Gln гена *F7* с компонентами МС в якутской этнической группе. Наши данные подтверждаются рядом исследований. Так, в исследовании A.P. Reiner и соавт. (2007) показано, что минорный генотип Arg/Arg связан с более низкими значениями ИМТ, ЛПВП и пониженным риском развития ИБС, но эта ассоциация исчезла после поправки на ИМТ и ЛПВП [7]. Также не выявлена ассоциация между уровнем триглицеридов крови и Arg 353 Gln полиморфизмом гена *F7* в исследованиях J.S. Pankow и соавт. (1998) и A. Lane и соавт. (1992) [27,12].

Заключение. Таким образом, в группе МС «+» преобладал полиморфный генотип *4G/4G* гена *SERPINE1*, связанный с ожирением (p=0,009). Установлено, что риск развития МС в якутской популяции связан с носительством генотипа *4G/4G* гена *SERPINE1* (OR=3,568; CI 95%: 1,534-8,299). В отношении полиморфных вариантов других изученных нами генов риск развития МС не был выявлен (OR<1). Выявлена статистически значимая связь полиморфизма *Gln223Arg* гена *LEPR* с уровнем ОХС (p=0,038), ТГ (p=0,033) и КА (p=0,030) и полиморфизма *–675 5G/4G* гена *SERPINE1* с антропометрическими показателями: ИМТ (p=0,016), ОТ (p=0,001), ОТ/ОБ (p=0,019) в якутской этнической группе.

Литература

1. Анализ ассоциации некоторых генетических факторов риска ИБС с показателями липидного обмена и артериального давления / В.Х. Хавинсон [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. – 2010. – № 4. – С. 52-53.

Association analysis of some genetic risk factors for coronary artery disease with lipid metabolism and blood pressure / V. Kh. Khavinson [et al.] // Kliniko-laboratornyy konsilium. – 2010. – № 4. – P. 52-53.

2. Гарбузова М.А. Роль генетических маркеров в формировании кластерных особенностей метаболического синдрома: дисс. …канд. мед. наук. – М., 2010. – 157 с.

Garbuzova M.A. The role of genetic markers in the formation of the cluster features of the metabolic syndrome: diss … Dr. of medical sciences / M.A. Garbuzova. – M., 2010. – P.157.

3. Маниатис Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. – М.: Мир, 1984. – 480 с.

Maniatis T. Methods of genetic engineering. Molecular cloning / T. Maniatis, Je. Frich, Dzh. Sjembruk. – M.: Mir, 1984. – 480 p.

4. A Common Variant in the *FTO* Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity / T.M. Frayling [et. al.] // Science. – 2007. – Vol.316. – P.889-894.

5. Alessi M.C. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences / M.C. Alessi, I. Juhan-Vague // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006 – Vol. 26. – P. 2200-2207.

6. Association between variants of the leptin receptor gene (*LEPR*) and overweight: A systematic review and an analysis of the CoLaus study / N. Bender [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol.6. – e26157.

7. Coagulation factor VII gene haplotypes, obesity-related traits, and cardiovascular risk in young women / A.P. Reiner [et al.] // J.Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 5 – P. 42-49.

8. Correlation of factor VIIa values with factor VII gene polymorphism, fasting and postprandial triglyceride levels, and subclinical carotid atherosclerosis / Ghaddar H.M. [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 9, №25. – P.2815-2821.

9. Day F.R. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies / F.R. Day, R.J. Loos // J. Nutrigenet Nutrigenomics. – 2011. – Vol. 4, №4. – P. 222-238.

10. Devaraj S. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status / S. Devaraj, R.S. Rosenson, I. Jialal // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2004. – Vol. 33. – P. 431-453.

11. *FTO* gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis / S. Peng [et al.] // BMC Medicine. – 2011. – 9:71

12. Genetic and environmental determinants of factor VII coagulant activity in ethnic groups at differing risk of coronary heart disease / A. Lane [et al.] // Atherosclerosis. – 1992. –Vol. 94, №1. – P. 43-50.

13. Genetic structure of the Han Chinese population revealed by genome-wide SNP variation / J. Chen [et al.] // Am J. Hum. Genet. – 2009; Epub ahead of print.

14. Heywood D.M. Factor VII genepolymorphisms, factor VII: C levels and features of insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus / D.M. Heywood, M.W. Mansfield, P.J. Grant // Thromb. Haemost. – 1996. – Vol. 75. – P. 401-406.

15. Li Y.Y. Plasminogen activator inhibitor-1 *4G*/5G gene polymorphism and coronaryartery disease in the Chinese Hanpopulation: a meta-analysis / Y.Y. Li // PLoSOne. – 2012. – Vol. 7. – P. 335-341.

16. Paracchini V. Genetics of leptin and obesity: A HuGE review / V. Paracchini, P. Pedotti, E. Taioli // Am. J. Epidemiol. – 2005. – Vol.162. – P.101–114.

17. Pathophysiology of the proatherothrombotic state in the metabolic syndrome / I. Palomo [et al.] // Frontiers in Bioscience. – 2010. – Vol. 2. – P. 194-208.

18. PAI-1 gene *4G*/5G polymorphism, cytokine levels and their relations with metabolic parameters in obese children / S.T. Kinik [et al.] // Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 99. – P. 352-356.

19. Plasminogen activator inhibitor-1 *4G*/5G polymorphism is associated with metabolic syndrome parameters in Malaysian subjects / H. Al-Hamodi Zaid [et al.] // J. Clin.Biochem.Nutr. – 2012. – Vol. 50. – P.184-189.

20. Role of the *4G*/5G polymorphism of PaI-1 gene promoter on PaI-1 levels in obese patients: influence of fat distribution and insulin-resistance / M.T. Sartori [et al.] // Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 86, №5. – P.1161-1169.

21. The genetics of haemostasis: a twin study / M. de Lange [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 101-105.

22. The association between common genetic variation in the *FTO* gene and metabolic syndrome in Han Chinese / Tong W. [et al.] // Chin. Med. J. – 2010 – Vol.123, №14. – P.1852-1858.

23. The *Gln223Arg* polymorphism in the leptin receptor is associated with familial combined hyperlipidemia / G.M. van der Vleuten [et al.] // Int. J. Obes. – 2006. – Vol.30. – P.892–898.

24. The Q223R polymorphism in *LEPR* is associated with obesity in Pacific Islanders / T. Furusawa [et al.] // Hum. Genet. – 2010. – Vol.127. – P.287–294.

25. Variants in the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population / H. Li [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol.57. – P.264–268.

26. Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population / Horikoshi M. [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol.50. – P.2461–2466.

27. Weight-loss induced changes in plasma factor VII coagulant activity and relation to the factor VII Ar*G/G*ln353 polymorphism in moderately obese adults / J.S. Pankow [et al.] // Thromb. Haemost. – 1998. – Vol. 79, №4. – 784-789.

У.М. Лебедева, К.М. Степанов, А.М. Дохунаева, Л.С. Захарова

УДК 641-612.39

ОСНОВЫ НУТРИГЕНЕТИКИ НА СЕВЕРЕ

НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова на протяжении десятилетий проводит изучение характера питания населения, проживающего в экстремально-суровой зоне. Результаты исследований, проведенных в различных медико-экономических зонах республики, показали, что имеются различия в суточной калорийности рациона среди респондентов в зависимости от пола и этнической принадлежности.

Питание населения является несбалансированным по всем основным компонентам, в том числе по эссенциальным для здоровья – минеральным веществам и витаминам – и не соответствует рекомендуемым российским физиологическим потребностям взрослого населения.

Условия окружающей среды и увеличение заболеваемости людей всех возрастов указывают на необходимость создания функциональных продуктов питания, т.е. продуктов с дополнительными функциями, полезными питательными и физиологическими характеристиками.

Ключевые слова: нутригенетика, характер питания населения, оптимизация питания, питание на Севере, биотехнология. функциональные продукты.

The scientific research institute of health of M.K. Ammosov NEFU for decades carries out studying of nature of food of the population, living in an extreme and severe zone. The results of studies conducted in various medical and economic areas of the republic have shown that there are differences in the daily caloric content among respondents according to gender and ethnicity.

Low consumption of the main micronutrients connected with insufficient consumption of the main food is established.

Food of the population is unbalanced on all main components, including the essential for health – minerals and vitamins – and do not meet the recommended Russian physiological needs of the adult population.

Environmental conditions and an increased incidence of all ages indicate the need for functional foods, i.e. products with additional features, useful nutritional and physiological characteristics.

Keywords: nutrigenetics, population diet, nutrition optimizing, nutrition in the North, biotechnology, functional foods.

НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЛЕБЕДЕВА Ульяна Михайловна** – к.м.н., руковод. Центра лечебного и профилактического питания, гл. внештат. диетолог МЗ РС (Я), член Научного совета по медицинским проблемам питания РАМН, ulev@bk.ru, **СТЕПАНОВ Константин Максимович** – д.с.-х.н., в.н.с., stenko07@mail.ru, **ДОХУНАЕВА Алена Михайловна** – м.н.с., dohunaeva@list.ru, **ЗАХАРОВА Лариса Семеновна** – м.н.с., pitanie2012@bk.ru.

Изучением влияния пищи на геном человека занимается нутригенетика – наука, зародившаяся в США около десятки лет назад. Несмотря на свою относительную "молодость" генетика питания чрезвычайно востребованна, особенно за рубежом. Нутригенетика исследует то, как разные питательные вещества способны модифицировать человеческие гены, и как это в свою очередь влияет на здоровье [3, 9].

Знание о взаимодействии между окружающей средой и нашими генами положило начало новой эре в дието-

логии и медицине. Практически это означает, что человек может с помощью еды заставить работать свои гены таким образом, чтобы оставаться здоровым намного дольше (правильное питание, в соответствии с последними научными исследованиями, способно продлить жизнь на срок до 14 лет) [8].

Оптимизация питания – это ежедневное использование продуктов, которые влияют на активность выявленных полиморфных генов, помогают в профилактике заболеваний индивидуальной группы риска и в достижении поставленной цели, например, в коррекции веса. Ведь объемы нашего тела – это результат сочетания таких факторов, как взаимодействие генов, метаболические процессы, образ жизни, окружение, общая культура и социально-экономический статус человека [1].

Установлено, что более 100 генных комбинаций влияют на изменение веса. Некоторые вариантные сочетания генов играют ключевую роль в потреблении энергии, контроле аппетита, липидном обмене, появлении синдрома инсулинорезистентности. Каждая индивидуальная генетическая вариация имеет сравнительно малое влияние на излишний вес и не обязательно вызывает ожирение, но «награждает» восприимчивостью к ожирению и изменяет баланс контроля веса, если человек выбирает неправильный образ жизни; т.е. от неё зависит, склонен ли человек набирать вес и сохранять его, насколько быстро его организм реагирует на физическую нагрузку, а также какие именно упражнения и какой вид диеты ему подходят.

Такой подход называется «индивидуальной профилактикой» или превентивной индивидуальной медициной и помогает эффективно защитить каждого человека от различных мультифакторных нарушений, связанных с воздействием окружающей среды (онкологические заболевания, кардиоваскулярный риск, обратная реакция на медикаменты, аллергии и т.д.), а также существенно замедлить процессы старения [9].

Чтобы ограничить в рационе животные жиры, разнообразить его морской рыбой и овощами, нет нужды делать дорогостоящий генетический анализ. Но есть нюансы. Например, человек в силу генетики лучше усваивает полиненасыщенные жиры, чем мононенасыщенные, или слабее воспринимает сладкий вкус – тогда он будет сильнее подслащивать чай и посыпать клубнику сахаром, что, разумеется, не полезно [8].

Способность к усвоению витаминов тоже бывает генетически разной: у одних людей потребность в витаминах A, D, E, группы B выше, чем у других. Если это сопровождается еще и генетически повышенной чувствительностью к горькому вкусу, когда человек ни за что не возьмет в рот, например, брокколи, нужно подобрать индивидуальный комплекс витаминов [3].

Согласно биоклиматическому районированию регион Республики Саха (Якутия) относится к экстремально-суровой зоне. НИИ здоровья СВФУ на протяжении десятилетий проводит изучение характера питания населения Якутии. Первые исследования были проведены в 2001 г. в 6 районах и 2 городах. Результаты исследования питания населения, проведенные в 6 районах республики, показали, что имеются различия в суточной калорийности рациона среди респондентов в зависимости от пола и этнической принадлежности [4, 6].

Так, среднесуточная энергоценность рациона мужчин составила 2308, женщин – 1801,3 ккал ($p<0,05$). Калорийность рациона коренного населения была статистически значимо выше, чем у некоренного населения (1787,1 и 2129,2 ккал соответственно, $p<0,05$). Самая высокая калорийность рациона была отмечена в Верхоянском, Сунтарском улусах и в г. Якутске, самая низкая – в г. Нерюнгри.

Согласно «Нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» среднесуточная физиологическая потребность в белках составляет в среднем 75 г. По результатам исследования, в 2001 г. население республики потребляло 63 г белка в сут, в 2012 г. – 67 г в сут, что также не соответствует физиологическим потребностям. По сравнению с 2001 г. снизилось потребление жиров с 71 г в сут до 67 г (норма 83 г в сут) и углеводов с 289 г в сут до 242 г (норма 365 г в сут) [4, 6].

Низкое потребление основных микронутриентов, несомненно, связано с недостаточным потреблением основных продуктов питания. Сравнительная характеристика питания населения, проведенная в 2001 и 2012 гг., показала, что продовольственные наборы жителей РС (Я) характеризовались снижением количества продуктов животного происхождения, фруктов и увеличением квоты зерновых и картофеля в 2001 г.

Сравнительная характеристика потребления основных продуктов по биоклиматическим зонам показала, что во всех климатических зонах произошли изменения в потреблении продуктов. Так, в арктической зоне увеличилось потребление рыбы в 3 раза (с 9,2 до 25 г в сут), молока – в 4 раза (с 161 до 647 г), яиц – в 6 раз (с 2,9 г до 12,6 г.), хлеба – в 2 раза (с 108 до 252 г). Значительно увеличилось потребление фруктов (с 2 до 63 г). В 4 раза уменьшилось потребление растительного масла (51,1 и 13,4 г) и картофеля (453 и 86 г). Потребление овощей остается низким (69 и 79,6 г соответственно).

Таким образом, энергетическая ценность рациона за 10-летний промежуток снизилась к 2012 г. на 11% и составила в среднем 1885,7 ккал. При этом наибольшее снижение энергоценности произошло в промышленной зоне (1797 ккал), наименьшее – в арктической (2020 ккал). Среднесуточное потребление белков, жиров и углеводов за 10-летний промежуток существенно не изменилось, оставаясь значительно ниже рекомендуемых физиологических норм. Сохраняется значительный дефицит калия, магния, кальция, железа, витаминов B1, B2, C, PP, ретинола.

Несмотря на произошедшие изменения, питание населения является несбалансированным по всем основным компонентам, в том числе по эссенциальным для здоровья – минеральным веществам и витаминам – и не соответствует рекомендуемым российским физиологическим потребностям взрослого населения.

Изучение обмена веществ у детей, проживающих в северных регионах страны, как местного, так и пришлого населения показало, что специфические климатические условия (длительная суровая зима, резкие перепады температуры воздуха и атмосферного давления, магнитные воздействия) обусловливают повышение потребности детского организма в некоторых пищевых веществах (белок, жир, витамины группы B, C) и энергии.

Для детей районов Севера рекомендуется увеличение калорийности рациона на 10% по сравнению с нормой для средней полосы страны и содержания в рационах белка на 8–10%, жира на 5–10% [6, 7].

Следует иметь в виду, что указанное увеличение белка, жира и калорийности рациона условно и зависит от условий проживания в каждом отдельном регионе. Чем более суровый климат и резче смена погоды, тем выше это увеличение. Имеет значение и сезонность, так как в холодное время года потреб-

ность в белках, жирах и калорийности выше, чем в летнее время [6, 2].

Особенностью организации питания населения северных районов РС(Я), особенно Крайнего Севера, являются трудности в обеспечении натуральными продуктами в зимне-весеннее время года и в начале лета.

Высокая потребность человека в некоторых биологически активных веществах при адаптации к условиям Севера, а также широкое использование сухих, мороженых и невитаминизированных консервированных продуктов могут привести к недостаточному поступлению с пищей некоторых витаминов (С, Р, В и др.).

Следует поощрять развитие предприятий с подсобным хозяйством для снабжения населения свежими овощами, а также шире использовать продукты местной сырьевой базы [7].

Флора Крайнего Севера и районов Сибири дает возможность использовать в питании большое количество дикорастущих культур – в лесотундре и тундровой зоне имеются промысловые запасы черной и красной смородины, шиповника, морошки, голубики, жимолости, брусники, а районах Крайнего Севера – кисличника двустолбчатого, арктического щавеля [5]. Эти продукты целесообразно включать в рационы детей не только в летне-осеннее время года, но и производить заготовки их на зиму и весну.

К числу продуктов местной сырьевой базы Севера, содержащих большое количество водо- и жирорастворимых витаминов, достаточное количество минеральных солей и микроэлементов, относятся оленина, речные и озерные породы рыб, мясо морских зверей.

При организации питания населения в условиях Севера следует учитывать и пищевые привычки проживающих здесь народностей.

Условия окружающей среды и увеличение заболеваемости людей всех возрастов вызвали необходимость создания функциональных продуктов питания, т.е. продуктов с дополнительными функциями, полезными питательными и физиологическими характеристиками [1].

Главной целью нашей научной команды является разработка инновационных биотехнологий специализированных продуктов питания функционального назначения из местного сырья с учетом медико-биологических особенностей здоровья и фактического питания населения Севера. Это «питание будущего», полностью соответствующее идее перехода к превентивной биокоррекции и медицине, основными задачами которой являются защита генетического аппарата клеток, предотвращение возникновения болезней и замедление процессов старения.

Используя в производстве пищевых продуктов нового поколения уникальные якутские травы и ягоды, можно улучшать адаптационные и иммунные возможности человека.

Также для обеспечения конкурентоспособности продукции пищевой промышленности и общественного питания необходима разработка новых технологий, обеспечивающих рациональную комплексную переработку сырья. Это связано с использованием вторичных материальных ресурсов. Применение новых технологий глубокой переработки сырья позволит создать безопасные отечественные продукты питания высокого качества [7].

Знание индивидуального генетического профиля позволяет:

– составить оптимальную схему питания для предупреждения генетических рисков;

– выбрать пищевые добавки в соответствии с индивидуальными потребностями;

– выбрать оптимальную диету для коррекции веса.

Нутригенетические рекомендации представляют собой разработку индивидуального пищевого поведения и стиля жизни в соответствии со знанием о том, что здоровое питание – это питание, которое соответствует специфическому генетическому профилю [8]. Рекомендации по питанию, основанные на генетических тестах, никогда не будут предписывать жесткую диету. Они лишь дают новое понимание того, что является оптимальным питанием для каждого конкретного человека.

Литература

1. Батурин А.К. Питание населения России: социальные аспекты / А.К. Батурин // VII Всеросс. конгресс «Государственная концепция «Политика здорового питания в России». – М., 2003. – С. 53-54.

Baturin A.K. Nutrition of the population of Russia: social aspects / A.K. Baturin // The VII congress «State concept «The policy of healthy food in Russia». – M., 2003. – P. 53-54.

2. Безопасность, этнотрадиционные подходы и современная научная обоснованность коррекции питания северян / И.Я. Егоров, А.П. Протодьяконов, В.Ф. Чернявский [и др.] // Актуальные проблемы репродуктивного здоровья в условиях антропогенного загрязнения: Матер межд. симп. – Казань, 2001. – С.148-149.

Safety, ethnotraditional approaches and modern scientific validity of correction of food of northerners / I.Y. Egorov, A.P. Protodjakonov, V.F. Chernyavsky [et al.] // Actual problems of reproductive health in the conditions of anthropogenous pollution: Mat. Interreg. Simp. – Kazan, 2001. – P. 148-149.

3. Еделев Д.А. Нутригеномика как важный фактор при проектировании рациона питания человека / Д.А. Еделев, М.Ю. Сидоренко, М.А. Перминова // Пищевая промышленность. – 2011. – № 4. – С. 14-17

Edelev D.A. Nutrigenomics as an important factor at design of a food allowance of the person / A. Edelev, M. Yu. Sidorenko, M. A. Perminova // Food industry. – 2011 . – N. 4. – P. 14-17.

4. Кривошапкин В.Г. Питание – основа формирования здоровья человека на Севере / В.Г. Кривошапкин // Наука и образование. – 2002. – № 1. – С. 57-60.

Krivoshapkin V. G. Food – a basis of formation of health of the person in the North / V. G. Krivoshapkin // Science and education. – 2002. – N. 1. – P. 57-60.

5. Культура питания якутов / Авт.-сост.: М.Н. Габышева, А.Н. Зверева. – СПб., 2012. – 232 с.

Culture of food of Yakuts / author: M.N. Gabysheva, A.N. Zvereva. – SPb., 2012. – 232 p.

6. Лебедева У.М. Эпидемиологическая оценка фактического питания и пищевых привычек среди различных групп населения Республики Саха (Якутия) / У.М. Лебедева, А.М. Дохунаева, Л.С. Захарова, К.М. Степанов // Питание и здоровье: сб. статей Международного конгресса; Международной конференции детских диетологов и гастроэнтерологов. – М.: Издат. дом «Династия», 2013. – 124 с.

Lebedeva U.M. Epidemiological assessment of the actual food and food habits among various groups of the population of the Republic Sakha (Yakutia) / U.M. Lebedeva, A.M. Dokhunayeva, L.S. Zakharova, K.M. Stepanov // Food and health: coll. articles of the International congress; The International conference of children's nutritionists and gastroenterologists. – M.: Dynasty publishing house, 2013. – 124 p.

7. Научно-методические сопровождение мероприятий в области здорового питания населения Республики Саха (Якутия) / У.М. Лебедева, С.И. Прокопьева, К.М. Степанов [и др.] // Якутский медицинский журнал (ISSN 1813-1905). – 2013. – №2(42). – 104 с.

The scientifically methodical maintenance of actions in the field of healthy food of the population of the Republic Sakha (Yakutia) / U.M. Lebedeva, S.I. Prokopyeva, K.M. Stepanov [et al.]. // Yakut medical journal (ISSN 1813-1905). – 2013. – 2(42) – 104 p.

8. Материал с сайта журнала "Здоровье":http://zdr.ru/encyclopaedia/entsiklopedija-diagnostiki/15323.

Material from the magazine site « Health»: http://zdr.ru/encyclopaedia/entsiklopedija-diagnostiki/15323.

8. Новиков П.В. Нутригенетика и нутригеномика – новые направления в нутрициологии в постгеномный период / П.В. Новиков // Биотехнология. – 2012. – № 1. – С 44-52.

Novikov P.V. Nutrigenetics and nutrigenomics – the new directions in a nutritsiology in post-genomic period / P.V. Novikov // Biotechnology. – 2012. – No. 1 – P.44-52.

А.И. Сивцева, Е.Н. Сивцева, М.В. Кривошапкина,
М.А. Иванова, Л.С. Акимова

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ В УСЛОВИЯХ ЭКСТРЕМАЛЬНО ХОЛОДНОГО КЛИМАТА

УДК 616-07

Отражены генетические аспекты хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Современная молекулярно-биологическая концепция исходит из дисбаланса в системе протеолиз–антипротеолиз, альфа1-антитрипсин является основным ингибитором сериновых протеаз, к которым относятся трипсин, химотрипсин, нейтрофильная эластаза, тканевой калликрин, фактор X «а» и плазминоген. Ген PI (proteinase inhibitor) расположен на длинном плече хромосомы 14 (14q31-32), продуктом данного гена и является гликопротеин альфа1-антитрипсин. В двух типах клеток – макрофагах и гепатоцитах – экспрессируется ген PI, функция их заключается в связывании тканевой специфичности ингибитора.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, альфа1-антитрипсин.

This article reflects the genetic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. Modern molecular biology concept comes from an imbalance in the system proteolysis - antiproteolysis, alpha 1- antitrypsin is a major inhibitor of serine proteases, which include trypsin, chymotrypsin, neutrophil elastase, tissue kallikrin, factor X “a” and plasminogen. The gene PI (proteinase inhibitor) is located on the long arm of chromosome 14 (14q31- 32), and the gene product is glycoprotein alpha1 - antitryprisin. In two types of cells - macrophages and hepatocytes the gene PI is expressed; their function is to associate tissue specificity of the inhibitor.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, alpha1 - antitrypsin.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) развивается при недостаточности альфа 1-антитрипсина, в основе этиопатогенеза которого лежат мутации в генах CF (cystic fibrosis) и PI (protease inhibitor) [6].

Выделяют несколько звеньев местной защиты бронхолегочной системы: мукоцилиарный аппарат, реснитчатые клетки и реологические свойства слизи; гуморальное звено – иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, антипротеазы, компоненты комплемента, интерферон; клеточное звено, включающее альвеолярные макрофаги (АМ), нейтрофилы и лимфоциты; бронхоассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ) [1]. На основании анализа молекулярных и клеточных изменений в органах дыхания больных ХОБЛ могут быть выделены четыре основные стадии заболевания:

1. Стадия асептического воспаления. Она обусловлена избыточной продукцией АФК и оксида азота в органах дыхания. Ее основным клиническим проявлением является продуктивный кашель. Значимыми биомаркерами этой стадии ХОБ служат: увеличение уровня хемилюминесценции лейкоцитами крови и бронхоальвеолярного смыва у курящих больных и повышение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе – у некурящих.

2. Стадия обструктивных изменений. Ее причина – относительная недостаточность оцантитрипсина, возникающая в связи с нарушением баланса активности протеолитических ферментов и их ингибиторов в лёгочной ткани. Критериями служат степень снижения скорости выдоха и повышение содержания оксиприлина в моче больных. Установлено также повышение содержания пероксида водорода в выдыхаемом воздухе.

3. Стадия снижения бактерицидной защиты. Возникает в результате блокады кислородзависимой бактерицидной системы альвеолярных макрофагов и нейтрофилов на фоне развития атрофических изменений слизистой бронхов. Методика оценки степени подавления бактерицидной защиты легких нуждается в совершенствовании. Для этой цели, по-видимому, может быть использовано определение степени угнетения миелопероксидазы нейтрофилов крови или бронхоальвеолярного смыва, либо степени супрессии продукции АФК нейтрофилами и макрофагами. Клиническим признаком указанной стадии служит появление гнойной мокроты.

4. Стадия выраженной дыхательной недостаточности. Заключительная стадия развития ХОБ обусловлена двумя причинами: уменьшением суммарной дыхательной поверхности альвеол в связи с эмфиземой, а также коллабированием бронхиол на выдохе вследствие атрофии эластических волокон и гладкой мускулатуры их стенок. Ведущий признак – гипоксемия. Характерна также напряженная, но мало эффективная работа внешнего дыхания [2].

В 60-е гг. был открыт ген альфа1-антитрипсина (α_1-АТ), и по сегодняшний день продолжается активный поиск новых генов. Laurell и Ericsson обнаружили, что у больных с низким уровнем альфа1-глобулина в сыворотке крови отмечается высокая частота развития эмфиземы лёгких, т.е. хронической обструктивной болезни лёгких. Генетический полиморфизм гена α1 не исчерпывается мутациями, приводящими к снижению уровня α_1-АТ в сыворотке. В настоящее время описан ряд мутаций, сопровождающихся снижением функциональной активности ингибитора. Однако такие случаи являются редкими, и с ними может быть связан лишь небольшой процент лиц, предрасположенных к развитию ХОБЛ [5]. Также была описана принципиально новая мутация в гене α_1-АТ в 3’-фланкирующей области, которая не имеет отношения к аминокислотной последовательности и, следовательно, не приводит к аминокислотным заменам в молекуле α_1-АТ, не изменяет ее физико-химических свойств. Теоретически такая мутация не должна иметь каких-либо клинических последствий. Тем не менее была обнаружена отчетливая связь данной мутации (даже в гетерозиготном состоянии) с предрасположенностью к ХОБЛ и бронхоэктазам. Данная мутация была обнаружена двумя независимыми группами исследователей и оказалась не столь уж редкой – 15-20% среди больных эмфиземой и бронхоэктазами (в кон-

НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова: **СИВЦЕВА Анна Иннокентьевна** – д.м.н., в.н.с., sannai@inbox.ru, **СИВЦЕВА Елена Николаевна** – к.м.н., с.н.с., **КРИВОШАПКИНА Марина Вадимовна** – врач физиотерапевт, **ИВАНОВА Марианна Адольфовна** – м.н.с., mariv.81@mail.ru, **АКИМОВА Лора Семёновна** – м.н.с.

трольной группе здоровых лиц – не более 5%). Почти такие же частоты были обнаружены Е.И. Самильчук и соавт. (1997) в русской популяции [3]. Это, наиболее вероятно, связано с тем, что мутация в 3'-фланкирующей области нарушает регуляцию экспрессии гена α_1-АТ. Известно, что α_1-АТ относится к белкам так называемой «острой фазы», и его концентрация в сыворотке увеличивается при воспалительных процессах в 2-3 раза. Такое повышение концентрации α_1-АТ имеет большой биологический смысл, так как позволяет предотвратить повреждение тканей протеолитическими ферментами в местах острого воспаления. Недостаточное острофазное возрастание уровня α_1-АТ при вирусных и бактериальных респираторных инфекциях может способствовать повреждению тканей эластазой нейтрофилов и другими протеолитическими ферментами. В настоящее время получены первые результаты, раскрывающие конкретные молекулярные механизмы, благодаря которым 3'-мутация нарушает течение острофазного ответа. В 90-е гг. внимание привлек ген, кодирующий альфа1-антихимотрипсин [3]. Этот ингибитор также входит в группу серинов, его ген расположен в 14-й хромосоме, в том же участке, как и родственный ему ген PI.

В настоящее время известно 75 аллелей гена PI. Они подразделены на четыре группы: нормальные – для них характерны физиологические уровни концентрации в сыворотке крови альфа1-антитрипсина; дефицитные – уровень концентрации ингибитора снижается минимум до 65% от нормы; «нулевые» – в сыворотке не определяется и, наконец, в сыворотке регистрируется нормальный уровень ингибитора, но его активность по отношению к эластазе снижена. Номенклатура PI-аллелей основана на электрофоретической подвижности гликопротеида – альфа1-антитрипсина; вариант «А» ближе расположен к аноду, наиболее часто встречаемый вариант «М» и катодный – обозначен «Z». Основную долю генофонда (свыше 95%) составляют три подтипа нормального аллеля «М»: М1, М2, М3. Патология человека, ассоциированная с геном PI, приходится на дефицитный и нулевой аллели. Основными клиническими проявлениями дефицита альфа1-антитрипсина являются эмфизема и ювенильный цирроз печени. Очерченные генетические случаи эмфиземы, иногда ее обозначают как эссенциальная, приходится на молодой возраст; эта форма часто сочетается с циррозом печени [5].

Однако описаны случаи, когда в пожилом возрасте выявляется тип ZZ при умеренных проявлениях эмфиземы. Уточненные данные по эпидемиологическому исследованию генетической предрасположенности к эмфиземе свидетельствуют, что в группе больных хроническими обструктивными заболеваниями легких она составляет от 2 до 5%. Основным патогенетическим механизмом, который лежит в основе возникновения патологического процесса, является низкая ингибирующая активность в легочных структурах нейтрофильной эластазы, что и приводит к протеолитической деструкции респираторной ткани и в первую очередь, эластических волокон [3, 5].

В 2000-е гг. сложилась патогенетическая схема эмфиземы легких. Деструкция эластических волокон легочной ткани наступала вследствие дисбаланса в системах протеолиз – антипротеолиз и оксиданты–антиоксиданты, что в конечном счете приводило к клиническим симптомам эмфиземы. Табачный дым курящего человека – наиболее агрессивный фактор развития эмфиземы.

Только 10-15% курящих людей имеют признаки ХОБЛ. W. Timens et al., 1997 выдвинули гипотезу о роли фибробластов и их дисфункции в развитии эмфиземы. Речь идет о взаимоотношении процесса повреждения и деструкции, с одной стороны, и процесса репарации – с другой. Таким образом, внимание сосредотачивается на функции фибробластов, играющих важную биологическую роль в процессе репарации легочной ткани. Для эмфиземы значение приобретает активность определенных молекул, входящих в состав матрикса; они синтезируются фибробластами и известны как протеогликаны [5].

Структуризация и реструктуризация легочной ткани осуществляется за счет интерстиция и его двух главных компонентов: фибробласты и экстрацеллюлярного матрикса (ЭМ). ЭМ продуцируется фибробластами, его биологическая роль состоит в связывании бронхов, сосудов, нервов, альвеол, т.е. структурировании легочной ткани. Фибробласты подразделяются на субпопуляции и обладают уникальным фенотипированием; их функциональная специализация имеет органную и тканевую принадлежность. Эти клетки вступают во взаимодействие с клетками иммунной системы и ЭМ, что достигается посредством синтеза цитокинов [5].

Якутия является полюсом холода и клиническая картина ХОБЛ протекает наиболее тяжелее, чем в других регионах Российской Федерации и мира в целом. В результате одномоментного клинико-инструментального исследования 2856 жителей г. Якутска и с. Чурапча удельный вес ХОБЛ в городе составил 14,1%, в селе – 20,5%. Одной из главных причин этого является значительная распространенность табакокурения среди городских и особенно сельских жителей Якутии. Заболеваемость ХОБЛ среди лиц мужского пола старше 60 лет выше, чем у женщин, почти в 2 раза в сельской местности (соответственно 7,1 и 3,3%), а в городе количество мужчин и женщин с ХОБЛ оказалось примерно равным. По нашим данным, частота простудных заболеваний составила в городе 54, 5%, в селе – 43,9%, что также объясняется суровыми климатическими условиями и является одним из факторов риска развития ХОБЛ. В рамках данного исследования мы отметили, что данное заболевание носит наследственный характер [4].

Литература

1. Дворецкий Л.И. Пожилой больной и инфекция: руководство для врачей / Л.И. Дворецкий, С.В. Яковлев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 362 с.

Dvoretskiy L. I. Elderly patient and infection: a guide for physicians/ L. I. Dvoretskiy, S. V. Yakovlev. – M.: GEOTAR-Media, 2008. – p. 362.

2. Миронова Г.Е. Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера (Значение антиоксидантного статуса и антиоксидантной терапии) / Г.Е. Миронова, Е.П. Васильев, Б.Т. Величковский. – Красноярск, 2003. – 169 с.

Mironova G.E. Chronic obstructive bronchitis in the Far North (The antioxidant status and antioxidant therapy) / G.E. Mironova, E.P. Vasilyev, B.T. Velichkovskiy. - Krasnoyarsk, 2003. – P. 169.

3. Самильчук Е.И. Роль наследственных факторов в развитии хронических обструктивных заболеваний органов дыхания: автореф. дис. … д-ра мед. наук / Е.И. Самильчук. – М., 1997.

Samilchuk E.I. Role of hereditary factors in the development of chronic obstructive respiratory diseases: author's abstract MD diss. / E.I. Samilchuk . – M., 1997.

4. Хроническая обструктивная болезнь легких в Республике Саха (Якутия) / А.И. Сивцева [и др.] – Якутск: СВФУ, эл. версия, 2013. – 208 с.

Chronic obstructive pulmonary disease in the Republic Sakha (Yakutia) / A.I. Sivtseva [et al.]. – Yakutsk: NEFU, el. version, 2013. – p. 208 .

5. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин. – М.: ЗАО Бином, 2000. – 510 с.

Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease. – M.: ZAO Binom, 2000. – p. 510.

6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/ WHO workshop report, NIH publication. Updated July, 2013.

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА И ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.Н. Ноговицына, А.Л. Сухомясова, Н.Р. Максимова, С.К. Степанова, В.А. Захарова, К.К. Павлова, Е.В. Тапыев, Е.Е. Гуринова

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ С АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ САХА(ЯКУТИЯ)

УДК 575.176

Оценена частота некоторых аутосомно-рецессивных заболеваний в Республике Саха (Якутия) с целью генетического тестирования. Отмечено отсутствие у якутов таких распространенных в мире моногенных заболеваний, как фенилкетонурия и муковисцидоз, и напротив, произошло накопление таких редких, как синдром 3М и метгемоглобинемия 1типа с мажорной мутацией. С целью снижения груза моногенных болезней в республике говорится о разработке тест-систем для генетического тестирования аутосомно-рецессивных болезней.

Ключевые слова: аутосомно-рецессивные заболевания, ДНК-исследование, фенилкетонурия, муковисцидоз, метгемоглобинемия 1 типа, синдром 3М, Якутия.

Prevalence of some autosomal recessive diseases in the Republic Sakha (Yakutia) for genetic testing has been estimated. Among theYakuts no widespread monogenic diseases such as phenylketonuria and mucoviscidosis have been noted. However, there was accumulation of such rare syndromes as 3M and methhemoglobinemia type 1 with major mutation. To decrease a rate of the monogenic diseases in the Republic genetic testing system of autosomal recessive diseases has been elaborated.

Keywords: autosomal recessive diseases in the world population, DNA research, phenylketonuria, mucoviscidosis, methhemoglobinemia type 1, 3M syndrome, Yakutia.

Моногенные наследственные заболевания условно подразделяются на редкие – менее одного случая на 10 000 новорожденных, и частые – более одного случая на 10 000 рождений. К очень частым моногенным состояниям можно отнести болезни с частотой 1 на 6 000 новорожденных и более. Как правило, такие заболевания имеют аутосомно-рецессивный тип наследования. Частота гетерозиготного носительства таких болезней в популяции составляет 1 на 35-40 чел. Для большинства территорий России существует четыре очень частых моногенных заболевания: муковисцидоз, фенилкетонурия, спинальная амиотрофия, нейросенсорная тугоухость. Носителем хотя бы одного из них в популяции является приблизительно каждый десятый человек. И каждый человек является гетерозиготным носителем от 3-10 мутантных генов аутосомно-рецессивных заболеваний. В развитых странах Европы и США проводится скрининг всего населения в репродуктивном возрасте на носительство данных болезней (таблица).

В Республике Саха (Якутия) частыми моногенными заболеваниями с аутосомно-рецессивным типом наследования у якутов являются метгемоглобинемия, 3М-синдром, нанизм с субатрофией зрительных нервов и пельгеровской аномалией лейкоцитов, нейросенсорная глухота 1А типа. У славянской и других национальностей (более 46% населения республики) часто встречаются муковисцидоз и фенилкетонурия.

Наследственная метгемоглобинемия (МГЕ), обусловленная дефицитом метгемоглобинредуктазы (Methemoglobinemia, NADH-Cytocrome b5 Reductase Deficiency, Diaphorase Deficiency, DIA1, MIM 250800), – аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся цианозом кожных покровов, умственной отсталостью различной степенью выраженности, повышенным уровнем метгемоглобина и недостаточностью метгемоглобинредукта-

Частота гетерозиготного носительства моногенных болезней в популяциях мира

Популяция	Заболевание	Частота носительства
Афро-американцы	Серповидно-клеточная болезнь Муковисцидоз Вета-талассемия	1:10 1:65 1:75
Евреи ашкенази	Болезнь Гоше Муковисцидоз Тея-Сакса болезнь Дизавтономия Болезнь Канавана	1:15 1 :26-29 1:30 1:32 1:40
Азия	Альфа-Талассемия Бета-талассемия	1:20 1:50
Америка, Европа	Муковисцидоз	1:25-29
Франко-канадцы	Тея-Сакса болезнь	1:30
Испанцы	Муковисцидоз Бета-Талассемия	1:46 1:30-50
Средиземноморье	Бета-Талассемия Муковисцидоз Серповидно-клеточная анемия	1:25 1:29 1:40
Якуты	SOPH синдром Синдром 3-М Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия АР врожденная глухота IA	1:100 1:33 1:25 1:20

Сотрудники ЯНЦ КМП СО РАМН и МГК РБ№1-НЦМ: **НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна** – к.м.н., с.н.с., врач-генетик МГК, nogovan@yandex.ru, **СУХОМЯСОВА Айталина Лукична** – к.м.н., зав. лаб., зав. МГК, aitalinas@yandex.ru, **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., зав. лаб., зав. лаб. МИ СВФУ им М.К. Аммосова, nogan@yandex.ru, **СТЕПАНОВА Светлана Кимовна** – с.н.с., биолог-лаборант МГК, **ЗАХАРОВА Валентина Аркадьевна** – м.н.с., врач-лаборант, **ПАВЛОВА Кюнна Константиновна** – к.м.н., с.н.с., врач-лаборант, **ТАПЫЕВ Евгений Викторович** – м.н.с., врач-лаборант, **ГУРИНОВА Елизавета Егоровна** – н.с., врач генетик.

зы в крови. Vives-Corrons с соавт. [цит. по 2] выделили 2 формы дефицита метгемоглобинредуктазы. При МГЕ I типа имеются только симптомы хорошо переносимой МГЕ, ферментный дефект ограничен эритроцитарной растворимой цитохром-b5-редуктазой. При МГЕ II типа выявляется умственная отсталость, а ферментный дефект генерализован и затрагивает как растворимую, так и микросомальную цитохром-b5-редуктазу в эритроцитах и лейкоцитах. Shirabe [цит. по 2] отметил, что миссенс-мутации при МГЕ II типа расположены близко от каталитического центра фермента, что приводит к сильному снижению его каталитической активности, в то время как мутации при МГЕ I типа затрагивают маргинальную часть фермента, которая влияет только на его стабильность [11].

Первой проводила исследование наследственной энзимопенической метгемоглобинемии (НЭМ) в Якутии Захарова Ф.А. в 1982 г. Среди обследованных 120 чел. (больных и родственников) выявлены 48 гомозиготных (т.е. больных НЭМ) (23 из них выявлены впервые), 45 гетерозиготных (т.е. здоровых носителей мутации НЭМ) и 12 здоровых членов семей, проживающих в Якутской АССР, а также 7 гомозиготных и 6 гетерозиготных из других районов СССР (Москва, РСФСР, Украина и Узбекистан). Выявление гомо- и гетерозиготных по НЭМ проводилось на основании определения активности метгемоглобинредутазы (МГР) и содержания MetHb в эритроцитах, а также по данным семейного и клинического обследования. Гетерозиготные не имели клинических симптомов заболевания, хотя активность МГР была снижена у них на 40-50% по сравнению с нормой. Основным клиническим проявлением заболевания у гомозиготных являлось наличие цианоза кожных покровов. Выраженность симптомов зависела от уровня MetHb «валентных гибридов» в крови. Общее состояние обследованных было удовлетворительным, что не соответствовало выраженному цианозу у некоторых из них. В анализах крови исходный уровень MetHb колебался от 10 до 44%. Активность МГР почти у всех отсутствовала (0 ед) [4].

Банщикова Е.С. обследовала 50 больных НЭМ детей, находившихся на лечении в гематологическом отделении РБ №1-Национальном центре медицины г. Якутска [1]. Дети все были якутской национальности (саха), наибольшее количество детей проживало в центральной части Якутии и вилюйской группе районов. У всех детей выявлен I тип НЭМ. Для старшей возрастной группы детей были характерны жалобы на быструю утомляемость (31,25%), головную боль (28,1%). Жалобы на боли в сердце имели прямую зависимость от уровня метгемоглобина в крови, сердцебиение, одышку (37,5%). Было выявлено большое количество дегенеративных форм эритроцитов, что может свидетельствовать о преждевременном старении эритроцитов. У детей, больных НЭМ, отмечается усиление перекисного окисления липидов при значительной слабости антиоксидантных систем, что может способствовать усилению гипоксии органов и тканей. Лечение больных НЭМ проводилось курсами аскорбиновой кислоты с учетом возраста. На фоне проводимой терапии состояние детей улучшалось: изчезали слабость, боли в сердце, уменьшался цианоз. Показатели гемограммы существенно не менялись, уровень метгемоглобина повышался до 10-12%, но в дальнейшем данные не менялись, показатели перекисного окисления умеренно повышались. Умеренное повышение перекисного окисления при лечении аскорбиновой кислотой у больных НЭМ, возможно, связано с тем, что аскорбиновая кислота в повышенных концентрациях оказывает прооксидантное действие и может привести к нежелательным эффектам. Дети, страдающие НЭМ, подлежат диспансерному наблюдению весь период детства с передачей во взрослую сеть [1].

Идентификация мутации метгемоглобинемии у якутов проводилась в лаборатории МГНЦ РАМН (г. Москва). Для исследования использовали образцы геномной ДНК 16 больных и 8 здоровых родственников из 16 якутских семей с НЭМ I типа. Диагноз верифицировался в НИИ медицинской генетики СО РАМН (г. Томск). Также в работе использованы образцы крови 9 пациентов из 8 семей, страдающих метгемоглобинемией, поступившие в лабораторию ДНК-диагностики МГНЦ РАМН в период с 2006 по 2012 г. Для обнаружения нарушений в гене *CYB5R3* методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование всей кодирующей области и мест экзон-интронных соединений данного гена образца геномной ДНК одного из пробандов, гомозиготного по гаплотипу D22S276 – D22S1178 – D22S418 – D22S1179 : 4 – 4 – 1 – 5. В результате исследования в экзоне 9 обнаружена ранее не описанная замена c.806 C>T в гомозиготном состоянии.

Частота гетерозиготного носительства мутации c.806C>T среди якутов составила 55:1000. Используя уравнение Харди-Вайнберга, а также опираясь на экспериментальные данные о том, что 2pq = 0,055, определена частота мутантного аллеля в популяции. Расчетная частота заболевания в Якутии равна 1:1250. Анализ частоты гетерозиготного носительства мутации c.806C>T проведен в выборках двух географически близких якутам народов – коряков (64 хромосомы) и чукчей (98 хромосом). В данных выборках мутация не обнаружена. Учитывая географическую и историческую близость, а также сведения о распространенности метгемоглобинемии I типа среди эскимосов Аляски, исследована ДНК представителей канадских эскимосов (78 хромосом). В данной выборке мутация c.806C>T также не обнаружена [2, 10].

С 2006 г. научными сотрудниками отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН оптимизирован ПЦР-метод диагностики НЭМ и передан в лабораторию практической медицины медико-генетической консультации РБ №1-НЦМ. Всего проведено методом ПЦР исследование мутации Pro269Leu у 522 чел., в гомозиготном состоянии она найдена у 56 чел. (больные с клинической картиной), в гетерозиготном – у 59 родственников (родители и сибсы), а у 407 чел. мутация не была обнаружена [12].

Синдром 3М (MIM 273750) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, названное по первым буквам фамилий трех авторов (Miller, McKusick, Malvaux), впервые описавших синдром в 1975 г. Заболевание характеризуется лицевыми дизморфиями, пре- и постнатальной гипоплазией конечностей и тела при нормальных размерах головы и нормальном интеллекте, и рентгенологическими изменениями в костях. Ген *CUL7* (Куллин), вызывающий синдром 3М, картирован и идентифицирован в 2005 г. группой ученых из нескольких стран мира. На данный момент у больных с синдромом 3М из 29 семей различной национальности описано 25 мутаций в гене *CUL7*. Частота заболевания в мире неизвестна, так как за последние 30 лет описано всего 50 клинических случаев и всего 1 случай ультразвуковой диагностики синдрома 3М у плода.

В якутской популяции частота синдрома 3М высока и составляет примерно 1 случай на 8600 якутов. Моле-

кулярно-генетическое исследование скрининга полного гаплоидного генома, генетическое картирование гена, идентификация мутации синдрома 3М проведены в период с 2004 по 2006 г. совместно с японскими коллегами в НИИ мозга Университета г. Ниигата (Япония) (руководитель отдела молекулярной нейронауки Осаму Онодера). Данный проект был одобрен этическим комитетом Университета г. Ниигата. Нами описаны 43 якутских больных с подтвержденным молекулярно-генетическим диагнозом синдром 3М. У всех больных выявлена одна и та же нонсенс-мутация 458insT в 25-кодирующем экзоне гена *CUL7*. Единственная мутация и выявленный гаплотип указывают на эффект основателя. В популяциях эвенков, юкагиров, эвенов, бурят Бурятии, русских Томской области гетерозиготных носителей мутации 4582insT в гене *CUL7* не встречается [8]. Разработан способ ДНК-диагностики синдрома 3М в якутской популяции (патент на изобретение РФ№2315310). Механизмы задержки роста при синдроме 3М неизвестны. Плацента у плода с синдромом 3М характеризовалась диссоциированным созреванием ворсин хориона с большим числом синцитиальных почек. У 41,9% якутских пациентов при рождении отмечены асфиксия и респираторный дистресс-синдром, 25,6% новорожденных нуждались в реанимационных мероприятиях после рождения из-за дыхательных нарушений. Гистологические исследования легких показали недоразвитие хрящевой ткани в бронхах среднего и крупного калибра с сужением межворсинчатого пространства [13]. Оформлен патент на изобретение РФ №2315310 «Способ диагностики 3М-синдрома в якутской популяции» (дата регистрации 20.01.2008 г.). Научными сотрудниками отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН разработана и внедрена в практическую медицину ПЦР-диагностика синдрома 3М. По направлению врача-генетика лаборатории МГК РБ№1-НЦМ проводится ДНК-диагностика 3М-синдрома у больных с низким ростом. Всего методом ПЦР с 2006 по 2013 г. исследовано 1668 чел., в гомозиготном состоянии найдена мутация 4582insT у 37 чел. (больные с клинической картиной), в гетерозиготном – у 135 родственников (родители и сибсы), а у 1496 чел. мутация не обнаружена. У беременных женщин при подозрении при УЗИ плода на синдром 3М, если оба супруга носители мутации 458insT, состоят на учете в МГК и генетический риск у плода на синдром 3М 25%, при согласии семьи проводится пренатальная диагностика плода. Если плод гомозиготен, с согласия семьи проводится элиминация плода. Пренатальная ДНК-диагностика на носительство мутации 3М-синдрома в МГК РБ№1-НЦМ до 2013 г. проведена 40 беременным женщинам, выявлено 11 случаев гомозиготного носительства, у 7 обнаружено гетерозиготное носительство 3М-синдрома. В 8 случаях, когда плод гомозиготен по мутации, с согласия родителей проведена элиминация. В 3 случаях родители решили пролонгировать беременность. В 7 случаях, когда плод был гетерозиготен, все беременности сохранены и продолжены [12].

Наследственные заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, частые в других регионах РФ (фенилкетонурия, муковисцидоз), включены там в список массового неонатального скрининга. Фенилкетонурия (ФКУ) – группа заболеваний, характеризующихся нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланин, поступающей в организм человека с белковой пищей. Развернутая клиническая картина заболевания включает умственную отсталость, нарушение поведения, дефект пигментации, судорожный синдром и дерматиты. Частота заболевания значительно варьирует в зависимости от популяции: от 1:4370 в Турции (Ozalp Y. et al., [цит. по 2]), до 1:80500 в Японии (Shigematsu Y.et al., [цит. по 2]). Частота ФКУ в РФ 1:7 697, в Краснодарском крае – 1: 8 376.

В МГК РБ№1-НЦМ, по данным Республиканского генетического регистра, на учете состоят 12 больных с фенилкетонурией из 11 семей со здоровыми родителями, чаще славянской и других национальностей. Среди якутов больных с фенилкетонурией не выявлено. Из 11 семей 6 проживают в г. Якутске, 5 семей с 6 больными – в других населенных пунктах республики. У всех семей один из родителей является выходцем из других регионов РФ. В 2012 г. внедрена прямая диагностика на выявление 8 частых мутаций (IVS10-11G>A, R261Q, R252W, R408W, IVS12+1G>A, R158Q, P281L, IVS4+5S>T) в гене *PAH* – фенилаланингидроксилазы (ФКУ). ДНК-тестирование проведено 53 пациентам, из которых 18 – гетерозиготные носители, 3 – больные с мутациями R408W, R158Q, R408W/R408W в гомозиготном состоянии.

Муковисцидоз (кистозный фиброз; МВ) – частое моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез и жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Распространенность МВ варьирует в разных европейских популяциях от 1:600 до 1:12000 (в среднем 1:5000) новорожденных. Частота муковисцидоза в РФ 1:11 585, в Краснодарском крае – 1:11 425 [9].

На учете в МГК РБ№1-НЦМ с муковисцидозом состоят 6 больных. В 2011 г. начата прямая ДНК-диагностика пробандов и родителей на выявление 16 частых мутаций (Del 21kb, L138ins,3944delTG, delF508, DelI507, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT, 604insA, 3849+10kbC>T, N1303K, R334W, G542X, W1282X) в гене *CFTR* при муковисцидозе. Из 246 ДНК исследованных мультиплексной ПЦР и визуализацией в 10%-ном полиакриламидном геле мутация F508del/N в гетерозиготном состоянии выявлена у 11, del21Kb/W128X – у 1, F508del/F508del в гомозиготном состоянии – у 3 больных.

Цель исследования – выявление в популяции Республики Саха (Якутия) гетерозиготного носительства генов частых наследственных болезней с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Материалы и методы исследования. Для ДНК-диагностики наследственной энзимопенической метгемоглобинемии I типа материалом исследования является венозная кровь, для ДНК-диагностики 3М-синдрома – венозная кровь и хорион плода. Сбор крови у пациентов проводили с заполнением анкеты и подписанием информированного согласия. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом с использованием протеиназы К и последующей фенол-хлороформной экстракцией. Молекулярно-генетическая диагностика мутации Pro269Leu в гене *DIA1* проводилась методом ПЦР с оригинальными олигопраймерами с последующим электрофорезом в 2%-ном агарозном геле. В норме должны образовываться фрагменты 340 и 87 п.н., в случае носительства в гомозиготном состоянии (больной) образуются фрагменты длиной 245, 95 и 87 п.н. В случае гетерозиготного носительства мутации (здоровый носитель) длины фрагментов будут 340, 245, 95 и 87 п.н.

Молекулярно-генетическая диагнос-

тика мутации 4582 insT в гене *CUL7* проводилась также методом ПЦР с оригинальными олигопраймерами с последующим электрофорезом в 3%-ном агарозном геле. В норме должны образовываться фрагменты 125, 115 п.н., в случае носительства в гомозиготном состоянии (больной) вместо фрагментов 125 и 115 образуется фрагмент длиной 240 п.н. В случае гетерозиготного носительства мутации (здоровый носитель) длины фрагментов будут 240, 125, 115 п.н.

Материалом для исследования послужила венозная кровь 282 студентов в возрасте 21-26 лет. Все студенты из случайной выборки в Медицинском институте СВФУ им. М.К. Аммосова, якутской национальности, добровольно изъявили желание тестироваться, с заполнением информированного согласия, после беседы о целях и задачах данного исследования.

Для исследования на фенилкетонурию и муковисцидоз взяты результаты неонатального скрининга. Охват неонатальным скринингом в республике за 2006-2013 гг. составляет 99,7%.

Результаты и обсуждение. Результаты анкетирования и анализ родословных студентов показали, что кровных родственников с НЭМ и синдромом 3М не выявлено. Были выявлены другие наследственные и наследственно предрасположенные заболевания у родственников первой и второй степени родства: с аутосомно-доминантным типом наследования, сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, туберкулез легких, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь и др. Тестирование на гетерозиготное носительство метгемоглобинемии проведено методом ПЦР с исследованием мутации Pro269Leu. Из 282 студентов выявлено 13 чел., гетерозиготных на НЭМ. Частота гетерозиготных носителей НЭМ в популяции саха репродуктивного возраста 46 : 1000 чел., или 1 гетерозиготный носитель НЭМ : 22 чел.

При исследовании на второе наследственное заболевание синдрома 3М гетерозиготное носительство у студентов было получено у 9 чел. Частота носительства синдрома 3М у популяции саха репродуктивного возраста – 31,3 на 1000, или 1 гетерозиготный носитель синдрома 3М на 32 чел.

По статистическим данным, в год в республике совершается около 8 тыс. браков, т.е. 16 тыс. мужчин и женщин вступают в брак. Из них представителей якутской национальности около 50%, т.е. 8 тыс. мужчин и женщин, из которых необходимо при генетическом тестировании выявить гетерозиготных носителей аутосомно-рецессивной патологии [3].

На 8 тыс. чел. якутской национальности ожидается 386 гетерозиготных носителей НЭМ и, предположительно, 250 гетерозиготных носителей синдрома 3М. При вступлении в брак случайным образом встреча 2 гетерозиготных носителей с одинаковым заболеванием довольно высока, так как у якутов существуют демографические особенности брачной структуры, которые были исследованы в республике (рисунок).

Исследования причин накопления моногенных болезней в республике выявили, что населенные пункты с небольшой численностью населения и на больших расстояниях друг от друга, плохая транспортная сеть, высокий уровень рождаемости, брачная ассортативность по национальности повышают условия для вступления в брак гетерозиготных носителей одинаковых рецессивных заболеваний [6,7].

Данные неонатального скрининга за 2006-2013 гг. исследованы для выявления частых наследственных болезней, в том числе фенилкетонурии и муковисцидоза, из-за которых в некоторых странах исследования проводятся уже при вступлении в брак.

Из 124019 новорожденных, родившихся в республике с 2006 по 2013 г., выявлено 5 больных фенилкетонурией, среди них больных саха нет. Частота фенилкетонурии в республике 1:24803 [12]. Этническая принадлежность родителей на бланках не отмечается. По данным демографических источников [5], в республике около 46% населения (т.е. 57 048 новорожденных) относятся к славянам и другим национальностям, у которых частота ФКУ сопоставима с другими регионами РФ. Таким образом, предположительно, частота ФКУ среди новорожденных, у которых встречается заболевание (славяне и другие, кроме саха), – 1:11 404.

За 2006-2013 гг. проведено скрининговое обследование на муковисцидоз 112164 новорожденных, выявлено 4 больных, все дети славянской национальности, больных саха не было. Частота муковисцидоза по республике 1:28041 среди всех новорожденных, среди славян и других примерная частота составила 1:14020 [12].

Частота фенилкетонурии и муковисцидоза в республике меньше 1: 10000, высокая степень генетической гетерогенности при фенилкетонурии и муковисцидозе затрудняет организацию массового исследования на гетерозиготное носительство данных болезней вступающих в брак граждан с целью профилактики. Проводится обследование родителей больных детей с ФКУ и муковисцидозом на гетерозиготное носительство, при сложных случаях они направляются в федеральные центры с целью пренатальной диагностики.

В связи с тем, что у саха не встречаются муковисцидоз и фенилкетонурия, являющиеся частыми наследственными заболеваниями у других народов РФ, необходимо провести исследования на гетерозиготное носительство в будущем.

Демографические причины накопления моногенных заболеваний

Заключение. Проведено исследование гетерозиготного носительства 2 частых наследственных заболеваний в популяции репродуктивного возраста. Частота выявления НЭМ и синдрома 3М сопоставима у студентов саха с частотой популяционных исследований в Республике Саха (Якутия), проведенных ранее другими исследователями.

Выявлено, что:

– Накопление наследственной метгемоглобинемии I типа и синдрома 3М в республике связано с мажорными мутациями, что облегчает молекулярную диагностику у гомо- и гетерозиготных носителей саха.

– По предварительным молекулярным исследованиям родителей и пробандов с фенилкетонурией наблюдается высокая степень генетического полиморфизма мутации гена *PAH*, что затрудняет планирование дородовой диагностики с целью профилактики данных тяжелых заболеваний.

– Частота муковисцидоза в республике среди славянских и других национальностей по предварительным данным, ниже, чем в других регионах РФ и Европы, наблюдается генетическая гетерогенность.

– Рекомендуется разработка эффективной диагностической тест-системы частых моногенных заболеваний в Республике Саха (Якутия) для определения гомо- и гетерозиготных носителей, в том числе НЭМ I типа и синдрома 3М.

– Фенилкетонурия и муковисцидоз в популяциях Европы, США и РФ являются частой наследственной патологией и рекомендованы для генетического тестирования с целью профилактики. Частота фенилкетонурии и муковисцидоза у новорожденных в Республике Саха (Якутия) ниже, чем в других регионах РФ и в Европе.

Таким образом, внедрение диагностики моногенных болезней в практическую медицину в Республике Саха (Якутия) проводится научными сотрудниками ЯНЦ КМП СО РАМН, в дальнейшем врачи-лаборанты генетики МГК по направлению врачей генетиков проводят на бюджетной основе ДНК-диагностику больных, членов семей, дородовую диагностику у семей с высоким генетическим риском. Широкое применение ДНК-диагностики при частых моногенных болезнях имеет большое социально-экономическое значение для Якутии, столь отдаленного региона Российской Федерации. Разработка эффективных тест-систем гетерозиготного и гомозиготного носительства частых моногенных заболеваний для диагностики у вступающих в брак даст возможность снизить груз наследственных болезней в республике.

Литература

1. Банщикова Е.С. Особенности клинического течения и морфофункциональное состояние эритроцитов у детей с наследственной энзимопенической метгемоглобинемией: автореф. дис… канд.мед.наук /Е.С. Банщикова. – Томск, 2002. – С.-10-19.

Banshchikova E.S. Characteristics of clinical current and morphofuncnional condition of erythrocytes at children with hereditary enzymopenic methhemoglobinemia: PhD thesis / E.S. Banshchikova. – Tomsk, 2002. – P. 10-19.

2. Галеева Н.М. Молекулярно-генетическая природа наследственной метгемоглобинемии: автореф дис… канд. мед.наук. /Н.М. Галеева. – М., 201.2 – С. 10.

Galeeva N. M. Molecular-genetic nature of hereditary methhemoglobinemia: PhD thesis /N M. Galeyeva. – M, 201.2 – P. 10.

3. Демографический ежегодник Республики Саха (Якутия). – 2011. – С.38

Demographic annual report of the Republic of Sakha (Yakutia). – 2011. – P. 38.

4. Захарова Ф.А. Клинико-биохимические особенности эритропоэза и наследственной энзимопенической метгемоглобинемии в Якутии: авторефдис… канд. мед.наук / Ф.А. Захарова. – М., 1982. – С. 12.

Zakharova F.A. Clinical-biochemical characteristics of erythropoesis and hereditary enzymopenic methhemoglobinemia in Yakutia: PhD thesis / F.A. Zakharova. – M., 1982. – P. 12.

5. Идентификация новой мутации в гене CUL7 при синдроме 3М в якутской популяции / Н.Р. Максимова, А.Н. Ноговицына, К. Хара [и др.] // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6. №11 (65). – С. 34-38.

Identification of a new mutation in CUL7 gene at 3-M syndrome in the Yakut population/ N. R. Maximova, A.N. Nogovisyna, K. Hara [et al.]// Medical genetics. – 2007. – V. 6. - №. 11 (65). – P. 34-38.

6. Кучер А.Н. Структура браков в якутских популяциях: национальный состав и инбридинг по изонимии / А.Н. Кучер, А.Л. Данилова, Л.А. Конева, А.Н. Ноговицына // Генетика. – 2010. – Т.46, №3. – С. 408-416.

Kucher A.N. Structure of marriages in the Yakut populations: national structure and inbriding on isonimia / A.N. Kucher, A.L. Danilova, L.A. Konev, A.N. Nogovitsyna // Genetics. – 2010. – V.46. - № 3. – P. 408-416.

7. Кучер А.Н. Структура браков в якутских популяциях: миграционные процессы / Кучер А.Н., Данилова А.Л., Конева Л.А., Ноговицына А.Н. // Там же. – 2010. – Т. 46, №5. – С.692-699.

Kucher A.N. Structure of marriages in the Yakut populations: migratory processes / A.N. Kucher, A.L. Danilova, L.A. Koneva, A.N. Nogovitsyna // Genetics. – 2010. – V. 46. - № 5. – P.692-699.

8. Максимова Н.Р. Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика этноспецифических форм наследственной патологии у якутов: автореф. дис… д-ра мед.наук / Н.Р. Максимова. – Томск, 2009. – 34 с.

Maximova N.R. Clinical-genealogic and molecular and genetic characteristic of ethnospecific forms of hereditary pathology in the Yakuts: MD thesis / N.R. Maximova. – Tomsk, 2009. – P.34.

9. Матулевич С.А. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена как часть системы медико-генетической помощи наслению: автореф. дис… д-ра мед. наук / С.А. Матулевич. – М., 2009. – С.11-17.

Matulevich S.A. Mass screening of newborns on hereditary diseases of metabolism as a part of system of medical-genetic help to the population: MD thesis / S.A. Matulevich. – M., 2009. – P. 11-17.

10. Молекулярно-генетическая причина наследственной метгемоглобинемии первого типа в Якутии / Н.М. Галеева, Л.П. Назаренко, С.А. Назаренко [и др.] // Медицинская генетика. – 2006. – Т.5. №9 (51). – С.– 15-19.

Molecular and genetic cause of hereditary methhemoglobinemia type 1 in Yakutia /N. M. Galeeva, L.P. Nazarenko, S.A. Nazarenko [et al.] // Medical genetics. – 2006. – V.5. - №. 9 (51). – P. – 15-19.

11. Ноговицына А.Н. Отягощенность населения Республики Саха (Якутия) наследственной патологии и анализ работы региональной медико-генетической консультации: автореф. дис… канд.мед.наук / А.Н. Ноговицына. – Томск, 2001. – С.72-79.

Nogovitsyna A.N. Hereditary pathology burdening of the population of the Republic Sakha (Yakutia) and analysis of work of the regional medico-genetic consultation: PhD thesis / A.N. Nogovitsyna. – Tomsk, 2001. – P. 72-79.

12. Отчеты годовые медико-генетической консультации РБ№1-НЦМ МЗ РС(Я) с 2006-2012 гг.

Annual reports of medico-genetic consultation of RH№1-NCM MH of RS (Y) since 2006-2012.

13. Синдром 3М у плода: ультразвуковые, молекулярно-генетические и гистологические особенности / Н.Р. Максимова, Н.А. Скрябин, Н.Л. Павлова [и др.] // Там же. – 2008. – №2. – С. 42-47.

Syndrome 3-M at a fetus: ultrasonic, molecular and genetic and histological characteristics / N.R. Maximova, N.A. Scryabin, N.L. Pavlova [et al.]// Medical genetics. – 2008. – №. 2. – P. 42-47.

И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, С.А. Коростелев, М.А. Зеленова, В.Ю. Воинова, О.С. Куринная, Ю.Б. Юров

ДИАГНОСТИКА ГЕНОМНОЙ ПАТОЛОГИИ В ГРУППЕ ДЕТЕЙ С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ И АУТИЗМОМ С ПОМОЩЬЮ SNP-ОЛИГОНУКЛЕОТИДНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО КАРИОТИПИРОВАНИЯ

УДК 76.03.39

Для оценки диагностического потенциала SNP-олигонуклеотидного молекулярного кариотипирования (наиболее эффективного метода молекулярно-цитогенетической детекции геномных вариаций) проведено исследование генома 100 детей с умственной отсталостью и/или аутизмом. Были обнаружены 8 численных и структурных хромосомных аномалий (размер: более 5 млн. пн) и 20 субмикроскопических геномных перестроек (размер: 0,5-3 млн. пн). В девяти случаях были обнаружены генные мутации в виде экзонных делеций и дупликаций, связанных с фенотипическими проявлениями. В результате был сделан вывод о том, что эффективность использованной технологии составляет не менее 37%. Помимо этого, дальнейшие исследования с помощью оригинальной биоинформатической технологии позволили в 55 случаях определить патогенетические процессы, связанные с вышеуказанными изменениями психики. Таким образом, сочетание SNP-олигонуклеотидного молекулярного кариотипирования и биоинформатических методов обладает высокой эффективностью для выявления геномной патологии и определения молекулярных механизмов нарушения психики в группе детей с умственной отсталостью и аутизмом.

Ключевые слова: молекулярная цитогенетика, полногеномное сканирование, SNP-олигонуклеотидное молекулярное кариотипирование, умственная отсталость, аутизм.

To assess SNP-oligonucleotide molecular karyotyping (molecular cytogenetic method having the highest resolution for detection of such genomic variations) in diagnostic context, we have analyzed the genome of 100 children suffering from mental retardation and/or autism. Eight numerical and structural chromosome abnormalities (size: >5 Mb) and 20 submicroscopic genomic rearrangements (size: 0.5-3 Mb) were detected. Nine cases exhibited gene mutations manifesting as exonic deletions and duplications associated with the phenotype. As a result, it was concluded that this molecular cytogenetic technique has diagnostic yield no less than 37%. Additionally, further analysis by an original bioinformatics technologies allowed uncovering pathogenic processes associated with the aforementioned mental disturbances in another 55 cases. Thus, combination of SNP-oligonucleotide molecular karyotyping and bioinformatics analysis has high efficiency for detection of genomic pathology and identification of molecular mechanisms for mental retardation and autism.

Keywords: molecular cytogenetics, whole genome scan, SNP-oligonucleotide molecular karyotyping, mental retardation, autism.

ЮРОВ Иван Юрьевич – д.б.н., зав. лаб. ФБГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, проф. Российской мед. академии последиплом. образования (г. Москва); ivan.iourov@gmail.com; **ВОРСАНОВА Светлана Григорьевна** – д.б.н., проф., зав. лаб. Обособленного структурного подразд. ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» МЗ РФ; г.н.с. Научн. центра психичес. здоровья РАМН, в.н.с. научно-образовательного центра Московского городского психолого-педагогического ун-та; svorsanova@mail.ru; **КОРОСТЕЛЕВ Сергей Анатольевич** – д.м.н., проф. Ин-та проф. образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (г. Москва), korostelevsa@sesana.ru; **ЗЕЛЕНОВА Мария Александровна** – н.с. Обособленного структурного подразд. Научно-исследоват. клинич. ин-та педиатрии; м.н.с. Научн. центра психичес. здоровья РАМН, maria_zelenova@yahoo.com; **ВОИНОВА Виктория Юрьевна** – д.м.н., в.н.с. Обособленного структурного подразд. Научно-исследоват. клинич. ин-та педиатрии, в.н.с. Научн. центра психичес. здоровья РАМН, vivoinova@yandex.ru; **КУРИННАЯ Оксана Сергеевна** – н.с. Обособленного структурного подразд. Научно-исследоват. клинич. ин-та педиатрии; н.с. научно-образовательного центра Московского городского психолого-педагогического ун-та, kurinnaiaos@mail.ru; **ЮРОВ Юрий Борисович** – д.б.н., проф., зав. лаб. Научн. центра психичес. здоровья РАМН, г.н.с. Обособленного структурного подразд. Научно-исследоват. клинич. ин-та педиатрии, y_yurov@yahoo.com.

Введение. Хромосомные аномалии и геномные перестройки являются наиболее частой формой генетической патологии, ассоциированной с умственной отсталостью и аутизмом. В последнее десятилетие наблюдается рост числа сообщений о вкладе субмикроскопических хромосомных перестроек и вариаций числа копий последовательности ДНК (copy number variations – CNV) в патогенез болезней мозга. Это, по-видимому, связано с активным внедрением методов сканирования генома посредством молекулярного кариотипирования, которое позволило оценить вариабельность генома с беспрецедентно высоким разрешением (1 тыс. пн и более) [1-4]. Суммирование полученных данных позволило выдвинуть рекомендации для выявления несбалансированных геномных перестроек, которые предлагают использовать такие методы полногеномного сканирования, как SNP-олигонуклеотидное молекулярное кариотипирование в качестве основного для генетической диагностики [8]. В группах детей с умственной отсталостью и/или аутизмом подобные формы вариаций генома выявляются в 10-50% случаев в зависимости от особенностей формирования когорты, а также использования дополнительных биоинформатических методов для оценки влияния геномных перестроек на фенотип [6, 8, 9]. Последнее является особо актуальным, поскольку CNV могут как нести функциональные последствия, так и быть непатогенными [5, 10].

Цель исследования: оценить диагностический потенциал технологии SNP-олигонуклеотидного молекулярного кариотипирования в сочетании с оригинальной биоинформатической технологией [2, 6, 7] для выявления геномной патологии в группе детей с умственной отсталостью и аутизмом.

Материал и методы исследования. Методом SNP-олигонуклеотидного молекулярного кариотипирования были исследованы несбалансированные геномные вариации у 100 детей с умственной отсталостью, аутизмом и/или врождёнными пороками развития в соответствии с ранее описанным про-

токолом [2, 6]. Для проведения исследования использовалась платформа Affymetrix для SNP-олигонуклеотидного молекулярного кариотипирования, содержащая около 2,7 млн. проб и позволяющая полногеномное сканирование с разрешением более 1 тыс. пн. Помимо этого, все обнаруженные вариации генома анализировались с помощью оригинальной биоинформатической технологии для оценки их влияния на фенотип, описанной в предыдущих работах [6, 7].

Результаты и обсуждение. В каждом исследованном случае число несбалансированных изменений генома (CNV в виде делеций и дупликаций; размер от 1 тыс. до 1,5 млн. пн) варьировало от 150 до 480. Биоинформатический анализ позволил дифференцировать между патогенными и непатогенными делециями/дупликациями. Крупные хромосомные перестройки были выявлены в восьми случаях: делеции 1p32.1p31.1 (12,075 млн. пн), 6q11.1q14.1 (18,779 млн. пн), 7q32.3q35 (15,86 млн. пн), 8p23.3p23.1 (11,152 млн. пн); дупликация 8p23.1p11.22 (26,642 млн. пн) в сочетании с делецией 8p23.3p23.1 (6,782 млн. пн); наличие дополнительных перестроенных хромосом 17 и X, а также мозаичная трисомия хромосомы X. Были также выявлены субмикроскопические геномные перестройки, затронувшие следующие хромосомные участки: 1p36.33 (делеция), 1p36.23 (делеция), 2q23.3 (делеция), 2q24.2 (делеция), 5p13.3 (дупликация), 5p13.2 (дупликация), 5q14.3 (делеция), 5q15 (делеция), 6p11.2 (делеция), 9q21.13 (делеция), 11p14.3 (дупликация), 12p13.31 (дупликация), 15q11.2 (делеция), 15q13.1 (делеция), 16p11.2 (делеция), 17p13.3 (дупликация), Xp22.12 (делеция), Xq21.1 (дупликация), Yq11.223 (дупликация) и Yq11.23 (делеция/дупликация). Размер субмикроскопических перестроек составлял от 0,5 до 3 млн. пн. Примечательно, что в 4 случаях аутизма наблюдался соматический мозаицизм по структурным хромосомным перестройкам, что соответствует данным, ранее полученным в ходе изучения соматических вариаций генома при аутистических расстройствах [11]. В девяти случаях были выявлены генные мутации: экзонные дупликации генов *KANSL1, EP300, PHEX, AFF2 (FMR2), FMR1, RB1* и экзонные делеции генов *WT1, ATXN3, AKT3*. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что диагностическая эффективность сочетания SNP-олигонуклеотидного молекулярного кариотипирования и биоинформатических методов составляет не менее 37%.

В 55 случаях были обнаружены CNV, которые затрагивали гены, обладающие повышенной экспрессией в клетках эмбрионального и постнатального мозга, а также участвующие в геномных сетях (pathways) регуляции транскрипции, клеточного цикла, репарации и репликации ДНК, аксонального наведения и нейрогенеза. Таким образом, сочетание SNP-олигонуклеотидного молекулярного кариотипирования и биоинформатических методов также позволило определить молекулярные механизмы нарушения психики в группе детей с умственной отсталостью и аутизмом.

Заключение. Опыт применения SNP-олигонуклеотидного молекулярного кариотипирования с биоинформатическим анализом, описанный в настоящей работе, указывает на то, что данный подход к выявлению генетических причин умственной отсталости и аутизма имеет высокий диагностический потенциал. Результаты подобных исследований также предоставляют возможность дальнейшего изучения молекулярных процессов, приведших к нарушению психики, с целью экзогенного влияния на них для разработки тактики терапии. Открывая новые возможности для персонифицированой (геномной) медицины, использованные технологии могут в значительной степени способствовать улучшению качества жизни пациентов с умственной отсталостью и аутизмом, вызванными различными формами геномной патологии.

Работа поддерживалась грантом Президента Российской Федерации (МД-4401.2013.7).

Литература

1. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: медико-биологические аспекты / С.Г. Ворсанова, И.Ю. Юров, И.В. Соловьев, Ю.Б. Юров. – М., 2008. – 300 с.

Heterochromatic regions of human chromosomes: medical and biological aspects / S.G. Vorsanova, I.Y. Iourov, I.V. Soloviev, Y.B. Yurov. – M., 2008. – 300.

2. Юров И.Ю. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты / И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров. – М., 2014. – 384 с.

Iourov I.Y. Genomic and chromosomal disorders of the central nervous system: molecular and cytogenetic aspects / I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, Y.B. Yurov. – M., 2014. – 384.

3. Beaudet A.L. The utility of chromosomal microarray analysis in developmental and behavioral pediatrics / A.L. Beaudet // Child Dev. – 2013. – Vol.84, №1. – P. 121 - 132.

4. Ellison J.W. Genetic basis of intellectual disability / J.W. Ellison, J.A. Rosenfeld, L.G. Shaffer // Annu. Rev. Med. – 2013. – Vol. 64. – P. 441 - 450.

5. Iourov I.Y. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases / I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, Y.B. Yurov // Curr. Genomics. – 2008. – Vol. 9, №7. – P. 452 - 465.

6. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies / I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, O.S. Kurinnaia [et al.] // Mol. Cytogenet. – 2013. – Vol. 6. – 38.

7. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain / I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, T. Liehr [et al.]. // Hum. Mol. Genet. – 2009. – Vol. 18, №14. – P. 2656 - 2669.

8. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies / D.T. Miller, M.P. Adam, S. Aradhya [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2010. – Vol. 86, №5. – P. 749 - 764.

9. The genetic landscape of autism spectrum disorders / R.O. Rosti, A.A. Sadek, K.K. Vaux, J.G. Gleeson // Dev. Med. Child. Neurol. – 2014. – Vol. 56, №1. – P. 12 - 18.

10. Array CGH in patients with developmental delay or intellectual disability: are there phenotypic clues to pathogenic copy number variants? / M. Shoukier, N. Klein, B. Auber [et al.] // Clin. Genet. – 2013. – Vol. 83, №1. – P. 53 - 65.

11. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy / Y.B. Yurov, S.G. Vorsanova, I.Y. Iourov [et al.] // J. Med. Genet. – 2007. – Vol. 44, №8. – P. 521 - 525.

С.Г. Ворсанова, И.Ю. Юров, И.А. Демидова, А.Д. Колотий, Т. Лиер, Ю.Б. Юров

УДК 76.03.39

МИКРОДЕЛЕЦИОННЫЙ СИНДРОМ 1P36: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ИХ РЕШЕНИЯ

В настоящей работе представлен сравнительный анализ методов цитогенетической и молекулярно-цитогенетической диагностики микроделеционного синдрома 1p36 в группе детей с умственной отсталостью и врожденными пороками развития. Использование цитогенетических методов позволило обнаружить терминальные делеции участка 1p36 в 0,1% случаев (2 из 1874). Молекулярно-цитогенетический анализ с помощью классической сравнительной геномной гибридизации (CGH) выявил делеции 1p36 в 1,3% случаев (2 из 150). Использование высокоразрешающей CGH на биочипах (array CGH) показало наличие микроделеции в данном участке хромосомы 1 в 2,4% случаев (3 из 125). Обнаруженные хромосомные перестройки были подтверждены методом флюоресцентной гибридизации in situ. Метод array CGH позволил охарактеризовать потерю генетического материала при микроделециях с точностью до 1-10 тыс. пн. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что молекулярная диагностика микроделеционного синдрома 1p36 требует использования таких инновационных молекулярно-цитогенетических технологий, как array CGH. Проведенное исследование также позволило впервые оценить частоту данного микроделеционного синдрома среди детей с умственной отсталостью и врожденными пороками развития в РФ, которая составляет примерно 2%.

Ключевые слова: делеция 1p36, микроделеции, молекулярная цитогенетика, полногеномное сканирование, сравнительная геномная гибридизация.

We present a comparative analysis of cytogenetic and molecular cytogenetic diagnostics methods for testing of 1p36 microdeletion syndrome in children with mental retardation and congenital malformations. Application of cytogenetic techniques allowed us to reveal terminal 1p36 deletions in 0,1% of cases (2 of 1874). Molecular cytogenetic analysis performed by conventional comparative genomic hybridization (CGH) uncovered 1p36 deletions in 1.3% cases (2 of 150). Using high-resolution microarray CGH (array CGH) we found microdeletions in 2,4 % (3 of 125) cases. Detected chromosomal rearrangements were confirmed by a fluorescent in situ hybridization. Array CGH allowed us to characterize the loss of genetic material in microdeletions with 1-10 kbp resolution. It was concluded that molecular diagnosis of 1p36 microdeletion syndrome requires the application of such innovative molecular cytogenetic technologies as array CGH. Our study enabled to estimate for the first time the frequency of 1p36 microdeletion syndrome among children with mental retardation and congenital malformations in the Russian Federation, which appeared to be about 2%.

Keywords: 1p36 deletion, microdeletions, molecular cytogenetics, whole genome scan, comparative genomic hybridization.

ВОРСАНОВА Светлана Григорьевна – д.б.н., проф., зав. лаб. Обособленного структурного подразделения ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» МЗ РФ; г.н.с. ФБГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН; в.н.с. научно-образовательного центра Московского городского психолого-педагогического ун-та, svorsanova@mail.ru; **ЮРОВ Иван Юрьевич** – д.б.н., зав. лаб. ФБГУ "Научный центр психического здоровья" РАМН, проф. Российской мед. академии последипломного образования, (г. Москва), ivan.iourov@gmail.com; **ДЕМИДОВА Ирина Александровна** – к.б.н., в.н.с. Обособленного структурного подразд. Научно-исследоват. клинич. ин-та педиатрии, в.н.с. Научного центра психического здоровья; с.н.с. научно-образовательного центра Московского городского психолого-педагогического ун-та, demidovaia@yandex.ru; **КОЛОТИЙ Алексей Дмитриевич** – к.б.н., с.н.с. Обособленного структурного подразд. Научно-исследоват. клинич. ин-та педиатрии, с.н.с. Научного центр психического здоровья; **ЛИЕР Томас** – доктор наук, PhD, зав. лаб. Института генетики человека при Ун-те Фридриха Шиллера (г. Йена, Германия), i8lith@mti.uni-jena.de; **ЮРОВ Юрий Борисович** – д.б.н., проф., зав. лаб. Научного центра психического здоровья, г.н.с. Обособленного структурного подразд. Научно-исследоват. клинич. ин-та педиатрии, y_yurov@yahoo.com.

Введение. Микроделеционный синдром 1p36 характеризуется тяжелой умственной отсталостью, задержкой физического развития, микроцефалией, микроаномалиями развития (выступающий лоб, глубоко посаженные глазные щели, запавшее переносье, гипоплазия средней части лица, асимметричные ушные раковины и расщелины губы и неба) и врожденными пороками сердца. Данная форма хромосомной патологии рассматривается как одна из наиболее частых причин умственной отсталости и врожденных пороков развития, ассоциированных с микроделециями, частота её в общей популяции составляет 1:5000, а среди детей с умственной отсталостью – 0,5-0,7% [1-4, 6].

Несмотря на то, что микроделеционный синдром 1p36 представляет собой одно из самых частых генетических заболеваний, связанных с несбалансированными структурными геномными перестройками, его молекулярная диагностика затруднена. Это проблема связана, по-видимому, с исключительным клиническим полиморфизмом и вариабельностью размеров последовательностей ДНК, затронутых подобными хромосомными перестройками [5].

Целью настоящей работы явился сравнительный анализ эффективности методов диагностики микроделеционного синдрома 1p36, основанных на использовании как классических цитогенетических, так и инновационных молекулярно-цитогенетических методов выявления структурных хромосомных перестроек.

Материал и методы исследования. В настоящей работе с помощью классических цитогенетических методов G- и C-окрашивания были исследованы образцы лимфоцитов периферической крови 1874 детей с умственной отсталостью и врожденными пороками развития. В 150 случаях для диагностики хромосомной патологии использовалась классическая сравнительная геномная гибридизация (CGH) в соответствии с ранее описанным протоколом проведения данного молекулярно-цитогенетического анализа [7]. Помимо этого, 125 случаев умственной отсталости и врожденных пороков развития у детей были также исследованы с использованием высокоразрешающей CGH на биочипах (array CGH), которая представляет собой технологию полногеномного сканирования с разрешением от одной до нескольких тысяч пн [8]. Пациенты, у которых выявлялись

потери генетического материала в вышеуказанном участке хромосомы 1, были также исследованы с помощью флюоресцентной гибридизации in situ (FISH).

Результаты и обсуждение. Цитогенетический анализ позволил выявить терминальные делеции короткого плеча хромосомы 1 в 2 случаях из 1874 (0,1%). Несмотря на то, что оба случая были подтверждены методом FISH, размер делеций и гены, вовлеченные в хромосомные перестройки, не были определены. Метод классической CGH выявил делеции в участке 1p36 у двух детей с умственной отсталостью и тяжелыми врожденными пороками развития (1,3%) из 150. Делеции представляли собой потерю последовательностей ДНК в хромосомных участках 1p36.1p36.3 и 1p36.13p36.21. Размер делеций оценивался как 12+/-2 млн пн в первом случае и 7+/-1 млн пн – во втором. Тем не менее применение классической CGH не позволило определить генный дисбаланс, вызванный микроделециями в коротком плече хромосомы 1. Высокоразрешающее сканирование генома с использованием array CGH (разрешение 1 тыс. пн и более) выявило наличие делеций в участке 1p36 у трех (2,4%) из 125 детей. Размеры делеций составили 4,44, 7,09 и 8,15 млн пн. Использованная технология сканирования генома дала возможность охарактеризовать геномные перестройки с точностью до 1 тыс. пн, а также выявить гены, потеря гетерозиготности которых произошла за счет делеции.

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование метода высокоразрешающей CGH на биочипах (array CGH) представляет собой наиболее эффективный способ детекции частых хромосомных перестроек в группе детей с умственной отсталостью и врожденными пороками развития. Несмотря на то, что ретроспективный клинико-генетических анализ показал наличие фенотипических проявлений микроделеционного синдрома 1p36, до проведения молекулярной диагностики эти случаи не ассоциировались с соответствующим генетическим заболеванием. Важно также отметить, что цитогенетический анализ позволил выявить только терминальные делеции, размер которых составлял более 25 млн пн. Метод классической CGH позволил выявить делеции в участке 1p36, но не дал возможность точно охарактеризовать последовательности ДНК, потерянные из-за выявленной перестройки. Наиболее эффективным с точки зрения диагностики оказался метод array CGH. Это коррелирует с ранее полученными данными относительно микроделеционных синдромов, исследованных с применением полногеномного сканирования [1, 2, 6]. Помимо этого, полученные данные позволили сделать вывод о том, что частота микроделеционного синдрома 1p36 среди детей с умственной отсталостью и врожденными пороками развития в Российской Федерации составляет не менее 2%.

Заключение. Сравнительный анализ цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов сканирования генома показал, что для высокоэффективной диагностики одного из наиболее частых синдромов, связанных с микроделециями, следует использовать метод высокоразрешающей CGH на биочипах (array CGH), поскольку он не только увеличивает эффективность молекулярной диагностики, но и позволяет определить последовательности ДНК, вовлечённые в перестройки, с точностью до генов. Учитывая современное развитие методов молекулярной терапии, полученная информация может послужить основой для разработки тактики научно-обоснованной терапии подобных заболеваний. Необходимо также отметить, что до настоящего времени изучение микроделеционного синдрома 1p36 в Российской Федерации фактически не проводилось. Это связано с тем, что методы высокоразрешающей молекулярно-цитогенетической диагностики сравнительно недавно начали внедряться в медико-генетическую практику. Проведенное исследование позволило решить данную проблему и показало, что частота микроделеций 1p36 среди детей с умственной отсталостью и врожденными пороками развития в Российской Федерации составляет не менее 2%.

Работа поддерживалась грантом Президента Российской Федерации (МД-4401.2013.7) и грантом российско-германского научного сотрудничества BMBF/DLR BLR 11/002.

Литература

1. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: медико-биологические аспекты / С.Г. Ворсанова, И.Ю. Юров, И.В. Соловьев, Ю.Б. Юров. – М., 2008. – 300 с.

Heterochromatic regions of human chromosomes: medical and biological aspects / S.G. Vorsanova, I.Y. Iourov, I.V. Soloviev, Y.B. Yurov. – M., 2008. – 300 p.

2. Юров И.Ю. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты / И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров. – М., 2014. – 384 с.

Iourov I.Y. Genomic and chromosomal disorders of the central nervous system: molecular and cytogenetic aspects / I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, Y.B. Yurov. – M., 2014. – 384 p.

3. Battaglia A. Del 1p36 syndrome: a newly emerging clinical entity / A. Battaglia // Brain Dev. – 2005. – Vol. 27, №5. – P. 358 - 361.

4. Gajecka M. Monosomy 1p36 deletion syndrome / M. Gajecka, K.L. Mackay, L.G. Shaffer // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. – 2007. – 145C, №4. – P. 346 - 356.

5. Recurrent interstitial 1p36 deletions: Evidence for germline mosaicism and complex rearrangement breakpoints / M. Gajecka, S.C. Saitta, A.J. Gentles [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2010. – Vol. 152A, №12. – P. 3074 - 3083.

6. Iourov I.Y. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases / I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, Y.B. Yurov // Curr. Genomics. – 2008. – Vol. 9, №7. – P.452 - 465.

7. First case of del(1)(p36.2p33) in a fetus delivered stillborn / I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, E.A. Kirillova, Y.B. Yurov // Prenat. Diagn. – 2006. – Vol. 26, №11. – P.1092 - 1093.

8. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies / I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, O.S. Kurinnaia [et al.] // Mol. Cytogenet. – 2012. – Vol. 5. – 46.

Р.Н. Иванова, В.В. Александрова, М.В. Максимова, А.В. Алексеева, А.Л. Сухомясова

УДК 575.224.232.3

СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ МЕЖДУ ХРОМОСОМАМИ 2 И 18

Описан случай транслокационной трисомии хромосомы 18. Выявленная у плода перестройка являлась результатом материнской реципрокной транслокации t(2;18)(q13;q23).

Ключевые слова: сбалансированная транслокация, хромосома 18, синдром Эдвардса, кариотипирование.

Authors describe case of translocation trisomy in chromosome 18. Proband's chromosomal aberration was a result of maternal reciprocal translocation t(2;18)(q13;q23).

Keywords: balanced translocation, chromosome 18, Edwards syndrome, karyotyping.

Введение. Хромосомная патология занимает одно из ведущих мест в структуре наследственной патологии человека. Описаны различные типы хромосомных и геномных мутаций. К геномным мутациям относятся анеуплоидии и изменение плоидности структурно неизмененных хромосом. Наиболее часто встречаются анеуплоидии в виде трисомии, при которой в кариотипе появляется одна дополнительная хромосома [2]. Это происходит вследствие неправильного расхождения тех или иных хромосом во время мейоза при гаметогенезе у одного из родителей. Наиболее известные трисомии – синдром Дауна (трисомия 21), синдром Эдвардса (трисомия 18), синдром Патау (трисомия 13).

Синдром Эдвардса – трисомия хромосомы 18. Частота встречаемости этого синдрома в популяции – 1 случай на 7000 рождений [4]. Цитогенетически синдром Эдвардса представлен в основном полной трисомией хромосомы 18. Кроме того, встречаются и мозаичные формы. Альтернативной, но очень редкой, причиной синдрома Эдвардса является «несбалансированная транслокация» [3]. Это происходит, когда один из родителей является носителем сбалансированной транслокации.

Материал и методы исследования. Проведено цитогенетическое исследование семьи, которая является носителем сбалансированной транслокации между хромосомами 2 и 18. Препараты метафазных хромосом для цитогенетического исследования были получены «прямым» методом из ворсин хориона и «непрямым» – из лимфоцитов периферической крови, культивированных в течение 72 ч, в соответствии с общепринятой методикой.

Проведен стандартный цитогенетический анализ метафазных хромосом с использованием дифференциальной окраски GTG на микроскопе Olympus BX43F, оснащенном цифровой камерой, с помощью программы автоматического кариотипирования CytoLabView.

Результаты и обсуждение. Пробанд А., 28 лет, направлена в МГК на сроке беременности 12 недель по поводу выявленных при УЗИ хромосомных маркеров у плода. У беременной отягощенный репродуктивный анамнез: первая беременность - самопроизвольный выкидыш на раннем сроке, вторая беременность – неразвивающаяся. Данная беременность, третья, протекала гладко. Генеалогический анамнез по моногенной наследственной патологии и врожденным порокам развития не отягощен (рис.1).

Фенотип: астенического телосложения, нарушение осанки, сколиотическая деформация, голова обычной формы, лицо симметричное, гипотелоризм, зубной ряд неровный. Со стороны других органов и систем без нарушений.

Данные УЗИ плода в сроке беременности 12 недель: выявлены хромосомные маркеры – увеличение толщины воротникового пространства до 6 мм, аплазия носовых костей, аномальный желточный мешок, патологический спектр кровотока в венозном протоке, не исключается ВПС.

Биохимические маркеры в сыворотке крови: свободная β-субъединица хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) – 2,67 МЕ/л /0,051 МоМ (снижена), плацентарный белок А (PAPP-A) - 3,120 МЕ/л /1,051МоМ (в пределах нормы).

Расчет индивидуального риска по трисомии 21,18,13 с использованием программы «Астрайя»: высокий риск по трисомии 21 (синдром Дауна) – 1:18, трисомии 18 (синдром Эдвардса) – 1:4, трисомии 13 (синдром Патау) – 1:88.

Учитывая наличие хромосомных маркеров, выявленных по УЗИ плода, и высокий риск по комбинированному скринингу, проведена инвазивная пренатальная диагностика – трансабдоминальная хорионбиопсия. Также проведено кариотипирование пробанда и ее супруга.

Цитогенетическое исследование: в результате исследования у супруга пробанда выявлен нормальный мужской кариотип – 46, XY, у пробанда выявлена реципрокная (сбалансированная) транслокация между хромосомами 2 и 18, кариотип: 46, XX, t(2;18)(q13;q23) (рис.2).

При кариотипировании плода были выявлены две дериватные хромосомы, являющиеся результатом материнской реципрокной транслокации t(2;18)(q13;q23) и три копии хромосомы 18 за счет дериватной хромосомы 18, унаследованной от матери. Таким образом, кариотип плода был идентифицирован как 47, XY, t(2;18)(q13;q23)mat,+18 (рис.3).

В связи с тем, что у пробанда (беременной А.) выявлена сбалансированная (реципрокная) транслокация, было проведено кариотипирование и других членов семьи: матери, сестры,

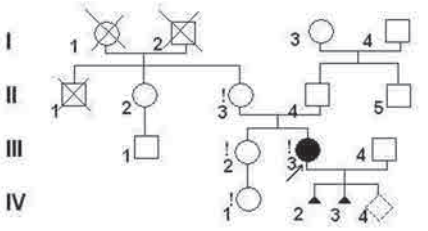


Рис.1. Родословная. Стрелкой обозначен пробанд; I–IV – поколения

Медико-генетическая консультация РБ№1-НЦМ: **ИВАНОВА Роза Николаевна** – врач генетик, м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, Ya.irn84@yandex.ru, **АЛЕКСАНДРОВА Валентина Васильевна** – врач-лаборант генетик, м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, Valentina888@yandex.ru, **МАКСИМОВА Марина Васильевна** – врач-лаборант генетик, **АЛЕКСЕЕВА Анисия Васильевна** – врач-лаборант генетик, **СУХОМЯСОВА Айталина Лукична** – к.м.н., зав. МГК, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, AitalinaS@yandex.ru.

Рис.2. Кариотип пробанда: 46,XX,t(2;18)(q13;q23) – сбалансированная транслокация между хромосомами 2 и 18

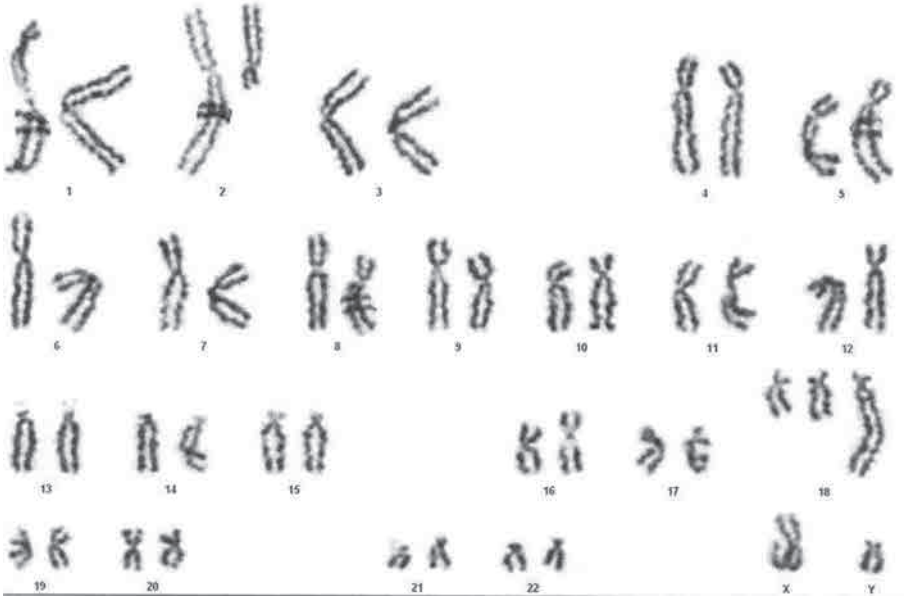


Рис.3. Кариотип плода: 47,XY, t(2;18)(q13;q23)mat,+18

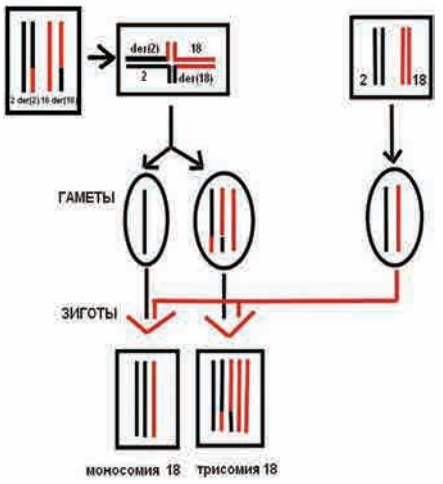


Рис.4. Носительство реципрокной транслокации. Формирование тетравалента. Расхождение хромосом 3:1

племянницы. Все трое являются носителями реципрокной транслокации t(2;18)(q13;q23).

Рассматривая механизм образования «транслокационной» трисомии синдрома Эдвардса, можно заметить, что при гетерозиготном носительстве реципрокных транслокаций в профазе мейоза хромосомы образуют не бивалент, а квадривалент – комплекс из четырех хромосом [1]. Эта сложная пространственная структура нарушает простое расхождение хромосом в анафазе, к полюсам клетки могут расходиться как по две хромосомы (сегрегация 2:2), так и три, и одна (сегрегация 3:1). В нашем случае (рис.4) в гамету попало 3 хромосомы: две хромосомы, участвующие в реципрокной транслокации, и одна хромосома 18. При слиянии такой гаметы с нормальной гаметой возникает трисомия по хромосоме 18 – синдром Эдвардса.

У пробанда на сроке 12,5 недель по медицинским показаниям – выявленная хромосомная патология у плода – транслокационная трисомия 18 (синдром Эдвардса) с неблагоприятным прогнозом – беременность была прервана с согласия семьи.

Эмпирический риск рождения больного ребенка в семьях с реципрокными транслокациями составляет около 33%, теоретический риск – 50% [4].

Заключение. Таким образом, выявленная семейная транслокация имеет существенное значение для медико-генетического консультирования с точки зрения оценки генетического прогноза и возможностей пренатальной диагностики.

Своевременно проведенная пренатальная диагностика плода позволила правильно поставить диагноз, выявить сбалансированную транслокацию у матери и оценить риск повторного случая патологии у потомства.

Литература

1. Баранов В.С. Цитогенетика эмбрионального развития человека/В.С.Баранов, Т.В. Кузнецова//Научно-практические аспекты.- СПб.: изд-во Н-Л, 2006. – С.182-186.

Baranov V.S. Cytogenetics of human embryonic development/ V.S. Baranov, T.V. Kuznecova// Scientific and practical aspects. - SPb.: N-L publishing house, 2006. – P.182-186.

2. Ворсанова С.Г. Медицинская цитогенетика/С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров: учебное пособие.- М.:МЕДПРАКТИКА, 2006. -300с.

Vorsanova S.G. Medical cytogenetics/ S.G. Vorsanova, Y.B. Yurov: teaching manual.-M.: Medpraktika, 2006.-300 p.

3. Синдром Эдвардса (трисомия 18): информационная брошюра для пациентов. http://www.pathology.leedsth.nhs.uk/pathology/Portals/0/PDFs/Edwards%20Syndrome%20%28Trisomy%2018%29.pdf

Edwards syndrome (trisomy 18): patient information leaflet. http://www.pathology.leedsth.nhs.uk/pathology/Portals/0/PDFs/Edwards%20Syndrome%20%28Trisomy%2018%29.pdf

4. Харченко Т.В. Цитологические основы наследственности/ Т.В. Харченко, А.Ю. Петруничев: учебное пособие. – СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013.- С.40-53.

Kharchenko T.V. Cytological principles of heredity/ T.V. Kharchenko, A.Y. Petrunichev: teaching manual. – SPb.: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 2013.-P.40-53.

Н.А. Скрябин, А.А. Кашеварова, И.Н. Лебедев

УДК 575.224.23:616-079.3

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТОДА МАТРИЧНОЙ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ГЕНОМНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В настоящее время методы классической цитогенетики не могут удовлетворить все возрастающие требования клинической медицины. Развитие флуоресцентных методов исследования (FISH, CGH) сделало возможным выявление многих субмикроскопических хромосомных аномалий. Дальнейшее развитие технологий привело к возникновению нового высокотехнологичного метода – сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (array-CGH, a-CGH). Данный метод применяется во многих направлениях клинической генетики, репродуктивной медицины, онкологии. Кроме практического применения, a-CGH используется в фундаментальной медицине, в особенности в изучении причин врожденных пороков развития и недифференцированной умственной отсталости, а также в фундаментальной онкологии.

Ключевые слова: a-CGH, цитогенетическая диагностика, микрочипы.

Currently, the methods of classical cytogenetics cannot meet the increasing demands of clinical medicine. The development of fluorescence in situ hybridization techniques (FISH, CGH) has made possible the identification of submicroscopic chromosome aberrations. Progress of the technology has led to the emergence of new high-tech method – comparative genomic hybridization on microarrays (array-CGH, a-CGH). This method is used in many areas of clinical genetics, reproductive medicine and oncology. Besides practical applications a-CGH is used in fundamental medicine, particularly to study the causes of congenital malformations and undifferentiated intellectual disability, as well as fundamental oncology.

Keywords: a-CGH, cytogenetic diagnostics, microarrays.

Субмикроскопические делеции и дупликации (до 10 Mb) составляют около 15% всех мутаций, обусловливающих наследственную патологию у человека [6]. Одним из наиболее информативных методов исследования для диагностики таких нарушений является сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (a-CGH). Разрешающая способность современных микрочипов достигает нескольких десятков kb, при этом сканируется до 1 млн. уникальных локусов генома. Основным преимуществом метода является чрезвычайно высокая разрешающая способность, позволяющая выявлять как субмикроскопические перестройки, так и вариации по числу копий крупных блоков повторов ДНК (Copy Number Variation, CNV). В зависимости от метода определения и используемых микрочипов, CNV составляют до 12% от всего генома человека. Вариации числа повторов могут наследоваться от родителей либо возникать de novo в любом участке генома, их размер может быть сравнительно небольшим – от нескольких сотен тысяч пар оснований. Более 41% CNV перекрываются с известными генами, что указывает на их возможную роль в регуляции экспрессии через эффект дозы или положения [1]. В дальнейшем анализ генного состава участков хромосом, затронутых микроструктурными аномалиями или CNV-полиморфизмом, позволит идентифицировать гены, дисбаланс по числу копий которых может приводить к развитию патологии. Заметное в последнее время смещение фокуса в цитогенетических исследованиях от хромосомы к гену, а также ожидаемое внедрение высокопроизводительных технологий полногеномного секвенирования позволяют констатировать появление нового направления в биологии и медицине – цитогеномики [2].

Метод a-CGH основан на принципах стандартной сравнительной геномной гибридизации (c-CGH). Дифференциально меченая контрольная ДНК (обычно меченая красным флюорохромом) и тестируемая ДНК (меченая зеленым) совместно гибридизуются с мелкими фрагментами ДНК человека, нанесенными в определенном порядке на микрочип. Различия между избытком и потерей фрагмента или сбалансированный статус основаны на соотношении флюоресценции зеленого красителя к красному для каждого фрагмента ДНК. Далее с помощью специальных программ обработки изображений все ДНК-сегменты позиционируются на конкретном участке хромосомы, формируя профиль гибридизации – количество ДНК-материала в каждом участке генома.

Микрочипы различаются по своей разрешающей способности. Чипы, использующие крупные сегменты ДНК (100-200 kb), встроенные в искусственные бактериальные хромосомы (BAC – bacterial artificial chromosome), применяются для a-CGH низкого разрешения. В среднем они имеют разрешающую способность 1 Mb (т.е. регистрируют избыток или потерю генетического материала размером 1 Mb, что примерно соответствует 1/10 хромосомного бэнда). Высокоразрешающие микрочипы имеют разрешающую способность в 50-100 kb, в них используют олигонуклеотидные последовательности длиной около 60 нуклеотидов, относительно равномерно покрывающие весь геном. Например, доступные коммерческие микрочипы на 105 000 или 244 000 олигонуклеотидов обеспечивают общее среднее покрытие генома с разрешением примерно 0,02 и 0,01 Mb соответственно, т.е. в 500 и 1000 раз более информативны, чем кариотипирование [3].

Метод a-CGH позволяет в рамках одного анализа выявить все несбалансированные хромосомные перестройки, к которым относятся анеуплоидии, несбалансированные транслокации и микроструктурные аномалии (микроделеции, микродупликации). К ограничениям метода можно отнести неспособность выявлять сбалансированные структурные аномалии (реципрокные транслокации, инверсии и робертсоновские транслокации). Также остаются не выявленными полиплоидии (три- и тетраплоидии), так как количество ДНК в исследуемом образце выровнено по сравнению с контрольной ДНК по всему геному [8].

Одним из ключевых направлений,

НИИ медицинской генетики СО РАМН (г. Томск): **СКРЯБИН Николай Алексеевич** – к.м.н., н.с., nukulay@gmail.com; **КАШЕВАРОВА Анна Александровна** – к.б.н., н.с., **ЛЕБЕДЕВ Игорь Николаевич** – д.б.н., зав. лаб.

где востребована технология CGH на микрочипах, является репродуктивная медицина. Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) актуально в связи с высокой частотой хромосомных аномалий на ранних этапах эмбрионального развития. Так, у женщин моложе 35 лет при применении ВРТ частота аномальных эмбрионов с хромосомной патологией достигает 60%, а у женщин старше 41 года – 80% [9]. Использование процедуры преимплантационной генетической диагностики (ПГД) позволяет выявлять аномальные эмбрионы, что значительно увеличивает шанс успешной имплантации бластоцисты и последующего успешного родоразрешения. В настоящее время в ПГД используются методы FISH и a-CGH. Метод FISH-диагностики позволяет единовременно оценить нарушения только по 5 хромосомам (13, 18, 21, X и Y), анеуплоидия по которым имеет клиническое значение, в то время как использование a-CGH дает возможность полногеномного скрининга как анеуплоидий, так и несбалансированных структурных аберраций.

Те же преимущества у микрочипов по отношению к FISH-анализу сохраняются и при пренатальной диагностике, где она часто используется по таким показаниям, как наличие у родителей сбалансированной транслокации. Кроме того, a-CGH применяется для выявления причин спонтанных абортов. Так, нами было исследовано 13 спонтанных выкидышей с нормальным кариотипом, установленным с помощью методов классической цитогенетики. В результате данного анализа в каждом случае было выявлено от 3 до 20 CNV, в 4 случаях обнаружены только полиморфизмы, а в 9 – потенциально патогенные CNV.

Микрочиповая технология наиболее распространена в таких направлениях клинической генетики, как диагностика умственной отсталости и пороков развития [4]. Данная тенденция обусловлена тем, что многие недифференцированные формы вышеуказанных патологий возникают вследствие различных CNV и субмикроскопических хромосомных перестроек. CNV лежат в основе 14–18% случаев умственной отсталости с неясной этиологией [5]. В настоящий момент описано 211 микроделеционных и 79 микродупликационных синдромов с вовлечением 267 геномных локусов [7]. Работы в данном направлении проводились и нашим коллективом. Нами были проанализированы 79 детей с умственной отсталостью и врожденными аномалиями с помощью микрочипов Agilent 44K и 60K. При этом у 35 (44%) пациентов не было выявлено ни одной несбалансированной аномалии. У остальных 44 пациентов были обнаружены различные CNV, которые классифицировали с помощью базы данных DGV (Database of Genomic Variants). У 22 детей наблюдались только полиморфные CNV, а у еще 22 пациентов были выявлены патогенные и потенциально патогенные CNV [4].

Микрочиповые технологии являются неотъемлемой частью современной цитогенетики. Востребованность данного метода обусловлена возможностью одномоментного анализа всего генома с чрезвычайно высокой разрешающей способностью. Учитывая значительные достижения в последнее десятилетие в этой области, а также благодаря постоянно снижающейся стоимости, технология a-CGH в ближайшем будущем может получить широкое применение в практической медицине. Для максимально эффективного внедрения данной технологии в клиническую практику необходимы не только техническое оснащение и квалифицированные кадры, но и максимальная информированность врачей-клиницистов, поскольку основным звеном медицины являются именно они.

Исследования коллектива авторов поддержаны грантом РФФИ № 14-04-32047 мол_а.

Литература

1. Клинико-генетическая характеристика недифференцированной умственной отсталости на основе матричной сравнительной геномной гибридизации / А.А. Кашеварова, Н.А. Скрябин, А.Д. Черемных [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 9. – С. 70-74.

Clinical and genetic analysis of idiopathic intellectual disability based on array comparative genomic hybridization / A.A. Kashevarova N.A., Skryabin, A.D.Cheremnykh [et al.] // Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. – 2013. – Vol. 113(9). – P. 70-74.

2. Матричная сравнительная геномная гибридизация (array-CGH) в диагностике хромосомного дисбаланса и CNV-полиморфизма при анэмбрионии / И.Н. Лебедев, А.А. Кашеварова, Н.А. Скрябин [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, вып. 2. – С. 117-125.

Array-based comparative genomic hybridization (array-CGH) in analysis of chromosomal aberrations and CNV in blighted ovum pregnancies / I.N. Lebedev, A.A. Kashevarova, N.A. Skryabin [et al.] // Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. – 2013. – V. 62(2). – P. 117-125.

3. Молекулярное кариотипирование (aCGH) как современный подход к исследованию причин невынашивания беременности / Т.В. Никитина, А.А. Кашеварова, Н.А. Скрябин [и др.] // Медицинская генетика. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 26-35.

Molecular karyotyping (aCGH) as modern approach for investigations of miscarriage causes / T.V. Nikitina, A.A. Kashevarova, N.A. Skryabin [et al.] // Medicinskaja genetika. – 2013. – V. 12. – № 1. – P. 26-35.

4. Array CGH analysis of a cohort of Russian patients with intellectual disability / A.A. Kashevarova, L.P. Nazarenko, N.A. Skryabin [et al.] // Gene. – 2013. – V. 536(1). – P. 145-150.

5. Genome arrays for the detection of copy number variations in idiopathic mental retardation, idiopathic generalized epilepsy and neuropsychiatric disorders: lessons for diagnostic workflow and research / R. Hochstenbach, J.E. Buizer-Voskamp, J.A.S. Vorstman [et al.] // Cytogenet Genome Res. – 2011. – Vol. 135. – P. 174-202.

6. Identification of disease genes by whole genome CGH arrays / L. Vissers, J.A. Veltman, A.G. Kessel [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2005. – Vol. 14. – P. 215-223.

7. Microdeletion and microduplication syndromes / Weise A., Mrasek K., Klein E. [et al.] // J Histochem Cytochem. – 2012. – Vol. 60(5). – P. 346-358.

8. Shaffer L.G. A cytogeneticist's perspective on genomic microarrays / L.G, Shaffer, B.A. Bejjani // Human Reproduction Update. – 2004. – Vol.10. – No.3. – P. 221-226.

9. Validation of microarray comparative genomic hybridization for comprehensive chromosome analysis of embryos / C. Gutierrez-Mateo, P. Colls, J. Sanchez-Garcia [et al.] // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 95(3). – P. 953-958.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ, ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616-007-07+618.33-07

Л.В. Готовцева, А.Л. Сухомясова, Т.Ю. Павлова, К.К. Павлова, Е.В. Тапыев, А.А. Петрова, М.В. Максимова, Т.Д. Павлова, А.В. Алексеева

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Проведен анализ эффективности пренатальной диагностики в медико-генетической консультации Перинатального центра ГБУ РС (Я) «Республиканская больница №1-Национальный центр медицины» за 2005-2013 гг. и влияния комбинированного пренатального скрининга на выявление хромосомных аномалий плода. Полученные данные подтверждают повышение эффективности выявления хромосомных аномалий плода после внедрения комбинированного пренатального скрининга.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, инвазивная диагностика, комбинированный скрининг, хромосомные аномалии.

The analysis of efficiency of prenatal diagnostics in the Perinatal Center «Republican Hospital № 1 - National Medical Center" medical genetic consultation for 2005-2013 and the combined effect of prenatal screening for chromosomal abnormalities of the fetus are presented in the article. These data confirm an increase of efficiency in identifying chromosomal abnormalities after the introduction of the combined prenatal screening.

Keywords: prenatal diagnostics, invasive diagnostics, combined prenatal screening, chromosomal abnormalities.

Введение. Пренатальная диагностика врожденных и наследственных болезней – это комплексная отрасль медицины, которая использует ультразвуковое исследование, инвазивную диагностику (хорионбиопсию, амнио- и кордоцентез, биопсию мышц и кожи плода) и лабораторные методы (цитогенетические, биохимические, молекулярно–генетические). Пренатальная диагностика имеет исключительно важное значение при медико-генетическом консультировании, поскольку она позволяет перейти от вероятного к однозначному прогнозированию здоровья ребенка в семьях с генетическими осложнениями. В настоящее время возможна диагностика практически всех хромосомных синдромов и наследственных болезней, биохимический дефект при которых установлен достоверно [1].

Снижение перинатальной заболеваемости и смертности является одной из основных задач в системе охраны материнства и детства, в структуре которых ведущее место занимают врожденные и наследственные заболевания. С наследственными дефектами, имеющими, как правило, тяжелое течение, появляются на свет до 2,5% новорожденных.

Одной из самых распространенных форм врожденной и наследственной патологии являются хромосомные аномалии, частота которых среди новорожденных достигает 7-8:1000. Грубые хромосомные дефекты, имеющие абсолютно неблагоприятный прогноз для жизни и здоровья, регистрируются в 2-3 случаях на 1000 новорожденных. До 70-80% хромосомных дефектов возникает в молодых и ничем не отягощенных семьях в результате новых мутаций. Это исключает возможность проведения эффективной профилактики хромосомных заболеваний и требует усовершенствования подходов к их ранней пренатальной диагностике. Среди беременных старшего (35 и более лет) возраста, а также в группе генетического риска (отягощенный семейный, акушерский и соматический анамнез), частота встречаемости хромосомных аномалий у плодов выше общепопуляционной и может достигать 4-5% [2].

В системе мероприятий пренатальной диагностики одно из важнейших мест принадлежит инвазивным методам получения плодного материала. В большинстве случаев инвазивная пренатальная диагностика проводится для исключения хромосомных и моногенных болезней плода. Группы для инвазивной пренатальной диагностики формируются по результатам комбинированного пренатального скрининга, наличия эхографических маркеров у плода, а также по результатам медико-генетического консультирования.

Эффективным методом пренатального выявления эхографических маркеров хромосомных аномалий у плода является ультразвуковая диагностика. Вероятность выявления аномалий хромосом у плода значительно повышается при наличии нескольких эхографических маркеров. Сочетание эхографических маркеров хромосомных аномалий с другими факторами риска (особенно с фактором возраста) является абсолютным показанием к дородовому определению кариотипа плода в связи с наиболее высоким риском выявления хромосомных аномалий.

Масштабная организация пренатального скрининга в Республике Саха (Якутия) была начата в конце 2011 г. В рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» начат массовый комбинированный скрининг беременных в сроки 11-13 недель 6 дней. Согласно приказу МЗ РС (Я) № 01-8/4-196а от 01.03.2011 г. «О проведении пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребенка на территории Республики Саха (Якутия)», пренатальному скринингу подлежат все беременные женщины, проживающие на территории республики, обратившиеся за медицинским наблюдением в учреждения здравоохранения.

Цель исследования – анализ эффективности пренатальной диагностики в Республике Саха (Я) и влияния комбинированного пренатального скрининга на выявление хромосомных аномалий плода.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования стали результаты инвазивной диагностики за 2005–2013 г. у 1484 беременных и комбинированного скрининга за 2012–2013 г. у 16397 беременных с по-

Сотрудники МГК РБ №1 НЦМ и ЯНЦ КМП СО РАМН: **ГОТОВЦЕВА Люция Васильевна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог, с.н.с., lutcia@list.ru; **СУХОМЯСОВА Айталина Лукична** – к.м.н., зав. МГК, зав. лаб., гл. внештат. генетик МЗ РС(Я), **ПАВЛОВА Татьяна Юрьевна** – к.м.н., н.с., гл. акушер-гинеколог МЗ РС (Я), **ПАВЛОВА Кюнна Константиновна** – к.м.н., врач-лаборант, с.н.с., **ТАПЫЕВ Евгений Викторович** – врач-лаборант, м.н.с., **ПЕТРОВА Айталина Александровна** – врач-лаборант, **МАКСИМОВА Марина Васильевна** – врач-цитогенетик, **ПАВЛОВА Туяра Дорофеевна** – врач цитогенетик, **АЛЕКСЕЕВА Анисья Васильевна** – врач цитогенетик.

мощью анализатора KRYPTOR и программного обеспечения «Астрайя».

Биохимический анализатор KRYPTOR (BRAHMS, Германия) выполняет определение уровней PAPP-A и свободной β-ХГЧ в сыворотке крови беременной. Все операции полностью автоматизированы. Специализированное программное обеспечение «Астрайя» (акушерско-гинекологическая база данных) позволяет рассчитать комбинированный риск аномалий развития плода трисомии 21 (синдром Дауна), трисомии 18 (синдром Эдвардса), трисомии 13 (синдром Патау) с учетом биохимических показателей, определяемых в двойном тесте первого триместра, и результатов УЗИ, сделанного в сроки 11-13,6 недель беременности.

Результаты и обсуждение. Количество инвазивных исследований в Республике Саха (Якутия) возрастает с каждым годом в связи с повышением раннего охвата беременных пренатальной диагностикой (табл.1), с внедрением комбинированного пренатального скрининга, при котором в группу высокого риска входят беременные с изменением биохимических показателей материнской сыворотки без ультразвуковых маркеров, увеличением количества возрастных беременных.

Основными показаниями для инвазивной пренатальной диагностики в последние годы является сочетание биохимических и ультразвуковых маркеров (табл. 2).

Эффективность инвазивной диагностики в выявлении хромосомных аномалий плода (табл.3) во все годы ее проведения превышала нижнюю границу показателя (5%) экономической эффективности инвазивной цитогенетической диагностики, наибольшие показатели отмечались в 2009 (13%) и 2013 гг. (15,9%). Осложнения инвазивной диагностики не превышали 1–2% с начала их проведения.

С 2005 по 2013 г. в МГК диагностированы хромосомные аномалии у 151 плода, а с 1999 г., с момента организации инвазивной цитогенетической диагностики в РС (Я), – у 182.

Удельный вес частой генетической патологии – синдрома Дауна, в структуре патологии в пренатальном периоде составил в 2013 г. 71 % – 21 случай (в 2012 – 44% (11), в 2011 – 47 (8), 2010

Таблица 1

Пренатальные инвазивные исследования в МГК за 2005-2013 гг., абс. число (%)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Количество беременных, которым проведена инвазивная диагностика	49	118	111	123	141	180	257	235	270
г. Якутск Районы (улусы)	24 (49) 25 (51)	48 (41) 70 (59)	56 (51) 55 (49)	64 (52) 59 (48)	80 (57) 61 (43)	83 (46) 97 (54)	145 (56) 112 (43)	111 (47,2) 124 (52,8)	125 (46,3) 145 (53,7)
Возраст до 35 лет Возраст старше 35 лет - Из них старше 39 лет	35 (71) 14 (29) 11 (79)	81 (69) 37 (31) 28 (76)	82 (74) 31 (26) 19 (61)	78 (63) 45 (37) 28 (62)	106 (75) 35 (25) 16 (46)	131 (73) 24 (13) 25 (14)	178 (69) 79 (31) 53 (21)	147 (65) 79 (35) 43 (54)	163 (60) 111 (41) 64 (57)
Количество инвазивных исследований	49	118	111	144	155	184	257	236	274

Таблица 2

Показания для инвазивной цитогенетической диагностики в РС (Я), абс. число (%)

	2009	2010	2011	2012	2013
Показания:					
Сочетанные (УЗИ, возраст)	30 (21)	27 (15)	48 (20)	18 (8)	16 (6)
Биохимические маркеры и УЗИ	5 (4)	4 (2,2)	2 (0,8)	63 (29)	53 (20)
УЗ-маркеры	55 (40)	102 (57)	101 (42)	48 (22)	45 (17)
Возраст старше 35 лет	5 (4)	31 (17)	24 (10)	12 (6)	9 (3,3)
Носительство сбалансированных перестроек	3 (2)	5 (3)	3 (1,2)	2 (0,9)	4 (1,5)
Биохимические маркеры	2 (1,5)	6 (3,4)	8 (3,3)	14 (6,4)	83 (31)
ВПР	30 (22)	13(7)	46 (19)	46 (21)	40 (15)
Прочие	7 (5)	7 (4)	7 (2,9)	14 (6)	16 (6)
Выявлено патологии по показаниям:					
УЗ-маркеры	8 (9)	9	10 (59)	2 (10)	11(30)
Возраст старше 35лет и биохимические маркеры	0	0	0	0	4 (11)
Сочетанные (УЗИ, возраст)	8 (27)	1	5 (29)	1 (5)	6 (16)
Биохимические и УЗ-маркеры (у женщин <35 лет)	1 (20)	0	2 (11,8)	9 (45)	5 (14)
Носительство сбалансированных перестроек	1 (33)	1	1 (5,8)	1 (5)	2 (5)
Биохимические и УЗ-маркеры (у женщин > 35 лет)	–	–	–	8 (40)	9 (24)

Таблица 3

Эффективность инвазивной диагностики в выявлении хромосомных аномалий плода, абс. число (%)

Выявлено патологии у плода	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Всего	6 (12)	12 (10)	9 (8)	14 (11)	18 (13)	10 (5,5)	17 (6,6)	22 (9,7)	43 (15,9)
г. Якутск	3 (50)	5 (42)	3 (33)	8 (57)	11 (61)	9 (90)	11 (65)	13 (59,1)	31 (60,8)
Районы (улусы)	3 (50)	7 (58)	6 (67)	6 (43)	7 (39)	1 (10)	6 (35)	9 (40,9)	20 (39,2)
У беременных до 35 лет	5 (83)	10 (83)	6 (67)	9 (64)	11 (61)	9 (90)	10 (59)	11 (50)	24 (47,1)
У беременных старше 35 лет	1 (17)	2 (17)	3 (33)	5 (36)	7 (39)	1 (10)	7 (41)	11 (50)	27 (52,9)

– 10, в 2009 – 61, 2008 – 40%). Отмечается высокий уровень диагностики с. Эдвардса.

Эффективность профилактики ВПР в 2013 г. значительно повысилась при выявлении хромосомной патологии (79,6%), в том числе синдрома Дауна, умеренно при костно-мышечной патологии, МВПР, ВПС. На данном этапе снизилось прерывание беременности по врожденным порокам развития плода, при которых успешно проводится хирургическая коррекция плода в условиях Перинатального центра РБ №1-НЦМ.

В табл. 4 представлены основные показатели пренатальной диагностики в РС (Я) за последние 5 лет (2009-2013 гг.). В республике инвазивные методы пренатальной диагностики применяются с 1999 г., за последние 5 лет проведена диагностика инвазивными методами 1121 беременной.

В лаборатории пренатальной диагностики МГК за 2012-2013 гг. по программе комбинированного скрининга обследовано 16397 беременных (6726 в 2012 г. и 9671 в 2013 г.). Из них 8582 женщины (52,3%) направлены из районов и 7815 (47,6%) – из г. Якутска. 2985 (18,2%) беременных в возрасте старше 35 лет и 582 (3,5%) – старше 39 лет. В группу высокого риска (значение риска 1 на 100 или больше) вошли 411 (2,5%) беременных (при качественном показателе скрининга – 1,3-2%). Из них 257 (51,3%) женщин в возрасте старше 35 лет.

В аудите участвовало 668 (4%) беременных с увеличением воротникового пространства больше 95 процентили (при эффективном скрининге должно быть 2-5% измерений ТВП больше 95 процентили и 45-50 % измерений ТВП больше медианы).

Изменения биохимических показателей материнской сыворотки отмечались у 1131 (6,9%) беременной (табл.5).

Эффективность скрининга определяется его чувствительностью (уровнем выявления) и специфичностью (уровнем ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов). В связи с тем, что от уровня ЛПР зависит количество необходимых инвазивных процедур, этот показатель не менее важен, чем выявляемость в оценке эффективности скрининга.

Инвазивная диагностика в МГК в рамках комбинированного скрининга за два года проведена 200 беременным (табл.6). Надо отметить, что с внедрением комбинированного пренатального скрининга увеличилось количество инвазивных процедур в I триместре беременности (соответственно хорионбиопсий), уменьшилось количество кордоцентеза. Всего выявлено 48 случаев (24%) хромосомной патологии, в том числе синдром Дауна – 21, синдром Эдвардса – 12, синдром Патау – 2, синдром Шерешевского-Тернера – 3, другие хромосомные аномалии – 10. Из них у женщин в возрасте 35 лет и старше выявлено 22 (46%) случая хромосомной патологии, в том числе синдрома Дауна – 11 (50%). При выявленных хромосомных аномалиях у 32 (67%) беременных отмечалось увеличение воротникового пространства больше 95-й процентили, изменение биохимических показателей материнской сыворотки – у 20 (42%) беременных.

Выявляемость хромосомной патологии по РС (Я) из числа прошедших диагностику инвазивными методами составила по комбинированному скринингу 24% (эффективность должна быть не менее 15%). Ложноотрицательные результаты выявлены у 8 (0,05%) беременных, из них у 4 проведено пренатальное кариотипирование во II триместре беременности по поводу возраста, ВПР и ЭГМХА, выявлены хромосомные аномалии (2 – синдром Дауна, 1 – синдром Эдвардса, 1 – маркерная хромосома).

Качество проведения комбинированного скрининга зависит от специфичности нашей республики: боль-

Таблица 4

Основные показатели пренатальной диагностики в МГК с 2009 по 2013 г.

Показатель	2009	2010	2011	2012	2013	Всего
Инвазивных процедур всего, из них:	164	184	258	241	274	1121
– амниоцентез	2	3	5	5	2	17 (1,5%)
– хорионбиопсия	42	38	89	99	121	389 (34,7%)
– плацентобиопсия	101	114	104	88	120	527 (47,1%)
– кордоцентез	19	29	60	48	31	187 (16,7%)
Исследование плодного материала	174	187	258	240	290	1149
В т.ч. цитогенетическое	155	168	234	226	274	1057
В т.ч. молекулярно-генетическиое	19	19	25	27	16	106
Выявлено отклонений	23	13	23	29	47	135
В т.ч. хромосомных аберраций	18	10	17	22	43	110
В т.ч. с моногенной патологией	5	3	6	7	4	25
Направлено на прерывание	101	109	100	101	97	508
– с хромосомной патологией	18	10	17	22	43	110
– моногенным заболеванием	4	3	6	7	4	24
– по нежизнеспособным/ труднокорригируемым ВПР	66	45	64	67	50	292

Таблица 5

Биохимические маркеры у беременных, обследованных в МГК в 2012-2013 гг.

Показатель	5-я ‰	Медиана	95-я ‰	
Свободная бета-субъединица ХГ (МоМ)	0,288	0,839	2,362	3,6% выше 95-й ‰
PAPP-A (MoM)	0,381	1,075	2,916	7,2% ниже 5-й ‰

Таблица 6

Пренатальная диагностика по комбинированному скринингу в РС (Я) за 2012-2013 гг.

	2012	2013	Всего
Обследовано беременных	6726	9671	16397
Выявлено с высоким риском	156	198	354
Проведено инвазивных процедур	77	123	200
Выявлено хромосомной патологии, всего	17	31	48
Из них			
– Синдром Дауна	8	13	21
– Синдром Эдвардса	6	6	12
– Синдром Патау	1	1	2
– Синдром Шерешевского-Тернера	2	1	3
– Другие хромосомные аномалии	–	10	10
Выявляемость хромосомных аномалий, %	22,0	25,2	24,0

шие проблемы у арктических улусов связаны с отдаленностью от столицы республики и населенных пунктов от районных центров, со сложной транспортной схемой, недостаточной кадровой базой.

Данные, полученные в результате комбинированного пренатального скрининга, обосновывают необходимость не только накопления собственных результатов для определения нормального уровня маркеров в крови беременных обследуемой популяции, но и корректировки МоМ с учетом региональных особенностей, так как в программном обеспечении «Астрайя» учитывается этническая принадлежность беременной, от которой зависит конечный расчет риска. Это делает необходимым составление в каждой лаборатории таблицы измерений показателей на определенной неделе беременности для расчета собственных значений медианы. Региональные значения медианы должны служить основой для расчета индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией.

Обучение и внешний аудит по программе FMF позволяет унифицировать методологию УЗИ и дает возможность считать достоверными результаты фетометрии, выполняемой данными специалистами. Это в конечном итоге определяет точность расчета индивидуального риска врожденных нарушений развития у ребенка.

Заключение. Актуальной задачей являются дальнейшее изучение прогностического значения оценки толщины воротникового пространства плода как пренатального эхографического маркера врожденных и наследственных заболеваний и разработка алгоритма комплексного обследования плодов с расширенным воротниковым пространством в различные сроки беременности. Необходимо решение вопроса о внедрении в труднодоступных районах республики молекулярного пренатального скрининга для диагностики анеуплоидий по 5 хромосомам (Х, У, 21,13,18) методом ПЦР.

С целью улучшения эффективности пренатальной диагностики следует выработать региональные фетометрийные показатели для целенаправленного формирования группы риска для инвазивной цитогенетической диагностики, внедрить новые молекулярно-генетические методы анализа кариотипа плода для решения вопроса о прогнозе для плода, тактике ведения беременности. Надлежит улучшить качественные показатели комбинированного пренатального скрининга в целом, что включает: а) охват населения скринингом не менее 80%; б) повышение параметров качества измерений ультразвуковых показателей, для чего необходимо постоянное обучение врачей пренатальной диагностики, максимальная сертификация врачей по FMF (международные сертификаты по УЗД) для более точного проведения пренатального скрининга по международным стандартам диагностики, продолжать оснащение ЛПУ в г. Якутске и в районных центрах улусов республики ультразвуковыми аппаратами высокого и экспертного класса; в) разработку региональных значений медианы биохимических маркеров для точного расчета индивидуального риска врожденных нарушений у ребенка.

Литература

1. Современные алгоритмы и новые возможности пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний: методич. рекомендации / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова, Т.К. Кащеева [и др.]; под ред. В.С. Баранова и Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2013.- 156 с.

The modern algorithms and new possibilities of prenatal diagnostics of hereditary and congenital diseases: methodological recommendations / V.S. Baranov, Kuznetsova T.V., Kashcheeva T.K. [et al.]: ed. V.S. Baranov, E.K. Ailamazyan. - SPb.: Publishing House N-L, 2013. – p.156.

2. Юдина Е.В. Ультразвуковая пренатальная диагностика хромосомных аномалий во втором триместре беременности: дисс. д-ра мед. наук / Е.В. Юдина. – М., 2003.

Yudina E.V. Ultrasound prenatal diagnostics of chromosomal abnormalities in the second trimester of pregnancy: MD diss. thesis / E.V. Yudina. – M., 2003.

УДК 616-079.3

К.К. Павлова, Е.В. Тапыев, А.А. Петрова, В.А. Захарова, С.К. Степанова, Н.Р. Максимова, А.Н. Ноговицына, А.Л. Сухомясова

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ НА МУКОВИСЦИДОЗ В РЕСПУБЛИКЕ САХА ЯКУТИЯ

Неонатальный скрининг на муковисцидоз предполагает раннюю пресимптоматическую диагностику заболевания у новорожденных. Целью исследования было определение эффективности неонатального скрининга на муковисцидоз в Республике Саха (Якутия). В работе представлены результаты неонатального скрининга, потовой пробы и молекулярно-генетического исследования образцов ДНК новорожденных с гипертрипсиногенемией (уровень иммунореактивного трипсина при первом тестировании – ИРТ > 70 нг/мл) и пациентов с наиболее частыми мутациями гена *CFTR*.

Ключевые слова: муковисцидоз, неонатальный скрининг, потовая проба, ген *CFTR*, ДНК-диагностика.

ФГБУ ЯНЦ КМП СО РАМН: **ПАВЛОВА Кюнна Константиновна** – к.м.н., с.н.с, kunna_pavlova@mail.ru, **ТАПЫЕВ Евгений Викторович** – м.н.с., **ЗАХАРОВА Валентина Аркадьевна** – м.н.с., **СТЕПАНОВА Светлана Кимовна** – с.н.с., **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., зав.лаб., **НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна** – к.м.н., с.н.с., **СУХОМЯСОВА Айталина Лукична** – к.м.н., зав.лаб.: **ПЕТРОВА Айталина Александровна** – врач-лаборант МГК РБ №1-НЦМ.

Neonatal screening for cystic fibrosis involves early presymptomatic diagnosis of the disease in newborns. The aim of the study was to determine the effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis in the Republic Sakha (Yakutia). The results of neonatal screening, sweat samples and molecular genetic testing of DNA samples from the newborns with hypertrypsinogenemia (level of immunoreactive trypsin in the first test – IRT>70 ng/ml) and patients with the most common gene mutation CFTR.

Keywords: cystic fibrosis, newborn screening, sweat test, gene *CFTR*, DNA-diagnostics.

Введение. Муковисцидоз (Cystic Fibrosis) – наиболее частая наследственная полиорганная патология, характеризующаяся выраженной генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. Это моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена MBTP (*CFTR*) (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости), характеризующееся пора-

жением экзокринных желез жизненно важных органов и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз [1]. В настоящий момент описаны более 1500 мутаций и 250 полиморфизмов в гене МВТР (*CFTR* mutation database, http://www.genet.sickkids.on.ca/*CFTR*/). Ген *CFTR* был изолирован в 1989 г. Он содержит 27 экзонов, охватывает 250 000 пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7 хромосомы. Проведенные в 1999-2000 гг. мультицентровые исследования с участием отечественных ученых (Н.И. Капранов, Е.К. Гинтер, В.С. Баранов) охватили 17 стран Центральной и Восточной Европы, включая Россию. В результате этих исследований предложен список из 33 частых мутаций, характерных для этих стран. Среди них наиболее частой является мутация delF508, вторая по частоте – del21kb (*CFTR* dele 2,3). Частота 6 мутаций (N1303K, G542X, W1282X, 3849+10kbC>T, 2143delT, 2184insA) – более 1% [3]. Частота муковисцидоза варьирует в разных популяциях мира весьма в широких пределах (например, в Европе от 1:1800 новорожденных в Ирландии до 1:26000 в Финляндии). Оценки частоты муковисцидоза в разных популяциях РФ также весьма различны (от 1:4900 до 1:12000 живорожденных) [4].

Неонатальный скрининг на муковисцидоз (МВ, CF; OMIM no.219700) – один из эффективных методов, позволяющий обеспечить раннее выявление заболевания и своевременное начало лечения, предотвратить или замедлить развитие тяжелых проявлений заболевания, ведущих к инвалидизации и/или ранней гибели ребенка. Муковисцидоз в настоящее время стал национальной приоритетной программой в Российской Федерации. В Республике Саха (Якутия) с 2006 г. в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» проводится массовый скрининг новорождённых на МВ. Наряду с фенилкетонурией, галактоземией, врожденным гипотиреозом и адреногенитальным синдромом МВ был включен в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу.

Обнаружение в 1970-е гг. повышенного уровня иммунореактивного трипсина (ИРТ) в плазме крови больных МВ послужило началом массового скрининга новорожденных на данное заболевание. Протокол скрининга на МВ в России включает 4 этапа: определение ИРТ в высушенном пятне крови новорожденного, повторный ИРТ (ретест), потовый тест и ДНК-диагностика, причем только три являются обязательными [2].

Материалы и методы. Материалом для исследования служили данные, полученные в результате обследования на МВ 112019 новорожденных за период 2006–2013 гг. Определение уровня иммунореактивного трипсина в высушенных пятнах крови осуществляли иммунофлюоресцентным методом с временным разрешением с использованием реактивов DELFIA Neonatal IRT (Perkin Elmer/Wallac, Финляндия). Исследование крови новорожденных проводилось в биохимической лаборатории медико-генетической консультации Перинатального центра Республиканской больницы №1-Национального центра медицины. При положительном результате скрининга (ИРТ >70 нг/мл) проводили повторное определение ИРТ в образцах крови. При повторно высоком уровне ИРТ (>40 нг/мл) проводили потовую пробу. Потовая проба проводилась титрованием по методу Гибсона-Кука и с помощью потового анализатора (система для стимуляции потоотделения и анализа пота) Nanoduct (Wescor, США). Измерялась "эквивалентная" концентрация хлорида натрия в потовой жидкости. За норму принимались результаты 0-60 ммоль/л, показатели 60-80 ммоль/л расценивались как пограничные, 80 ммоль/л и выше – считались позитивными для муковисцидоза. В рамках неонатального скрининга в лаборатории молекулярной генетики МГК с 2011 г. начато молекулярно-генетическое исследование гена муковисцидоза *CFTR* с использованием тест-системы CF-11 (мутации del21kb, L138ins, delI507, delF508, 394delTT, 604insA, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 3821delT, 3944delTG) и CF5-L (G542X, W1282X, N1303K, 3849+10kbC>T, R334W), разработанной ООО «Центр молекулярной генетики» (г. Москва). Выделение ДНК для молекулярно-генетических исследований проводили из цельной венозной крови и пятен крови на фильтровальной бумаге, используя набор реактивов «DNA-Blood» и «DNA-Prep» соответственно, по методике, рекомендованной изготовителем.

С декабря 2013 г. внедрена диагностика МВ методом обратной гибридизации на биочипе с помощью набора «Муковисцидоз-БиоЧип» («Алькор Био», Санкт-Петербург). Детекция гибридизованных биочипов проводится на сканере Perkin Elmer ScanRi (Perkin Elmer, США). Метод позволяет единовременно детектировать 25 наиболее часто встречающихся на территории Российской Федерации мутаций в гене *CFTR*: F508del, Del ex2-3, 2143delT, G542X, G551D, 2184insA, W1282X, N1303K, 3732delA, 1717-1G>A, 1677delTA, 2188AA-G, S1196X, 3821delT, R553X, 1078delT, I507del, 2789+5G>A, R1162X, 3849+10kbC>T, G85E, 621+1G>T, R347P, R347H, R334W. В настоящее время метод находится в стадии оптимизации.

Результаты и обсуждение. Массовый скрининг на муковисцидоз был начат в августе 2006 г. За это время было обследовано 112 019 новорожденных (охват скринингом 99,5%). Количество новорожденных с первично повышенным уровнем ИРТ – 1474 (1,3%), проведено ретестов на 21-28-й день жизни 1050 (71,2%). Повышение ИРТ при ретесте – 52 (5%).

Потовая проба титрованием по методу Гибсона-Кука в биохимической лаборатории МГК проводится с 1989 г., ежегодно выполняется около 200 проб. Анализатор пота Nanoduct применяется с 2008 г. Потовый тест на анализаторе Nanoduct проведен в 239 случаях (кроме детей с положительным ретестом мы проводили потовые пробы и детям с однократным положительным тестом, у которых по каким-либо причинам не был сделан ретест).

По результатам потового теста выявлено 4 детей с МВ: один ребенок из г. Якутска, трое из улусов – Томпонского, Мирнинского и Алданского. Мекониальный илеус имел место в одном случае. У выявленных больных детей уровень ИРТ при первом обследовании в среднем составил 184,5 нг/мл, при проведении ретеста – в среднем 160,8 нг/мл. Таким образом, при данной форме скрининга наблюдается прямая зависимость между степенью повышения биохимического маркера и долей выявленных больных.

Молекулярно-генетическое обследование с 2011 г. проведено у 246 пациентов. Гомозиготное состояние по мутации delF508 установлено у 4 пациентов, гетерозиготное – у 11, компаунд del21kb/W1282X и del21kb/2184insA – у 2 (таблица). Один ребенок умер с ИРТ > 200 нг/мл, потовая проба не проведена. Диагноз муковисцидоз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, выявившим мутацию delF508 в гомозиготном состоянии.

В результате неонатального скрининга в большинстве случаев (исключая индивидов, у которых МВ манифестирует мекониальным илеусом) пораженные МВ диагностируются до начала клинических проявлений. Связь между *CFTR*-генотипом и фе-

Результаты молекулярно-генетического исследования за 2011–2013 гг.

Год	Число исследованных	Генотип	Число выявленных
2011	24	delF508/-	3
		delF508/delF508	2
		del21kb/W1282X	1
2012	168	delF508/-	6
		delF508/delF508	1
		del21kb/2184insA	1
2013	54	delF508/-	2
		delF508/delF508	1

нотипом при МВ не является прямой. Клинические проявления МВ – следствие взаимодействия трех факторов: CFTR-мутаций, модифицирующих факторов в гене *CFTR* и/или других генах и влияния окружающей среды [5]. Классификация CFTR-мутаций основана на природе молекулярного дефекта и его влияния на функцию хлорного канала. Мутации I, II, и III классов, такие как W1282X, delF508, G542X, значительно снижают или полностью нарушают активность CFTR-канала и ассоциированы с классическим фенотипом МВ: поражением легких, повышенным уровнем хлоридов в поте, панкреатической недостаточностью и нарушением фертильности у мужчин. При мутациях IV, V и VI классов, например R334W и R117H, частичная активность хлорного канала сохраняется, хотя проводимость хлоридов снижена. Эти мутации ассоциированы с сохранением функции поджелудочной железы и поздним началом заболевания. Но следует иметь в виду, что тяжесть и характер поражений широко варьирует даже у пациентов с одинаковым генотипом [6].

Выводы. Неонатальный скрининг является единственным методом ранней диагностики муковисцидоза, позволяющим своевременно начать лечение и повысить качество и продолжительность жизни больных муковисцидозом. Неонатальный скрининг эффективен только при условии охвата не менее 98% новорожденных, своевременной доставке тест-бланков в лабораторию и бесперебойном снабжении реагентами и расходными материалами. Для полной верификации диагноза необходимо применение подтверждающих методов, таких как потовая проба по методу Гибсона-Кука, анализатор пота типа Nanoduct и молекулярно-генетические методы.

Учитывая трудоемкость теста и чувствительность результатов потовой пробы к разного рода погрешностям, к лаборатории, выполняющей тест, предъявляются определенные требования: более 150 тестов в год. Метод предъявляет высокие требования к квалификации выполняющего персонала и качеству применяемых реактивов. В то же время способ титрования не требует специальной аппаратуры и расходных материалов. Данный классический метод является «золотым стандартом» диагностики муковисцидоза. Для детей первых месяцев жизни, у которых сложно или невозможно получить достаточную для достоверного анализа навеску пота на фильтровальной бумаге, методом выбора является потовый анализатор Nanoduct. Также анализатор дает возможность провести потовый тест за пределами лаборатории.

На сегодняшний день наиболее актуальными молекулярно-генетическими методами для диагностики муковисцидоза являются мультиплексная ПЦР и гибридизация на биочипах, позволяющие одновременно детектировать ряд мутаций в гене *CFTR*. Молекулярно-генетические методы позволяют подтвердить диагноз муковисцидоз при пограничных результатах вышеуказанных потовых тестов. Ценность молекулярно-генетической диагностики заключается также в получении дополнительной информации для научных исследований. Недостатком молекулярно-генетических методов является высокая стоимость и невозможность выявления непредусмотренных применяемым методом мутаций. При проведении потовой пробы могут встречаться пограничные, а также, в небольшом проценте случаев, ложноотрицательные результаты, в таком случае необходимо провести ДНК-диагностику муковисцидоза.

Внедрение молекулярно-генетического анализа гена *CFTR* у выявленных по скринингу новорожденных больных позволило выявить тип мутации delF508, del21kb, W1282X и 2184insA в популяции Республики Саха (Якутия).

Диагностика заболевания с помощью неонатального скрининга позволяет проводить ранние лечебно-реабилитационные мероприятия, что должно привести в конечном итоге к улучшению качества и продолжительности жизни этих детей. Проведение генетического анализа до манифестации клинических проявлений необходимо для превентивных мероприятий, прогнозирования течения заболевания. Полученные данные исследования важны для планирования и реализации программ по ранней диагностике, лечению и реабилитации детей с муковисцидозом.

Литература

1. Капранов Н.И. Муковисцидоз (современные достижения и актуальные проблемы) / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. – М., 2005. – 104 с.

Kapranov N.I. Cystic fibrosis (modern achievements and challenges) / edited by N.I. Kapranov, N.Y. Kashirskaia. - M. - 2005. – 104 p.

2. Капранов Н.И. Перспективы ранней диагностики и адекватного лечения детей, больных муковисцидозом, в РФ / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, В.Д. Шерман // Муковисцидоз у детей и взрослых: мат-лы IX Национального конгресса по муковисцидозу. – 2009. – С.7-12.

Prospects for early diagnosis and appropriate treatment of children with cystic fibrosis in RF / N.I. Kapranov, N.Y. Kashirskaia, V.D. Sherman // Cystic fibrosis in adults and children: Proceedings of the IX National Congress of Cystic Fibrosis. - 2009. - P.7-12.

3. Петрова Н.В. Молекулярно-генетические особенности муковисцидоза в российских популяциях / Н.В. Петрова // Медицинская генетика. – 2006. – Т.5, прил. 1. – С.19-24.

Petrova N.V. Molecular genetic features of cystic fibrosis in the Russian populations / N.V. Petrova // Medical Genetics. - 2006. - V.5. - Appendix 1. - P.19-24.

4. Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: автореф. дис. д-ра биол. наук / Н.В. Петрова. – М., 2009. – 42 с.

Petrova N.V. Molecular genetic, clinical and genotypic characteristics of cystic fibrosis in the Russian populations: Author. dis. dr. biol. science / N.V. Petrova. - M., 2009. – 42 p.

5. Association between genetically determined pancreatic status and lung disease in adult cystic fibrosis patients / Y. Loubieres [et al.] // CHEST. – 2002. - Vol. 121, N 1. – P. 73-80.

6. *CFTR* genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis / E.F. McKone [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 130, N5. – P. 1441-1447.

О.Н. Иванова, О.Н. Березкина, Г.М. Мельчанова,
Л.Е. Сидорова, Ж.В. Кожухова

УДК 616-001:611.33+611.342(571.56)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ КРОНА У РЕБЕНКА 3 ЛЕТ 7 МЕСЯЦЕВ

В статье описан клинический случай болезни Крона, выявленной в 2014 г. у ребенка 3 лет 7 месяцев. Данная патология является редкой среди детского населения (в Республике Саха (Якутия) – 2 случая). Трудность постановки диагноза обусловлена вариабельностью клинической картины заболевания.

Ключевые слова: система гистосовместимости, клиническая ремиссия, гастроэнтерология, воспаление, желудочно-кишечный тракт.

The paper presents a clinical case of Crohn's disease, diagnosed in 2014 in a child of 3 years and 7 months. This pathology is rare among children (in the Republic Sakha (Yakutia) – 2 cases). Due to the variability of the clinical picture of the disease it is difficult to diagnose.

Keywords: system of histocompatibility, clinical remission, gastroenterology, inflammation, gastrointestinal tract.

Болезнь Крона – хроническое неспецифическое прогрессирующее трансмуральное гранулематозное воспаление ЖКТ. Чаще поражается терминальный отдел тонкой кишки, поэтому существуют такие синонимы этого заболевания, как «терминальный илеит», «гранулематозный илеит» и др. В патологический процесс может вовлекаться любой отдел пищеварительного тракта – от корня языка до заднепроходного отверстия. Частота поражения отделов кишечника убывает в следующей последовательности: терминальный илеит, колит, илеоколит, аноректальная форма и др. Выделяют также очаговую, многоочаговую и диффузную формы [1, 2, 7, 12, 15, 24]. Течение болезни Крона волнообразное, с обострениями и ремиссиями. Болезнь Крона выявляют у детей всех возрастных групп. Пик заболеваемости приходится на 13-20 лет. Среди заболевших соотношение мальчиков и девочек 1:1,1 [3–5, 19, 23, 25]. Этиология и патогенез заболевания неизвестны. Обсуждают роль инфекции (микобактерии, вирусы), токсинов, пищи, некоторых лекарственных препаратов, рассматриваемых в качестве пускового момента развития острого воспаления. Большое значение придают иммунологическим, дисбиотическим, генетическим факторам [7, 10, 11, 16, 22]. Установлена связь между системой гистосовместимости HLA и болезнью Крона, при которой часто выявляют локусы DR1 и DRw5. Клиническая картина болезни отличается большим разнообразием. Начало заболевания, как правило, постепенное, течение многолетнее с периодическими обострениями. Основной клинический симптом у детей – упорная диарея (до 10 раз в сут). Объём и частота стула зависят от уровня поражения тонкой кишки – чем он выше, тем чаще стул и, соответственно, тяжелее заболевание. Поражение тонкой кишки сопровождается синдромом мальабсорбции. В стуле периодически появляется примесь крови.

Осложнения при болезни Крона наиболее часто связаны с образованием свищей и абсцессов различной локализации, перфорацией кишки, перитонитом. Возможны непроходимость кишечника, острая токсическая дилатация толстой кишки. В общем анализе крови выявляют анемию (снижение эритроцитов, гемоглобина, гематокрита), ретикулоцитоз, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. При биохимическом анализе крови обнаруживают гипопротеинемию, гипоальбуминемию, гипокалиемию, снижение содержания микроэлементов, повышение уровня щелочной фосфатазы, а2-глобулина и С-реактивного белка [1, 2, 7, 12, 15]. Степень выраженности биохимических изменений коррелирует с тяжестью заболевания. Эндоскопическая картина при болезни Крона отличается большим полиморфизмом и зависит от стадии и протяжённости воспалительного процесса. Эндоскопически выделяют три фазы болезни: инфильтрации, язв-трещин, рубцевания [8,12,17,18,20,23].

В фазу инфильтрации (процесс локализуется в подслизистой оболочке) слизистая оболочка имеет вид «стёганого одеяла» с матовой поверхностью, сосудистый рисунок не виден. В дальнейшем появляются эрозии по типу афт с отдельными поверхностными изъязвлениями и фибринозными наложениями. В фазу язв-трещин выявляют отдельные или множественные глубокие продольные язвенные дефекты, затрагивающие и мышечный слой кишечной стенки. Пересечение трещин придаёт слизистой оболочке вид «булыжной мостовой». Вследствие значительного отёка под слизистой оболочкой, а также поражения глубоких слоев кишечной стенки просвет кишки сужается. В фазу рубцевания обнаруживают участки необратимого стеноза кишки. Характерные рентгенологические признаки (исследование обычно проводят с двойным контрастированием) – сегментарность поражений, волнистые и неровные контуры кишки. В толстой кишке определяют неровности и изъязвления по верхнему краю сегмента с сохранением гаустрации по нижнему. Диагноз устанавливают на основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторных, инструментальных, морфологических исследований [13, 21, 26]. Дифференциальную диагностику болезни Крона проводят с острыми и затяжными кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии, заболеваниями, вызванными простейшими, глистами, синдромом мальабсорбции, опухолями, неспецифическим язвенным колитом и др. Наиболее эффективными лекарственными средствами считают препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин), сульфасалазин [24, 25]. Одновременно необходимо принимать фолиевую кислоту и поливитамины с микроэлементами в возрастной дозе. В острую фазу болезни и при тяжёлых осложнениях (анемии, кахексии, поражениях суставов, эритеме и др.) назначают глюкокортикоиды (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон), реже – иммунодепрессанты (азатиоприн, циклоспорин).

ИВАНОВА Ольга Николаевна – зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, olgadoctor@list.ru; **БЕРЕЗКИНА Ольга Николаевна** – врач РБ №1-ПЦ НЦМ, гл. внештат. гастроэнтеролог РС(Я), yacenkogm@mail.ru; **МЕЛЬЧАНОВА Галина Михайловна** – зав. отделением РБ №1-ПЦ НЦМ; **СИДОРОВА Лидия Егоровна** – врач Детской городской клинической больницы №2, dgkb@mail.ru; **КОЖУХОВА Жанна Витальевна** – врач ДГКБ №2, dgkb@mail.ru.

Прогноз для выздоровления неблагоприятный, для жизни – зависит от тяжести болезни, характера её течения, наличия осложнений. Возможно достижение длительной клинической ремиссии.

Таким образом, болезнь Крона – тяжелое заболевание с вариабельным течением. На данный момент в Республике Саха (Якутия) имеются два ребенка с диагнозом болезнь Крона. Данный клинический диагноз был поставлен девочке в возрасте 3 лет 7 месяцев в 2014 г.

Цель исследования: представить клинический случай болезни Крона у девочки 3 лет 7 месяцев.

Материалы и методы. Проведен анализ 2 историй болезни ДГКБ №2 и истории болезни РБ №1-НЦМ.

Результаты исследования. Больная – ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды на 38 неделе, оперативные. Грудное вскармливание до 2,5 месяцев. Психомоторное и физическое развитие соответствовало возрасту. Ребенок заболел 10.11.2013. Появился стул с прожилками крови. Участковым педиатром назначен препарат «смекта», диагноз не установлен. 13.11.2013 отмечается ухудшение состояния, стул регулярный с кровью и ребенок госпитализируется в центральную улусную больницу с клиническим диагнозом: энтероколит неясной этиологии. Девочке проведено лечение: цефтриаксон, мезим-форте, линекс, арбидол, ампициллин, лоперамид. Состояние ребенка ухудшалось. Родители с ребенком приехали в г.Якутск на госпитализацию в Детскую городскую больницу №2. Ребенку поставлен диагноз: острый гастроэнтероколит средней степени тяжести. Токсикоз, эксикоз 1 степени. Проведен бактериологический анализ кала, высев отрицательный. В общем анализе крови отмечаются высокие цифры СОЭ – до 42 мм/ч, снижение гемоглобина до 107 г/л, тромбоциты до 414. В копрограмме кала эритроциты 37-43-45 в поле зрения. Девочка получила лечение: инфузионную терапию в течение двух дней, амикацин, смекту, гидровит, бифидумбактерин, фуразолидон. По окончании лечения ребенок выписан домой. Через неделю отмечается резкое ухудшение состояния: повышение температуры до 39 градусов, жидкий стул с кровью 4-5 раз в день. Ребенок отправлен в Якутск в РБ №1-ПЦ НЦМ, где в приемном отделении были проведены консультация хирурга и ректороманоскопия. В протоколе исследования – в просвете кишки алая кровь, слизистая кишечника отечна и гиперемирована, с геморрагическими эрозиями по 0,2 см. После консультации ребенок был отправлен в Детскую городскую клиническую больницу №2. Девочке поставлен диагноз: аденовирусный энтероколит средней степени тяжести. Микст-инфекция. Острая кишечная инфекция неустановленной этиологии с гемоколитом средней степени тяжести. Проведено лечение: сульмовер, трихопол, супракс, бромгексин, интестибактериофаг. В крови сохраняется СОЭ до 60 мм/ч, уровень гемоглобина 79 г/л, тромбоцитоза до 438. Ребенок осмотрен гастроэнтерологом. Заключение гастроэнтеролога: учитывая клинику гемоколита, лихорадку, не исключается неспецифический язвенный колит. На 4.02.14 состояние ребенка расценивается как тяжелое за счет гемоколита. 5.02.2014 девочка переведена в гастроэнтерологическое отделение РБ №1-ПЦ НЦМ, где она пробыла 5 дней и получила следующее лечение: бактисубтил, салофальк, микроклизмы с гидрокортизоном, креон, смекта и инфузионную терапию. Отмечается улучшение состояния больной, и 10.02.2014 ребенок переводится по договоренности в НЦЗД РАМН в гастроэнтерологическое отделение для уточнения диагноза. В НЦЗД диагноз болезни Крона был подтвержден.

Литература

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер. – М.: Медицина, 2001. – 527 с.

Adler G. Crohn's Disease and ulcerative colitis / G.Adler. – M: Medicine, 2001. – 527 p.

2. Алиева Э.И. Болезнь Крона у детей / Э.И. Алиева, Г. Адлер, В.Г.Румянцев // Педиатрия. – 2001. – №6. – С.75-79.

Aliyev A.I. Crohn's Disease in children / A.I. Aliyev, G. Adler, V.G. Rumyantsev // Pediatrics. – 2001. – №6. – P.75-79.

3. Андуш Т. Случаи серьезных побочных эффектов, предположительно связанные с применением инфликсимаба (ремикейда) в Германии / Т. Андуш, Э.Ф. Штанге, Д. Хефлер, Б.Келлер-Станиславски // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – № 2-3. – С. 1215-1218.

Angush T. Cases of serious side effects, presumably associated with the use of infliximab (Remicade) in Germany / T. Angush, A.T.Rod, D. Hefler, B.Keller-Stanislavski // Gastroenterology St. Petersburg. – 2004. – № 2-3. – P. 1215-1218.

4. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. – Тверь: Триада, 2002. – Р.128-130.

Belousova E.A. Ulcerative colitis and Crohn's disease / E.A. Belousova. – Tver: Triada, 2002. – S-130.

5. Беренс Р. Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков / Р. Беренс, Ш. Будерус, К.М. Келлер, фон дер И. Остен-Сакен// Dr. FalkPharmaGmbH. – 2006. -№4. – С.48-49.

Behrens P. Crohn's disease and ulcerative colitis in children and adolescents / P. Behrens, W. Buderus, K.M. Keller, von der I. Osten-Saken// Dr. FalkPharmaGmbH. – 2006. -№4. – P.48-49.

6. Валенкевич Л.Н. Клиническая энтерология / Л.Н. Валенкевич. – СПб., 2001. – 288 с.

Valenkevych L.N. Clinical enterology / L.N. Valenkevych. – SPb., 2001. – 288 p.

7. Водилова О.В. Клинические особенности болезни Крона у детей и принципы диагностики: автореф. дисс. ... канд.мед.наук / О.В. Водилова. – М., 2004. – 25 с.

Vodilova O.V. Clinical features of Crohn's disease in children and the principles of diagnosis: Avtoref. Diss. ... PhD / O.V. Vodilova. – M., 2004. – 25 p.

8. Гастроэнтерология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням / под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. – М.: Медпрактика, 2003. – С. 225-249.

Gastroenterology of children. A practical guide to childhood illnesses / edited by S.V. Belmer and A.I. Khavkin. – M.: Medpraktika, 2003. – P. 225-249.

9. Ипатов Ю.П. Лучевые методы исследования / под редакцией Ю.П. Ипатова, А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – М.: Медицина, 2002. – С. 140-179.

Ipatov Y.P. Radiation methods / edited by Y.P. Ipatov, A.A. Baranov, E.V. Klimanskiy, G.V. Rimarchuk. – M.: Medicine, 2002. – P. 140-179.

10. Клинико-лучевая диагностика болезни Крона с локализацией в тонкой кишке / Н.Ю. Петухова, Л.М.Портной, В.А. Исаков [и др.] // Радиология-практика. – 2004. – №4. – С. 8-17.

Clinical and radiological diagnosis of Crohn's disease with localization in the small intestine / N.Y.Petukhova, L.M.Portnoy, V.A. Isakov [et al.] // Radiology practice. – 2004. – №4. – P. 8-17.

11. Мазанкова Л.Н. Возрастные особенности клинических проявлений болезни Крона у детей / Л.Н. Мазанкова, О.В. Водилова, И.С. Курохтина, С.В. Лебедева // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 14, №3. – С. 1-4.

Age peculiarities of clinical manifestations of Crohn's disease in children / L.M. Mazankova, O.V. Vodilova, I.S. Kurokhtina, S.V. Lebedev // Russian journal of medicine. – 2005, 14, №3. – P. 1-4.

12. Неспецифический язвенный колит у детей и подростков / Н.Е. Щиголева, В.Г. Румянцев, С.В. Бельмер [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2002. – №2. – С. 16-18.

Ulcerative colitis in children and adolescents / N.E. Shigoleva, V.G. Rumyanzev, S.V. Belmer [et al.] // Russian pediatric journal. – 2002. – №2. – 16-18 p.

13. Парфенов А.И. Болезнь Крона: К 70-летию описания терминального илеита / А.И. Парфенов // Consilium medicum. – 2002. – Вып. 2. – С. 33-38.

Parfenov A.I. Crohn's Disease: the 70th anniversary descriptions terminal ileitis / A.I. Parfenov // Consilium medicum. – 2002. – Vol. 2. – P. 33-38.

14. Петухова Н.Ю. Случаи болезни Крона тонкой кишки, диагностированные при помощи контрастного препарата «Entero-VU» / Н.Ю. Петухова // Вестник рентгенологии и радиологии. -2005. – №5. – С. 61-64.

Petukhova N.Y. Cases of Crohn's disease of the small intestine diagnosed with using contrast agents «Entero-VU» / N.Y.Petukhova // Herald of rontgenology and radiology. -2005. – №5. – P. 61-64.

15. Петухова Н.Ю. Современные возможности рентгенологической диагностики воспа-

лительных и опухолевых заболеваний тонкой кишки: автореф. дис. ... канд.мед.наук / Н.Ю. Петухова. – М., 2002. – 28 с.

Petoukhova N.Y. Modern possibilities of x-ray diagnostics of inflammatory and neoplastic diseases of the intestine: avtoref. dis. ... PhD / H.S. Petukhova. – M., 2002. – 28 p.

16. Портной Л. М. Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии и в гастроэнтероонкологии / Л.М.Портной, Н.Ю. Петухова. – М.: Видар, 2001.– 302 с.

Portnoy L.M. Modern x-ray diagnosis in gastroenterology and gastroenter oncology / L.M. Portnoyl, N.Y. Petukhova. – M.: Vidar, 2001.– 302 p.

17. Портной Л.М. Современная лучевая диагностика болезни Крона тонкой кишки /Л.М. Портной, В.А. Исаков, И.А. Казанцева // Вестник рентгенологии, радиологии. – 2001. – №5. – С. 10-16.

Portnoy L.M. Modern radiological diagnosis of Crohn's disease of the small intestine / L. Portnoi, V.A. Isakov, I. Kazantsev // Herald of rontgenology and radiology. – 2001. – №5. – P. 10-16.

18. Портной Л.М. К вопросу о современных возможностях рентгенологической диагностики заболеваний тонкой кишки с помощью препарата «Энтеро-Вью» / Л.М.Портной, Н.Ю.Петухова, Г.А. Сташук // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2001. – №1. – С. 10-19.

Portnoy L.M. To the question of modern possibilities of x-ray diagnostics of diseases of the small intestine with the help of the drug «Entero-View» / L.M. Portnoy, N.Y. Petukhova, G.A. Stashuk // Herald of Rontgenology and radiology. – 2001. – №1. – P. 10-19.

19. Ситкин С.И. Месалазин в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Фармакокинетка и клиническая эффективность / С.И. Ситкин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. -2002. – №1.– С. 15-19.

Sitkin S.I. Mesalazine in the treatment of inflammatory bowel disease. Farmacocinetics and clinical efficacy / S.I. Sitkin // Gastroenterology St. Petersburg. -2002. – №1.– P. 15-19.

20. Федулова Э.Н. Прогноз течения и оценка эффективности лечения неспецифического язвенного колита у детей: автореф. дисс. ... канд.мед.наук / Э.Н. Федулова – М., 2003. – 25 с.

Fedulova E.N. Prognosis of effectiveness evaluation and treatment of ulcerative colitis in children: Avtoref. Diss. ... PhD / E.N. Fedulova. – M., 2003. – 25 p.

21. Чижикова М.Д. Болезнь Крона (терминальный илеит): клинико-рентгенологическая диагностика и лечение / М.Д. Чижикова, Э.С. Сиваш, А.И. Парфенов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – №1. – С. 91-93.

Chizhikova M.D. Crohn's Disease (terminal ileitis): clinical and x-ray diagnostics and treatment / M.D. Chizhikova, A.S. Sivash, A.I. Parfenov // Experimental and clinical gastroenterology. – 2002. – №1. – P. 91-93.

22. Щербаков П.Л. Воспалительные заболевания кишечника у детей. Болезнь Крона и неспецифический язвенный колит / П.Л. Щербаков // Детский доктор. – 2000. – №4. – С. 22-26.

Shcherbakov P.L. Inflammatory bowel disease in children. Crohn's disease and ulcerative colitis / P.L. Shcherbakov // Children's doctor. – 2000. – №4. – 22-26 p.

23. Ali S.I. Paediatric Crohns disease: a radiological review / S.I. Ali, H.M.L. Carty // European radiology. – 2000. – Vol. 10. – P. 1085-1094.

24. Accuracy of enteroclysis in Crohns Disease of the small bowel: a retrospective study / L.C. Cirillo, L.Camera, M. Della-Noce [et al.] // Europe Radiology – 2000. – №10. – P. 1894-1898.

25. Endoscopic and bioptic findings in the upper gastrointestinal tract in patients with Crohns disease/ M. Alcantara, R. Rodrignez, L.M. Potenciano [et al.] // Endoscopy. – 1993. – Vol. 25, № 4.– P. 282-286.

26. Paerregaard A.H.// Chronic inflammatory bowel disease in children. An epid study from eastern Denmark 1998-2000 / A.H. Paerregaard // UgeskrLaeger. – Denmark, 2002. – №23 – P.34-45.

ГЕНЕТИКА МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.С. Назаренко, А.В. Марков, Ю.А. Королёва, И.Н. Лебедев, А.А. Слепцов, А.В. Фролов, О.Л. Барбараш, В.П. Пузырёв

СТАТУС МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ КОНТРОЛЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА В ТКАНЯХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

УДК 612.143; 613.25

Проведен анализ статуса метилирования промоторов и первых экзонов генов *CDKN2A (p16INK4a, p14ARF), CDKN2B (p15INK4b)* и *RB1* в 120 образцах сонных артерий с применением двух различных технологий: метилчувствительной полимеразной цепной реакции (МЧ-ПЦР) и метилспецифичной ПЦР (МС-ПЦР). Метилирование ДНК не было выявлено в выраженных атеросклеротических бляшках или прилежащих макроскопически неизменённых тканях сосудистой стенки тех же самых больных. Установлено, что статус метилирования генов *CDKN2A, CDKN2B* и *RB1* не может быть использован в качестве маркера атеросклероза в сонных артериях человека.

Ключевые слова: метилирование ДНК, атеросклероз, *CDKN2A, CDKN2B, RB1*.

We tested the hypothesis that the aberrant methylation of the promoters and first exons of *CDKN2A (p16INK4a, p14ARF), CDKN2B (p15INK4b)* and *RB1* genes was associated with carotid atherosclerosis. The DNA methylation status of these cell cycle control-associated genes was analysed in 120 samples of carotid arteries using two different techniques: methylation-sensitive polymerase chain reaction (MS-PCR) and methylation-specific PCR (MSP-PCR). DNA methylation was not detected in advanced atherosclerotic plaques or nearby macroscopically intact tissues of the vascular wall from the same patients. The methylation status of *CDKN2A, CDKN2B* and *RB1* genes does not appear to be a marker of human carotid atherosclerosis.

Keywords: DNA methylation, atherosclerosis, *CDKN2A, CDKN2B, RB1*.

НИИ медицинской генетики СО РАМН (г. Томск): **НАЗАРЕНКО Мария Сергеевна** – н.с., **МАРКОВ Антон Владимирович** – аспирант, **КОРОЛЁВА Юлия Александровна** – ординатор, **ЛЕБЕДЕВ Игорь Николаевич** – д.б.н., зав. лаб., **СЛЕПЦОВ Алексей Анатольевич** – аспирант, **ПУЗЫРЁВ Валерий Павлович** – акад. РАМН, проф., директор; **ФРОЛОВ Алексей Витальевич** – к.м.н., н.с. НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (г. Кемерово); **БАРБАРАШ Ольга Леонидовна** – д.м.н., проф., директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

Введение. Атеросклероз и связанные с ним случаи ишемии головного мозга остаются главной причиной заболеваемости и смертности во всём мире, включая Россию. В последние годы понимание молекулярных механизмов патогенеза этих заболеваний достигло значительного прогресса.

В настоящее время самым надежным генетическим маркером атеросклеротических сосудистых заболеваний считается локус 9p21 [9]. SNP, ассоциированные с этими заболеваниями, расположены в непосредственной близости от генов *CDKN2A* (кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы *p16INK4a* и его транскрипционные варианты при изменении рамки считывания – *p14ARF* у человека и p19ARF у мыши) и *CDKN2B* (кодирует ингибитор

циклин-зависимой киназы *p15INK4b*). Белковые продукты этих генов вовлечены в регуляцию клеточного цикла и апоптоз. Делеции и аберрантное метилирование ДНК в локусе *INK4b-ARF-INK4a* часто наблюдаются при опухолях. Последние исследования на модельных животных показали, что потеря белков, связанных с контролем клеточного цикла, таких как p19ARF и Rb, обусловливает прогрессию атеросклеротического поражения, которое совпадает с изменением клеточного состава [10,13].

Кроме того, аберрантная эпигенетическая регуляция локуса 9p21 посредством антисмысловой некодирующей РНК, названной ANRIL, также способствует развитию атеросклероза [9]. Вполне возможно, что этот механизм функционирует не изолированно, а в тесной связи с другими эпигенетическими модификациями, такими как метилирование ДНК. Аберрантное метилирование промоторов приводит к транскрипционной инактивации генов, вовлечённых в клеточный цикл регуляторным *p15INK4b-p16INK4a*-циклин D/CDK4-*RB1*-опосредованным путём (*RB1*-путём) в злокачественных опухолях человека. В то же время статус метилирования этих генов при атеросклерозе не был исследован ранее.

Цель исследования: оценить статус метилирования промоторов и первых экзонов генов *CDKN2A* (*p16INK4a*, *p14ARF*), *CDKN2B* (*p15INK4b*) и *RB1* в образцах сонных артерий у пациентов с атеросклерозом.

Материалы и методы. В группу обследования включено 60 мужчин (средний возраст 62,3±6,7 лет) с диагнозом стеноза >70% сонной артерии (критерий NASCET), отобранных для хирургического лечения тяжёлого стеноза сонной артерии в ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Ишемические инсульты головного мозга были зарегистрированы в анамнезе у 21 пациента (35%). У всех пациентов были обнаружены ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия. У 26 мужчин (43,3%) наблюдался атеросклероз периферических артерий, 53 пациента (88,3%) имели гиперлипидемию. Сахарный диабет 2 типа выявлен у 50% больных. На момент операции были зарегистрированы факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и истории болезни. Данное исследование одобрено местным этическим комитетом, и от всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Образцы сосудов были получены из выраженных атеросклеротических бляшек и прилежащей макроскопически неизменённой ткани у одних и тех же пациентов. Сразу же после эндартерэктомии образцы были осмотрены, тщательно очищены от масс кальцификации, отложений липидов, тромбов и отмыты в стерильном физиологическом растворе. Все образцы, содержащие интиму и внутреннюю мышечную оболочку, замораживались в жидком азоте и хранились при температуре -80ºС до проведения молекулярного анализа.

Геномная ДНК выделена при помощи стандартной обработки протеиназой К и последующей экстракции фенол/хлороформным методом.

Статус метилирования промоторов генов *CDKN2A* (*p16INK4a*, *p14ARF*) и *RB1* был определён методом метил-чувствительной полимеразной цепной реакции (МЧ-ПЦР) [1]. Перед проведением ПЦР образцы геномной ДНК были обработаны рестриктазой *HpaII* (Fermentas, Литва). Фрагмент промотора *CDKN2A* (*p16INK4a*) размером 351 п.о. содержит 4 сайта рестрикции *HpaII*, фрагмент промотора *CDKN2A* (*p14ARF*) размером 283 п.о. содержит 6 сайтов рестрикции *HpaII* и фрагмент промотора *RB1* размером 239 п.о. содержит 4 сайта рестрикции *HpaII*, амплифицируемых в ПЦР. В качестве внутреннего ПЦР-контроля были использованы фрагменты экзона 8 EXT2 (253 п.о.) и микросателлит D9S145 (144 п.о.).

В дополнение к МЧ-ПЦР для анализа статуса метилирования экзона 1 генов *CDKN2A* (*p16INK4a*, *p14ARF*) и *CDKN2B* (*p15INK4b*) был использован другой подход – метил-специфичная ПЦР (МС-ПЦР). Первоначально проводилась бисульфитная обработка ДНК с использованием набора «EZ DNA Methylation™ Kit» («Zymo Research», США). Модифицированная бисульфитом ДНК амплифицировалась в ПЦР с двумя наборами праймеров, специфичных для метилированной последовательности ДНК и двумя наборами праймеров, специфичных для неметилированной последовательности, как описано в работах Herman с соавт. (1996) [12] и Amatya с соавт. (2004) [2]. В общей сложности с помощью МС-ПЦР было изучено 23 CpG-динуклеотида в экзоне 1 генов *CDKN2A* (*p16INK4a*, *p14ARF*) и *CDKN2B* (*p15INK4b*).

Результаты и обсуждение. Метилирование *CDKN2A*, *CDKN2B* и *RB1* было проанализировано в 120 образцах сонных артерий пациентов, больных атеросклерозом, двумя различными методами: МЧ-ПЦР и МС-ПЦР. В обработанных *HpaII* образцах ДНК из атеросклеротических бляшек (АР) и макроскопически неизменённой ткани (IT) сонных артерий продуктов ПЦР не наблюдалось (рис.1). В эксперименте с использованием МС-ПЦР для всех образцов определялось наличие только неметилированных аллелей (рис.2).

Атеросклероз является распространённым заболеванием, в патогенезе которого важную роль играет клеточная пролиферация. Этот биологический процесс лежит в основе прогрессии поражения на всех этапах: от отложения липидов до осложнений атеросклеротической бляшки [4]. Уникальная роль генов *CDKN2A* (*p16INK4a*, *p14ARF*), *CDKN2B* (*p15INK4b*) и *RB1* в клеточной пролиферации позволяет предположить их возможную роль и в атерогенезе.

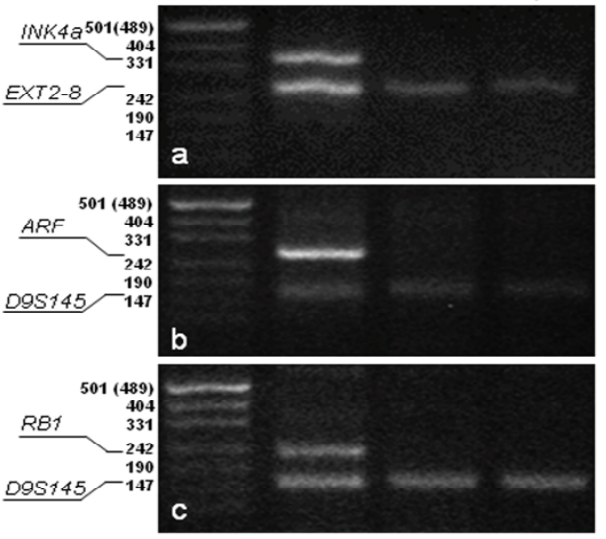


Рис. 1. Анализ МЧ-ПЦР метилирования промотора генов *CDKN2A* (*p16INK4a – a, p14ARF – b*) и *RB1* (c) в атеросклеротической бляшке (АР) и макроскопически неизменённой ткани (IT) сонных артерий пациентов, больных атеросклерозом. Показана метилчувствительная рестриктаза (*HpaII*), использованная для МЧ-ПЦР; необработанная ДНК (Control) взята в качестве положительного контроля; фрагменты экзона 8 *EXT2* и *D9S145* использованы как внутренний контроль ПЦР

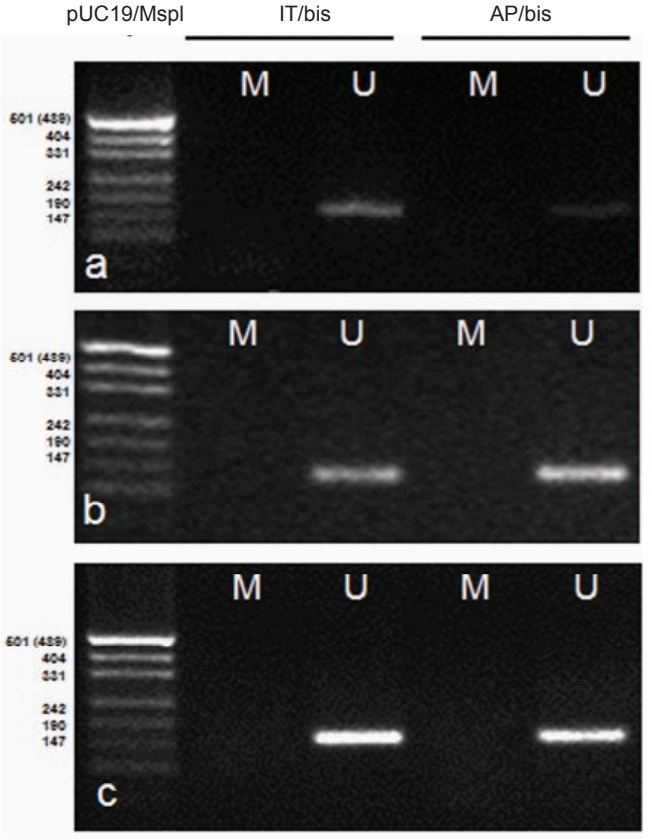


Рис. 2. Анализ МС-ПЦР метилирования 1 экзона генов *CDKN2A* (*p16INK4a – a, p14ARF – b*) и *CDKN2B* (*p15INK4b – c*) в атеросклеротической бляшке (AP) и макроскопически неизменённой ткани (IT) сонных артерий пациентов, больных атеросклерозом. ДНК, обработанная бисульфитом (bis), амплифицирована со специфичными праймерами, соответствующими метилированному (M) и неметилированному (U) состоянию интересующего локуса

Многочисленные исследования подчёркивают важность изменений состояния метилирования ДНК при атеросклерозе [3, 6]. Тем не менее на сегодняшний день лишь некоторые исследования сообщили об изменениях метилирования ДНК в сосудистых тканях пациентов с атеросклерозом, используя подход «кандидатных генов» [5,7,11,14,15] и полногеномный анализ на основе микрочипов [8].

Основным результатом данного исследования является то, что промоторы и/или первые экзоны генов *CDKN2A* (*p16INK4a*, *p14ARF*), *CDKN2B* (*p15INK4b*) и *RB1* в атеросклеротических бляшках и близлежащих макроскопически неизменённых тканях сонных артерий у одних и тех же пациентов являются неметилированными.

Метилирование ДНК в пределах промоторов генов позволяет предположить наличие его наибольшего функционального отношения к контролю экспрессии генов. Результат нашей работы согласуется с данными других авторов, показавших, что *CDKN2A* (*p16INK4a*, *p14ARF*) и *CDKN2B* (*p15INK4b*) экспрессируются в гладкомышечных клетках атеросклеротических бляшек сонных артерий и в нормальном состоянии артерий человека [9].

Данное исследование имеет некоторые ограничения. На профиль метилирования ДНК может оказывать влияние различное соотношение типов клеток, входящих в состав сосудистой стенки в разных артериальных бассейнах, что не было охарактеризовано в настоящем исследовании. Информацию о метилировании ДНК, специфичную для разных типов клеток, могла бы предоставить лазерная микродиссекция в сочетании с соответствующим количественным методом (например, пиросеквенирование).

Заключение. Исследование пациентов с выраженным атеросклерозом сонных артерий свидетельствует, что статус метилирования *CDKN2A*, *CDKN2B* и *RB1*, скорее всего, не является важным фактором, определяющим развитие атеросклероза сонных артерий у человека.

Исследование поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований (№ 10-04-00674а) и ФЦП «Научные и педагогические кадры инновационной России» (№8062).

Литература

1. Аномальное метилирование некоторых генов-супрессоров при спорадическом раке молочной железы / В.В. Землякова, А.И. Жевлова, В.В. Стрельников [и др.] // Молекулярная биология. – 2003. – Т.37, №4. – С. 696-703.

Abnormal methylation of some tumor suppressor genes at sporadic breast cancer / V. V. Zemliakova, A.I. Zhevlova, V.V. Strel'nikov [et al.] // Mol. Biol. – 2003. – V. 37, № 4. – P. 696-703.

2. Amatya V.J. Methylation of p14(ARF) gene in meningiomas and its correlation to the p53 expression and mutation / V.J. Amatya, Y. Takeshima, K. Inai // Mod. Pathol. – 2004. – V. 17, № 6. – P. 705-710.

3. Baccarelli A. Cardiovascular epigenetics: basic concepts and results from animal and human studies / A. Baccarelli, M. Rienstra, E.J. Benjamin // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2010. – V. 3. – № 6. – P. 567-573.

4. Control of cell proliferation in atherosclerosis: insights from animal models and human studies / J. J. Fuster, P. Fernandez, H. Gonzalez-Navarro [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2010. – V. 86. – № 2. – P. 254-264.

5. DNA hypomethylation and methyltransferase expression in atherosclerotic lesions / M.O. Hiltunen, M.P. Turunen, T. P. Rutanen [et al.] // Vasc. Med. – 2002. – V. 7. – № 1. – P. 5-11.

6. Epigenetics and atherosclerosis / M.P. Turunen, E. Aavik, S. Yla-Herttuala // Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – V. 1790, № 9. – P. 886-891.

7. Epigenetic changes in estrogen receptor beta gene in atherosclerotic cardiovascular tissues and in-vitro vascular senescence / J. Kim, J.Y. Kim, K.S. Song [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2007. – V. 1772, № 1. – P. 72-80.

8. Extensive demethylation of normally hypermethylated CpG islands occurs in human atherosclerotic arteries / S.A. Castillo-Diaz, M.E. Garay-Sevilla, M.A. Hernandez-Gonzalez [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2010. – V. 26, № 5. – P. 691-700.

9. Holdt L.M. Recent studies of the human chromosome 9p21 locus, which is associated with atherosclerosis in human populations / L.M. Holdt, D. Teupser // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – V. 32, № 2. – P. 196-206.

10. Macrophage retinoblastoma deficiency leads to enhanced atherosclerosis development in ApoE-deficient mice / L.S. Boesten, A.S. Zadelaar, A. Nieuwkoop [et al.] // FASEB. J. – 2006. – V. 20, № 7. – P. 953-955.

11. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system / W.S. Post, P.J. Goldschmidt-Clermont, C. C. Wilhide [et al.] // Cardiovasc. Res. – 1999. – V. 43, № 4. – P. 985-991.

12. Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands / J.G. Herman, J.R. Graff, S. Myohanen [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1996. – V. 93, №18. – P.9821-9826.

13. p19(ARF) deficiency reduces macrophage and vascular smooth muscle cell apoptosis and aggravates atherosclerosis / H. Gonzalez-Navarro, Y.N. Abu Nabah [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – V. 55, № 20. – P. 2258-2268.

14. Tissue factor pathway inhibitor-2 gene methylation is associated with low expression in carotid atherosclerotic plaques / C. Zawadzki, N. Chatelain, M. Delestre [et al.] // Atherosclerosis. – 2009. – V. 204, № 2. – P. e4-14.

15. Inactivation of monocarboxylate transporter MCT3 by DNA methylation in atherosclerosis / S. Zhu, P. J. Goldschmidt-Clermont, C. Dong // Circulation. – 2005. – V. 112, № 9. – P. 1353-1361.

УДК 616.8-085.2/.3

С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева, А.Л. Данилова, Х.А. Куртанов, Н.Р. Максимова, С.И. Софронова

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ *VKORC1* И *CYP2C9*, ВЛИЯЮЩИХ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ, У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Получены предварительные данные о частоте носительства полиморфизмов генов *VKORC1* и *CYP2C9*, влияющих на метаболизм антикоагулянтной терапии, у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения коренного этноса азиатской расы и европеоидной расы в Якутии. В группе из 15 больных исследовано носительство аллелей *CYP2C9*2* (rs1799853), *CYP2C9*3* (rs1057910) и вариантов полиморфизма *C1173T* (rs9934438) гена *VKORC1*, ассоциированных с повышенной чувствительностью к варфарину. Генотипирование *CYP2C9* выявило 3 случая гетерозиготного носительства *CYP2C9*1/*2*. Носители аллельного варианта *CYP2C9*3* в данной группе не были выявлены. Генотипирование *VKORC1* выявило 4 случая гетерозиготного носительства *1173CT* гена *VKORC1*. Среди пациентов коренного этноса азиатской расы установлено в 22,2% носительство аллеля *CYP2C9*2* и в 22,2% аллеля Т полиморфизма *C1173T* гена *VKORC1*. Применение генетического тестирования полиморфных вариантов генов *VKORC1* и *CYP2C9*, в том числе аллеля *CYP2C9*2*, рекомендуется для персонифицированной профилактики кардиоэмболического инсульта в условиях Якутии.

Ключевые слова: полиморфизм гена *VKORC1*, полиморфизм гена *CYP2C9*, кардиоэмболический инсульт, варфарин.

Preliminary data of the frequency of genetic variants *VKORC1* and *CYP2C9*, affecting sensitivity to anticoagulant therapy, in Asian indigenous and Caucasian patients with acute ischemic stroke in Yakutia is presented in this article. The frequencies of increased warfarin sensitivity alleles *CYP2C9*2* (rs1799853), *CYP2C9*3* (rs1057910) and *C1173T VKORC1* (rs9934438) polymorphism's variants were determined in the group of 15 patients. *CYP2C9* genotyping revealed 3 heterozygous for *CYP2C9*1/*2*. The allelic variant *CYP2C9*3* have not been identified in this group. *VKORC1* genotyping revealed 4 heterozygous for *1173CT VKORC1*. There were 22.2% carrier with allele *CYP2C9*2* and 22.2% with T allele of *C1173T VKORC1* polymorphism among Asian indigenous patients. Genotyping of *VKORC1* and *CYP2C9*, including *CYP2C9*2* allele, is recommended for personified prevention of the cardioembolic stroke in Yakutia.

Keywords: *VKORC1* gene polymorphism, *CYP2C9* gene polymorphism, cardioembolic stroke, warfarin.

Введение. Для первичной и вторичной профилактики инсульта при определенных клинических ситуациях применяются оральные антикоагулянты. Варфарин является наиболее распространенным препаратом из этой группы, прием которого в адекватной дозе значительно снижает риск кардиоэмболических ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак [2, 7]. Эффективность непрямых антикоагулянтов для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий намного выше, чем эффективность антиагрегантов (снижение риска заболевания на 64 и 22% соответственно) [8]. Терапевтический эффект препарата зависит от многих факторов, в том числе от индивидуальных особенностей пациента (например, массы тела, пола, этнической принадлежности), от диеты, приема медикаментов, функционального состояния печени и почек, а также от других факторов.

Установлено, что чувствительность к варфарину в определенной степени зависит от генетических факторов, например вариантов генотипов изоформы *CYP2C9* цитохрома Р450 и одной субъединицы витамин-К-эпоксид-редуктазного комплекса *VCORC1* [9].

От мутаций гена *VKORC1* зависит восприимчивость к варфарину [10]. Полиморфный вариант *C1173T* гена *VKORC1* ассоциирован с повышенной чувствительностью индивидов к варфарину. Носителям мутантного аллеля 1173T гена *VKORC1* требуются более низкие дозы варфарина по сравнению с носителями аллеля *1173C VKORC1*, при этом средняя ежедневная доза снижается на 43% для гомозиготных носителей аллеля 1173TT гена *VKORC1* и на 22% для гетерозиготных носителей 1173CT гена *VKORC1* [1]. Обнаружены межрасовые различия в частоте носительства вариантов данного гена, которые обуславливают различную чувствительность к варфарину, например у афроамериканцев (относительная устойчивость) и у азиатов (относительная чувствительность) [4]. С одной стороны, низкодозовый гаплотип *VKORC1* приводит к быстрому достижению целевого уровня МНО (международное нормализованное отношение), с другой – быстрее достигается МНО более 4, что связано с риском геморрагических осложнений [6].

Варианты генотипов изоформы *CYP2C9* цитохрома Р450 также признаны в настоящее время наиболее клинически значимыми факторами для диагностики чувствительности к варфарину. Аллели *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* ассоциированы с медленным метаболизмом препарата [13]. Частота «медленных» аллелей гена *CYP2C9* варьирует в широких пределах в различных этнических группах [3, 11]. Полиморфизмы гена *CYP2C9* также влияют на время достижения МНО > 4 [6].

Межрасовые различия в частоте носительства «дефектных» аллелей, влияющих на метаболизм варфарина, требуют учета данного фактора при терапии варфарином. Так, представителям азиатской расы рекомендуют более низкие средние дозы варфарина, в то время как представителям черной расы – более высокие средние дозы для получения терапевтического уровня МНО [12].

Цель исследования: изучить частоту аллельного носительства полиморфизмов генов *VKORC1* и *CYP2C9*, влияющих на метаболизм варфарина,

ЧУГУНОВА Саргылана Афанасьевна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, sargyc@mail.ru; **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ СВФУ, tyanic@mail.ru; **ДАНИЛОВА Анастасия Лукична** – к.б.н., н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, anadanilova@yandex.ru; **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, н.с. МИ СВФУ, hariton_kurtanov@mail.ru; **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., проф., зав. лаб. и зав. курсом МИ СВФУ, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, nogan@yandex.ru; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., зав. отделом ЯНЦ КМП СО РАМН, sara2208@mail.ru.

у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения азиатской и европеоидной рас в Якутии.

Материал и методы исследования. Обследована группа из 15 больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, в острой стадии, находившихся на стационарном лечении в Региональном сосудистом центре (г. Якутск) в 2013 г. и получивших терапию варфарином с целью вторичной профилактики инсульта. Диагноз был подтвержден данными неврологического осмотра, анамнеза, нейровизуализацией. Компьютерная томография (КТ) головного мозга проводилась на 64-срезовом мультиспиральном томографе Siemens SOMATOM Definition AS, данные интерпретировались врачом-рентгенологом. Ультразвуковое исследование сердца и брахиоцефальных сосудов проводилось на аппарате AcusonS 2000 (SiemensAG) врачом УЗИ-диагностики. Исследовались коагулирующие свойства крови (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ)), общий анализ крови, электрокардиограмма. У пациентов было получено информированное согласие на проведение генетического исследования.

Генетическое исследование проводилось в учебно-научной лаборатории «Геномная медицина» Клиники медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. Выделение ДНК проводили с помощью набора ExtraGene (Германия) и фенол-хлороформного метода. Генетическое типирование *CYP2C9*2* (rs1799853), *CYP2C9*3* (rs1057910) и *VKORC1 C1173T* (rs9934438) проведено с помощью ПЦР-наборов НПФ «Литех» (Москва).

Результаты и обсуждение. В обследованной группе (n=15) было 7 пациентов мужского пола (46,7%). Средний возраст – 65 лет (min – 41, max – 81). По этническому составу больные распределились следующим образом: 9 чел. (60%) азиатской расы коренной этнической принадлежности (саха), 5 чел. (33,3) – европеоидной и прочие – 1 чел. (6,7%). У 13 пациентов (86,7%) был диагностирован ишемический инсульт, у 2 (13,3%) – транзиторная ишемическая атака. В обследованной группе кроме того диагностированы: фибрилляция предсердий – 11 случаев (73,3%), пороки сердца – 4 (26,7), в том числе оперированные клапаны сердца – 2 (13,3), хроническая ревматическая болезнь – 5 (33,3), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 9 (60,0), инфаркт миокарда – 1 (6,7), артериальная гипертензия – 13 (86,7), сахарный диабет – 3 (20,0), расширение полостей сердца – 9 (60,0), деформирующий остеоартроз – 1 (6,7%). Пациенты не имели противопоказаний к назначению антикоагулянтной терапии, в том числе гематологических заболеваний, эрозивно-язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, печеночной или почечной недостаточности в стадии декомпенсации, геморрагического инсульта в анамнезе, выраженной степени артериальной гипертензии на момент обследования.

По результатам генотипирования полиморфизмов гена *CYP2C9* в большинстве случаев выявлены гомозиготные аллельные носители *CYP2C9*1* (n=12, 80%) (таблица). Гетерозиготные носители *CYP2C9*2* выявлены в 3 случаях (20%), все они являлись носителями варианта *CYP2C9*1/*2*. Носители аллельного варианта *CYP2C9*3* в данной группе не были выявлены.

Генотипирование *C1173T* в гене *VKORC1* установило, что гомозиготными носителями варианта *C* были 11 пациентов (73,3%). Гетерозиготы данного полиморфизма *C/T* были выявлены в 4 случаях (26,7%). Гомозиготных носителей аллеля *T* в данной группе не найдено.

Таким образом, в обследуемой группе доля носителей аллелей, ассоциированных с повышенной чувствительностью к варфарину, составила 40% (n=6), в том числе 4 гетерозиготных носителя аллеля Т полиморфизма *C1173T* гена *VKORC1* (26,7%) и 3 носителя генотипа *CYP2C9*2* (20%), при этом 1 пациентка являлась носителем «дефектных» аллелей обоих генов.

Из числа носителей «дефектных» аллелей было 4 пациента азиатской расы коренной этнической принадлежности (генотип *CYP2C9*1/*2* (n=2; 22,2% от общего числа пациентов данного этноса) и генотип C/T полиморфизма *C1173T* гена *VKORC1* (n=2; 22,2%), а также 2 пациента европеоидной расы, один из которых был носителем двух «дефектных» аллелей (генотип *CYP2C9*1/*2* (n=2; 40% от общего числа пациентов данного этноса) и генотип C/T полиморфизма *C1173T* гена *VKORC1* (n=1; 20%)).

Установлено, что существуют межэтнические различия в носительстве вариантов гена *CYP2C9*. Так, по данным [5], в корейской популяции аллельный вариант *CYP2C9*3* встречается реже по сравнению с европейской. Аллельный вариант *CYP2C9*2* отсутствует в популяциях Восточной Азии, включая корейцев, или присутствует в небольшой части случаев и является более редким, чем аллельный вариант *CYP2C9*3*. В соответствии с этим был сделан вывод об отсутствии необходимости в рутинном генотипировании аллеля *CYP2C9*2* в данной популяции [5]. Наши данные, напротив, подтверждают необходимость типирования аллеля *CYP2C9*2* для исследования индивидуальной чувствительности к варфарину у представителей коренного этноса азиатской расы Якутии.

Приводим два примера сопоставления данных генотипирования по исследуемым полиморфизмам генов *CYP2C9* и *VKORC1* с динамикой коагулирующих свойств крови при лечении варфарином у больных с острыми ишемическими цереброваскулярными событиями. Данные случаи приведены с учетом показателей демографических и лабораторных данных, сопутствующих заболеваний, вредных привычек, медикаментозной терапии, начальной дозы варфарина.

Распределение частоты генотипов исследуемых полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1* в зависимости от этнического и гендерного признаков

Этническая принадлежность	Гендерный признак	Генотип			
		*CYP2C9*1/ *1*	*CYP2C9*1/ *2*	*VKORC11173 C/C*	*VKORC11173 C/T*
Коренной этнос азиатской расы (n=9) (абс.)	Мужчины	3	1	3	1
	Женщины	4	1	4	1
Европеоидная раса (n=5) (абс.)	Мужчины	3	0	3	0
	Женщины	1	1	0	2
Прочие (n=1) (абс.)	Женщины	1	0	1	0
Всего (абс.,%)	15 (100)	12 (80)	3 (20)	11 (73,3)	4 (26,7)

Клиническое наблюдение 1. Пациент Р., 68 лет, русский, мужской пол, диагноз: ишемический инсульт в бассейне левой задней мозговой артерии (кардиоэмболический вариант). ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. ПИКС неизвестной давности (передней и нижней стенок). Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. ППС. Недостаточность МК 1 степени (ст.), ТК 1 ст. Вторичная дилатация обеих предсердий сердца. ХСН II А ст. II ФК (по NYHA). Гипертоническая болезнь III ст. Артериальная гипертония III ст., риск ССО 4. ГЛЖ. Мультифокальный атеросклероз. Атеросклероз аорты, створок АК, МК. Состояние после перенесенного ишемического инсульта (2012 г). Деформирующий остеоартроз голеностопных суставов. ФНС 1 ст.

Рост 175 см, масса тела 95 кг. Не курит. Прием препаратов: амиодарон, противогрибковые препараты, сульфаниламиды на момент исследования – не принимает, статины – принимает аторис в дозе 20 мг, а также препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) 75 мг в сутки. Исходное МНО (до применения варфарина) – 1.14. Тромбоциты – 242x10^9/L, ПТИ – 82,1%, АЧТВ – 29,7, начальная доза варфарина – 2,5 мг. Генотип: *CYP2C9**1/*1; сочетание аллелей *C/C* полиморфизма *C1173T* (rs9934438) в гене *VKORC1*.

У пациента Р. значение МНО не достигло «терапевтического диапазона» на начальной дозе варфарина 2,5 мг в сутки (МНО менее 2,0). Низкая доза антикоагулянта была назначена в связи с необходимостью приема препарата НПВС из-за заболевания суставов. Значение МНО на 8-е сутки терапии оставалось низким и составило 1,21, в связи с чем в дальнейшем была проведена коррекция дозы препарата.

Клиническое наблюдение 2. Пациент М., 72 года, саха, женский пол, диагноз: транзиторная ишемическая атака в вертебро-базилярном бассейне. ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолический вариант. Вторичная дилатация полостей сердца. Гипертоническая болезнь III ст. Артериальная гипертония III ст., риск ССО 4. ГЛЖ. ХСН II А ст. II ФК (по NYHA). Мультифокальный атеросклероз. Атеросклероз аорты, створок АК, МК. Дисциркуляторная энцефалопатия 1-2 степени. Рост 164 см, масса тела 67 кг. Не курит. Прием препаратов: амиодарон, противогрибковые препараты, сульфаниламиды на момент исследования – не принимает, статины принимает аторис в дозе 20 мг. Исходное МНО (до применения варфарина) – 1,13, тромбоциты – 159X10^9/L, ПТИ – 81,1%, АЧТВ – 25, начальная доза варфарина – 2,5 мг. Генотип: *CYP2C9*1/*2*; сочетание аллелей C/C полиморфизма *C1173T* гена *VKORC1*.

У пациентки М. начальная доза варфарина также составила 2,5 мг в сутки. Наблюдалось достижение «терапевтического диапазона» МНО к 7-м суткам (значение МНО 2,26). В последующем по окончании стационарного лечения больная была выписана на амбулаторное лечение с рекомендацией приема варфарина 2,5 мг в сутки под лабораторным контролем МНО. В течение 6 мес. у данной больной значение МНО в пределах 2,21–2,76 при ежедневном приеме 2,5 мг варфарина 1 раз в сутки.

Приведенные клинические примеры демонстрируют различную динамику коагулирующих свойств крови в ответ на идентичную дозу препарата в первые несколько суток терапии варфарином. У пациентки М. (клиническое наблюдение 2) с генотипом *CYP2C9*1/*2* с функционально «дефектным» аллелем и, соответственно, замедленным метаболизмом варфарина, наблюдалось более быстрое достижение «терапевтического порога» МНО. «Замедленный метаболизм» варфарина приводит к тому, что сохраняется длительное время состояние гипокоагуляции. Носительство данного генотипа предполагает склонность к геморрагическим осложнениям [6], поэтому рекомендуется назначать таким пациентам низкие дозы варфарина. У данной пациентки длительное время (6 мес.) терапевтический эффект (значение МНО от 2,0 до 3,0) достигался при приеме низкой дозы варфарина (2,5 мг). Чтобы избежать передозировки, ведущей к кровотечениям, при лечении данной пациентки (носителя генотипа *CYP2C9*1/*2*) целесообразно тщательно контролировать уровень МНО.

У пациента Р. не было выявлено «дефектных» аллелей исследуемых полиморфизмов (генотип *CYP2C9**1/*1; *1173CC VKORC1*). Значение МНО в первые дни терапии варфарином 2,5 мг оставалось низким и не достигло «терапевтического порога» на данной дозе. Носительство данного генотипа ассоциировано с более «быстрым» метаболизмом варфарина и, соответственно, с более быстрой элиминацией препарата, соответственно, данному пациенту требуется более высокая доза препарата.

Для оптимизации подбора стартовой дозы варфарина в последнее время рекомендуется проведение генетических тестов. Например, согласно данным [14], алгоритм, включающий генетическое типирование генов *CYP2C9* и *VKORC1*, улучшает прогноз оптимальной дозы препарата в сравнении с алгоритмами, основанными исключительно на клинических и демографических факторах.

Заключение. Получены предварительные данные о частоте носительства генетических вариантов *VKORC1* и *CYP2C9*, влияющих на чувствительность к антикоагулянтной терапии, у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения коренного этноса азиатской расы и европеоидной расы в Якутии. В обследуемой группе носители генотипов *VKORC1* и *CYP2C9*, определяющих повышенную чувствительность к варфарину, составили 40%. Среди пациентов коренного этноса азиатской расы установлено в 22,2% носительство аллеля *CYP2C9*2* и в 22,2% аллеля T полиморфизма *C1173T* гена *VKORC1*.

У больных, получающих варфарин с целью вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта, контроль динамики коагулирующих свойств крови с учетом данных генотипирования по аллельным полиморфизмам генов *CYP2C9* и *VKORC1* способствует безопасности и эффективности терапии. При этом необходимо учитывать наличие сопутствующих факторов, влияющих на метаболизм препарата, включая прием медикаментов, сопутствующие заболевания, пол, этническую принадлежность. Применение генетического тестирования полиморфных вариантов генов *VKORC1* и *CYP2C9*, в том числе *CYP2C9*2*, рекомендуется для персонифицированной профилактики кардиоэмболического инсульта в условиях Якутии.

Литература

1. A polymorphism in the *VKORC1* gene is associated with an interindividual variability in dose-anticoagulant effect of warfarin / G. D`Andrea, RL. D`Ambrosio, P. Di Perna [et al.] // Blood. – 2005.– V.105 (2). – P.645 – 649.

2. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / D.E. Singer, G.W. Albers, J.E. Dalen [et al.] // Chest. – 2008.– V.133. Suppl. 6. – P.546 – 592.

3. Detection of *CYP2C9* polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese / S.L.Wang, J. Huang, M.D. Lai, J.J. Tsai // Pharmacogenetics. – 1995. – V.5. – P.37 – 42.

4. Effect of *VKORC1* haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose / M. J. Rieder, A.P. Reiner, B.F. Gage [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – V.352 (22). – P. 2285 – 2293.

5. Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population / Y.R. Yoon, J.H. Shon, M.K. Kim [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2001.– V. 51(3). – P. 277 – 280.

6. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. / U. I. Schwarz, M. Ritchie., Y. Bradford [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008.– V.358 (10). – P. 999 – 1008.

7. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack / K.L. Furie, S.E. Kasner, R.J. Adams [et al.] // Stroke. – 2011. – V. 42. – P.227– 276.

8. Hart, R.G. Meta–analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar // Ann. Intern Med. – 2007.– V.146 (12). – P.857 – 867.

9. Meschia, J.F. Advances in genetics 2010 / J.F. Meschia // Stroke. – 2011. – V.42. – P. 285 – 287.

10. Mutations in *VKORC1* cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type / Rost S., Fregin A., Ivaskevicius V. [et al.] // Nature. – 2004. – V. 427. – P.537 – 541.

11. Nasu, K. Genetic analysis of *CYP2C9* polymorphism in a Japanese population / K. Nasu, T. Kubota, T. Ishizaki // Pharmacogenetics. – 1997. – V.7 (5). – P.405 – 409.

12. Population variation in *VKORC1* haplotype structure / S. Marsh, C.R. King, R.M. Porche-Sorbet. [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2006.– V.4 (2). – P.473 – 474.

13. Sanderson, S. *CYP2C9* gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGEnet systematic review and meta-analysis / S. Sanderson, J. Emery, J. Higgins // Genet Med. – 2005. -7(2) – P.97 –104.

14. Warfarin pharmacogenetics: a single *VKORC1* polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups / N.A. Limdi, M. Wadelius, L. Cavallari [et al.] // Blood. – 2010. – V. 115 (18). – P.3827– 3834.

УДК 575:616.379-008.64 (=512.157)

Т.М. Сивцева, А.И. Акимова, В.Л. Осаковский, Л.Г. Гольдфарб

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТА *LPLrs320* ГЕНА ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗЫ В РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

В статье приводится сравнение частот аллелей SNP (G/T) гена *LPL* rs320, вносящего основной вклад в развитие предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в якутской популяции, с распределением аллельных вариантов данного SNP в других мировых популяциях. Также исследован уровень глюкозы крови, систолического артериального давления и индекса массы тела в зависимости от генотипа варианта rs320 *LPL* у больных сахарным диабетом 2 типа и здоровых лиц якутской этнической группы. Полученные данные свидетельствуют о том, что в якутской популяции наибольшее распространение получил аллель G варианта rs320 *LPL*, с которым связан сниженный риск развития дислипидемии и метаболического синдрома в условиях традиционного питания на Севере.

Ключевые слова: ген *LPL* rs320, липопротеинлипаза, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, генетическая предрасположенность.

The article presents a comparison of allele frequencies SNP (G / T) gene *LPL* rs320, which contributes to the development of a predisposition to type 2 diabetes mellitus in the Yakut population, with distribution of allelic variants of this SNP in other world populations. Also the authors studied the blood glucose level, systolic blood pressure and body mass index, depending on the variant genotype rs320 *LPL* in patients with type 2 diabetes and healthy individuals of the Yakut ethnic group. The obtained during the study data indicate that in the Yakut population allele G variant rs320 *LPL* is most prevalent, with which a reduced risk of dyslipidemia and metabolic syndrome under the conditions of traditional nutrition type in the North with a high content of proteins and lipids is associated.

Keywords: gene *LPL* rs320, lipoprotein lipase, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, genetic predisposition.

Изменившийся коренным образом за последние десятилетия образ жизни современного человека обуславливает широкое распространение заболеваний, связанных с обменными нарушениями, таких как метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа (СД2). В понимании молекулярных механизмов, приводящих к нарушению обменных процессов, которые складывались тысячелетиями приспособления человека к условиям окружающей среды, важную роль играют генетические исследования, выявляющие особенности полиморфизма генов, участвующих в основных метаболических процессах. Якутия отличается своими экстремальными климатическими условиями, своеобразием традиционного образа жизни и рациона питания коренного населения. Изучение полиморфизма генов в сравнительном аспекте с другими популяциями, проживающими в иных условиях, будет способствовать более глубокому пониманию изменений, происходящих в метаболизме современного человека.

Одним из важных генов, связанных с нарушением липидного обмена и риском метаболического синдрома, является ген *LPL*, кодирующий ключевой фермент жирового обмена, – липопротеинлипазу. Ранее нами было выявлено, что полиморфный участок гена *LPL* rs320 вносит основной вклад в предрасположенность к сахарному диабету 2 типа в якутской популяции [1]. Ген *LPL* расположен на 8-й хромосоме – 8p22. К настоящему времени идентифицировано более 100 мутаций, многие из которых ассоциированы со снижением ферментативной активности *LPL* [11]. Полиморфизм гена ассоциирован с дислипидемией: высоким уровнем триглицеридов, низким уровнем липопротеидов высокой плотности, а также с высоким уровнем артериального давления (АД) [5, 7, 8, 10]. Отмечается связь гена с инсулинорезистентностью и диабетом 2-го типа [13].

В данной статье представлено сравнение частоты встречаемости аллельных вариантов гена *LPL* rs320 в разных популяциях, в том числе якутской. Приводятся данные о влиянии генотипов гена на уровень глюкозы крови, систолического артериального давления и индекс массы тела в якутской популяции.

Материалы и методы. Исследование включало 344 чел. коренных жителей Центральной Якутии, из них 194 больных СД2 и 150 – не состоящие в родстве с больными и не страдающие СД2. Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов рассчитывался по формуле

ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²).

Артериальное давление измерялось двукратно ртутным сфигмоманометром

НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова: **СИВЦЕВА Татьяна Михайловна** – к.б.н., с.н.с., tm.sivtseva@s-vfu.ru, **АКИМОВА Алена Ивановна** – м.н.с., **ОСАКОВСКИЙ Владимир Леонидович** – к.б.н., зав. лаб., iz_labgene@mail.ru; **ГОЛЬДФАРБ Лев Герцевич** – д.м.н., руковод. лаб. Института неврологических заболеваний и инсультов Национальных институтов здоровья США, г. Бетезда.

на правой руке в положении сидя. Измерение уровня глюкозы капиллярной крови проводилось при помощи глюкометра ACCU-CHEK, ADVANTAGE, and SOFTCLIX are trademarks of a Member of the Roche Group.

ДНК пациентов была изолирована из белых клеток крови по методике Wizard® Genomic (Promega, Madisan, WI). Генотипирование было выполнено в Институте неврологических заболеваний и инсультов Институтов здоровья США (Бетезда) по методике, подробно описанной в [1].

Все участники исследования давали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике ЯНЦ КМП СО РАМН (протокол №5 от 21 июня 2006 г.)

В нашем исследовании количественные показатели содержания глюкозы в крови, АД и ИМТ не имели нормального распределения и описаны в виде медианы и межквартильного размаха (Me (25-75%)). Сравнение частоты аллеля гена *LPL* rs320 в разных популяциях проводили сравнением границ 95%-ного доверительного интервала (95%ДИ). Ассоциацию вариантов гена *LPL* с уровнем глюкозы и артериального давления выявляли с использованием непараметрических критериев Краскела-Уоллиса.

Результаты и обсуждение. В европейских популяциях минорным аллелем *LPL* SNP (G/T) rs320 является аллель G, частота его оценивается от 24 до 32% [3, 9, 12]. С этим аллелем гена связывается высокая активность фермента. Данные распространенности генотипов и аллелей этого гена в азиатской, индийской и арабской популяциях не отличаются от европейских (табл.1). Наиболее высокая частота аллеля G среди здоровых лиц выявлена в Саудовской Аравии [4].

Для сравнения частоты минорного аллеля полиморфного участка *LPL* rs320 нами вычислен 95%-ный ДИ доли минорного аллеля в некоторых популяциях. Частота минорного аллеля G в китайской популяции в одном из исследований составляет 19,7%, в испанской средиземноморской популяции 32,0%, в Саудовской Аравии 37,6%. В наших исследованиях якутской популяции частота этого аллеля среди больных СД2 составляет 21%, а в контрольной группе 54% (табл.2). Сравнение границ 95%ДИ у здоровых лиц показывает, что якутская популяция отличается по аллельной частоте гена *LPL* (rs 320) от других мировых популяций.

По данным литературы, патологической аллелью полиморфного участка гена *LPL* rs320 является аллель T, с которой ассоциируется высокий уровень триглицеридов и низкий – липопротеидов высокой плотности [2,3,5,8].

Для оценки влияния вариантов гена *LPL* в якутской популяции на уровень глюкозы крови, систолического артериального давления (САД) и ИМТ проведен анализ этих показателей в зависимости от генотипа SNP (G/T) rs320. Результаты показывают статистически значимые различия у лиц с разными генотипами по уровню глюкозы, САД и ИМТ (табл.3). Однако рассмотрение этих показателей внутри группы больных СД2 и здоровых лиц не выявляет значимых отличий (табл. 4, 5). Различия в уровне глюкозы всей выборки связаны с тем, что первоначально для исследования были отобраны боль-

Таблица 1

Частота минорного аллеля (G) гена *LPL* rs320 в различных мировых популяциях

Популяция	Частота минорного аллеля (G), %	Число пациентов	Ссылка	95%ДИ частоты минорного аллеля, %
Китай	19,7	654	[13]	17,6-21,9
Канада	24	334	[9]	21-27
Индия	24,6	1015	[2]	
Китай	25	56	[6]	
Испания	32	1029	[3]	30-34
Саудовская Аравия	37,6	65	[4]	29,5-46,6
Сводные данные 19 исследований – европейская раса	29,1	3540	[12]	
Сводные данные 4 исследований – азиатская раса	28,9	479	[12]	

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов гена *LPL* (rs 320) у больных СД2 и здоровых лиц якутской популяции

	Аллель				Генотип					
	G		T		GG		GT		TT	
	%	95%ДИ	%	95%ДИ	n	%	n	%	n	%
Здоровые	53,8	49,6-57,9	46,2	42,0-50,4	117	42,4	63	22,8	96	34,8
Больные СД2	21,1	17,3-25,3	78,9	74,6-82,7	4	1,9	78	38,2	122	59,8

Таблица 3

Уровень глюкозы в крови, САД и ИМТ в зависимости от генотипа *LPL* rs320 в выборке, включающей больных СД2 и здоровых лиц якутской популяции

Генотип *LPL* rs320	Глюкоза, ммоль/л		САД, мм рт.ст.		ИМТ	
	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n
GG	4,95 (4,55-5,6)	52	140 (130-150)	50	25,13 (23,1-26,5)	48
GT	9,3 (5,3-13,3)	85	147,5 (135-160)	96	26,37 (25,0-29,3)	84
TT	8,4 (5,6-14)	129	150 (140-170)	127	27,08 (24,5-30,2)	96
p	**0,0000**		**0,0005**		**0,0014**	

Таблица 4

Уровня глюкозы в крови, САД и ИМТ в зависимости от генотипа *LPL* rs320 у больных СД2 якутской популяции

Генотип *LPL* rs320	Глюкоза, ммоль/л		САД, мм рт.ст.		ИМТ	
	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n
GG	15,5 (10,1-18,5)	4	150 (135-170)	4	25,2 (23,7-30,0)	3
GT	12,2 (9,1-14,8)	56	150 (130-165)	96	26,7 (25,7-29,9)	53
TT	12,1 (7,4-15,0)	95	160 (140-170)	109	27,8 (25,5-32,0)	75
p	0,48		0,41		0,49	

Таблица 5

Уровень глюкозы в крови, САД и ИМТ в зависимости от генотипа *LPL* rs320 у здоровых лиц якутской популяции

Генотип *LPL* rs320	Глюкоза, ммоль/л		САД, мм рт.ст.		ИМТ	
	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n
GG	4,8 (4,4-5,4)	48	140 (130-150)	46	25,1 (23,0-26,4)	45
GT	5,0 (4,2-5,4)	29	140 (140-150)	29	25,6 (22,9-27,4)	31
TT	5,2 (4,8-5,7)	34	140 (130-150)	18	23,7 (22,9-26,1)	21
p	0,07		0,37		0,47	

ные с диагностированным СД2, т.е. с высоким уровнем глюкозы крови. Тем не менее и в группе контроля также прослеживается тенденция связи генотипа TT с более высоким уровнем глюкозы, хотя и статистически незначимым (табл.5).

ИМТ также ассоциирован с генотипом *LPL* rs320 в совместной выборке больных и здоровых лиц (табл.3). Наиболее высокий ИМТ выявлен у носителей генотипа TT среди больных СД2 (табл.4).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что в якутской популяции с наибольшей частотой встречается аллель G варианта rs320 *LPL* (54%), с которым связан сниженный риск развития дислипидемии в условиях традиционного (липидно-белкового) питания на Севере.

С аллелью T rs320 гена *LPL* связано развитие предрасположенности к избыточной массе тела, приводящей к развитию метаболического синдрома и СД2. Для более глубокого понимания влияния гена на метаболические процессы и его роли в патогенезе СД2 требуются дальнейшие исследования репрезентативной выборки здоровых лиц.

Литература

1. Метаболический синдром у аборигенного населения Якутии / Осаковский ВЛ, Гольдфарб ЛГ, Климова ТМ [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2010. - №2. – С. 98-102.

Metabolic syndrome in aboriginal population of Yakutia / Osakovskij V.L., Goldfarb L.G., Klimova T.M. [et al.] //Yakut Medical Journal.- 2010.- № 2.- p. 98-102.

2. Association of lipoprotein lipase Hind III and Ser 447 Ter polimorphisms with dyslipidemia in Asian Indians / Radha. [et.al.]// Am. J. Cardiol. – 2006. – 97. – P. 1337-1342.

3. Associations of *LPL* and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the APOE locus./ Corella D, Guillén M, Sáiz C, [et.al.] // J Lipid Res. – 2002. – 43. - 416–427.

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

5. Effect of genetic predisposition on blood lipid traits using cumulative risk assessment in the Korean population/ Min Jin Go [et.al.] // Genomics & Informatics. – 2012. – 10 (2). – P.99-105.

6. Effects of lipoprotein lipase gene variations, a high-carbohydrate low-fat diet, and gender on serum lipid profiles in healthy Chinese Han youth / Xin Huang [et.al.] // BioScience Trends. – 2011. – 5. – P. 198-204.

7. Epistatic study reveals two genetic interactions in blood pressure regulation / Ndiaye N.C., Said E.S., Stathopoulou M.G. [et.al.] // BMC Med Genet. – 2013. – 14:2. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2350/14/2.

8. Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: A systematic in-depth review /Boes E., Coassin S., Kollerits B. [et.al.] //Exp Gerontol. - 2009. - 44(3). – P. 136–160.

9. Genetic variation at the lipoprotein lipase locus and plasma lipoprotein and insulin levels in the Quebec Family Study/ Ukkola O. [et.al.] // Atherosclerosis. – 2001 - 158. – P. 199–206.

10. Lipoprotein lipase gene polymorphism rs1059611 functionally influences serum lipid concentrations / Mo X, Liu X, Wang L. [et.al.] // Atherosclerosis. – 2013 - Aug; 229(2). – P. 511-516.

11. Murthy V. Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene / V. Murthy, P. Julien, C. Gagne // Pharmacol Ther. – 1996 - 70(2). - 101–135.

12. Seven Lipoprotein Lipase Gene Polymorphisms, Lipid Fractions, and Coronary Disease: A HuGE Association Review and Meta-Analysis. / Sagoo GS, Tatt I, Salanti G. [et.al.] // Am J Epidemiol. – 2008. - 168 (11). - P.: 1233-1248.

13. The Hind III polymorphism in the lipoprotein lipase gene predicts type 2 diabetes risk among Chinese adults / Qi Y. [et.al.] // Clin Chim Acta. – 2011. – 412 (13-14). – P. 1229-33.

УДК 612.08:616.89-008.441.13

Н.П. Матвеева, Н.В. Хоютанова

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АЛКОГОЛИЗМУ

В статье представлен обзор литературы о результатах молекулярно-генетических исследований предрасположенности к алкоголизму. Основные молекулярно-генетические исследования при алкоголизме проводятся с целью выявления ассоциаций полиморфизмов генов нейромедиаторной системы и этанол-метаболизирующих ферментов в популяциях разных этносов. Выявление ассоциации полиморфизмов генов с риском развития алкоголизма будет способствовать развитию превентивной наркологии и технологий персонализированной терапии.

Ключевые слова: алкоголизм, генетическая предрасположенность, серотонин, дофамин, этанол-метаболизирующие ферменты.

The article presents the results of molecular genetic researches of predisposition to alcoholism. Major molecular genetic studies of alcoholism are conducted for identifying associations neurotransmitter system and ethanol – metabolizing enzymes of polymorphisms in populations of different ethnic groups. Identification of gene polymorphisms association with the risk of developing alcoholism will promote preventive addictology and technologies of personalized therapy.

Keywords: alcoholism, genetic predisposition, serotonin, dopamine, ethanol – metabolizing enzymes.

МАТВЕЕВА Нюргуяна Петровна – к.м.н., зав.лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, nyusakha@mail.ru; **ХОЮТАНОВА Надежда Васильевна** – м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, врач психиатр-нарколог высшей квалиф. категории ГБУ РС(Я) «ЯРНД», Nadezda_Khoyutanova@mail.ru.

Наследственный фактор играет большую роль в развитии алкоголизма. На частоту алкоголизма у потомства алкогользависимых лиц обращали внимание еще в XIX в. [36]. Со второй половины XX в. начались современные генетические исследования. Так, J. Seixas et al. (1985) сообщили, что дети алкогользависимых людей заболевают алкоголизмом в 4 раза чаще, чем дети, родители которых не страдают от алкогольной зависимости, даже

в том случае, если они воспитываются в разных семьях, причем риск возникновения заболевания у сыновей алкоголиков выше, чем у дочерей. Данный факт был подтвержден в дальнейших исследованиях.

Еще в 2000 г. группой исследователей [5] был изучен повышенный базальный уровень активности гена триптофаноксигеназы у предпочитающих алкоголь мышей линии C57BI, что, предположительно, являлось вероятной причиной сниженного уровня триптофана в крови и серотонина в мозге, ассоциированного с предрасположенностью к алкоголизму.

Через десять лет исследований на мышиной модели было установлено, что две мутации типа замены пар оснований в Gabrb1 – гене, кодирующем бета-субъединицу одного из двух *GABA*-рецепторов, отвечающих за реакцию организма на важнейший ингибирующий нейромедиатор ЦНС гамма-аминомасляную кислоту, – приводят к стойкому предпочтению подопытными животными этанола воде [39].

Еще в XX в. было доказано, что психоактивные вещества стимулируют «систему подкрепления» мозга, центральное место в которой занимают дофаминергическая и серотонинергическая системы [1].

Последние достижения в области молекулярно-генетических исследований зависимости от психоактивных веществ, наиболее распространенным из которых является алкоголь, показали, что в основе формирования данного патологического состояния лежат индивидуальные особенности деятельности нейромедиаторных систем и их компенсаторные возможности при длительном влиянии этих веществ на организм. Важную роль в дофаминергической нейротрансмиссии играет переносчик дофамина DAT1 (кодируемый геном *SLC6A3*), ограничивающий активность дофаминергической системы в синапсах путем обратного поглощения нейромедиатора в пресинаптические терминалы.

Результаты молекулярно-генетических исследований VNTR полиморфизма в гене *SLC6A3* выявили, что аллель с 9 единицами повтора, в первую очередь в гомозиготном состоянии, ассоциируют с ранней формой алкоголизма (с началом до 35 лет) и с развитием острого алкогольного психоза [8, 24, 34].

В литературе встречается единичное исследование полиморфного маркера *2319G>A* в гене *SLC6A3* при алкоголизме, где сообщается о его вовлеченности в развитие алкогольной зависимости [23]. Другие авторы [14, 17] установили роль полиморфного VNTR локуса в гене *DRD4* в развитии алкогольной и наркотической зависимости и формировании личностных черт у здоровых индивидов. При этом сравнительный анализ распределения частоты аллелей VNTR локуса гена *DRD4* обнаружил сходство в группе якутов и эвенков с жителями Восточной Азии (китайцами, японцами), в то время как все изученные этнические группы статистически значимо отличались от жителей Африки [33]. В результате проведенного исследования были выявлены маркеры повышенного риска развития алкогольной и наркотической зависимости только у индивидов татарской и русской этнической принадлежности: генотип *DRD4*S/*S* и/или аллель *DRD4**S. Проведен анализ полиморфизма генов дофаминергической системы у больных алкоголизмом якутов и чукчей по этнической принадлежности [4], проанализированы ассоциации гаплотипов гена *SLC6A3* с хроническим алкоголизмом в популяциях якутов из Республики Саха (Якутия) и татар из Республики Башкортостан [10]. Разноречивость результатов можно объяснить различием географического происхождения индивидов, участвовавших в исследовании и этнической неоднородностью выборок.

На территории Республики Саха (Якутия) группой исследователей [2, 13, 18] изучен полиморфизм 1342 *A/G* в 9 экзоне гена переносчика дофамина DAT1 (*SLC6A3*) в выборках якутов, страдающих алкогольной зависимостью и здоровых лиц. В результате исследования была обнаружена близкая к статистически значимой ассоциация полиморфизма *A/G* (p=0,015) с алкоголизмом в якутской популяции. Генетическая изменчивость изученных локусов не взаимосвязана с алкогольными психозами [18]. Обнаружены статистически значимые отличия между контрольными группами якутов и эвенков в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных локусов 25G>A гена DRD3 и 5-HTTLPR гена 5-HTT [17].

А.О. Кибитов [16] в 2013 г. установил молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы у наркологических больных. Другими авторами [6] изучен полиморфизм rs1611115 (*-1021C/T*) гена дофамин-β-гидроксилазы (DBH) у лиц с алкогольными психозами и здоровых доноров Кемеровской области.

В работе [12] тестировалась гипотеза об ассоциации полиморфных вариантов rs9373085, 743964, rs1743966, rs1057293 гена *SGK1* с алкоголизмом, сравнение частот генотипов и аллелей в группах больных алкоголизмом и контроля не выявило достоверных различий.

Таким образом, можно предположить, что полиморфные варианты генов дофаминергической системы могут приводить к развитию алкоголизма, модулируя действие алкоголя на «систему подкрепления» головного мозга. Для более глубокой и достоверной оценки роли данных генов требуются дальнейшие молекулярно-генетические исследования их полиморфных вариантов в различных популяциях мира, а также изучение функциональной значимости соответствующих белковых продуктов в патогенезе алкогольной зависимости.

Дальнейший обзор научной литературы позволяет установить, что молекулярно-генетические исследования в области наркологии, выявившие взаимосвязь полиморфизма генов, регулирующих серотониновый обмен с риском формирования алкогольных психозов, чаще проводились среди славянской популяции, в которой изучена роль гормональных показателей, генетических маркеров и психометрических параметров в регуляции агрессивных форм поведения у больных алкоголизмом [3].

Серотони́н (5-гидрокситриптамин, 5-HT) является одним из важных гормонов, играющих роль нейромедиатора ЦНС. По химическому строению серотонин относится к биогенным аминам, классу триптаминов. Физиологические функции серотонина чрезвычайно многообразны. Серотонин «руководит» очень многими функциями в организме. При метаболизме серотонина принимает участие алкогольдегидрогеназа, серотонин может принимать участие в формировании эндогенных опиатов, вступая в реакцию с ацетальдегидом (продуктом распада этанола). Серотонин же сам образуется из аминокислоты триптофана. Но эта реакция происходит только при естественном освещении. Недостаток ультрафиолета в зимнее время года и является причиной столь распространенной сезонной депрессии (R.Sandyk, 1999), в том числе и у коренного населения Арктического Севера, где с конца ноября начинаются полярные ночи. В этой связи предполагается, что снижение уровня серотонина в мозге является одним из факторов формирования депрессивных состояний в усло-

виях Арктического Севера, что может являться непосредственной причиной злоупотребления психоактивными веществами. Анализ литературных данных указывает на недостаточность изучения ассоциации полиморфизма гена рецептора серотонина с развитием алкоголизма у коренных жителей Арктического Севера.

В настоящее время широко изучаются проявления агрессии у алкогользависимых лиц, но еще не решен вопрос, почему в ответ на прием алкоголя у части индивидуумов возникает стремление к совершению агрессивных поступков, а у других такой реакции не наблюдается, не определена роль биологических факторов в механизмах криминальной агрессии у больных алкоголизмом. С данной целью томскими учеными [3, 7] было проведено комплексное исследование роли гормональных показателей, генетических маркеров и психометрических параметров в регуляции агрессивных форм поведения у 450 чел., в том числе 193 больных алкоголизмом. Исследование генетических маркеров выявило ассоциации с их психометрическими характеристиками. Так, осужденные, с противоправным поведением, больные алкоголизмом носители *S/S* генотипа *5HTTLPR* полиморфизма гена транспортера серотонина, характеризовались низким уровнем депрессии по опроснику Бека по сравнению с носителями генотипа *L/L*. Полученный результат соответствует литературным данным и имеет биологическое объяснение. S-аллель снижает силу промотора и, как следствие, уровень экспрессии транспортера в головном мозге, действуя по сути как антидепрессант – селективный ингибитор захвата серотонина, что может приводить к нарушению передачи сигнала в 5-HT синапсе у людей с генотипами *S/S* и S/L по сравнению с носителями генотипа *L/L* [21].

Большое значение в генезисе алкоголизма имеют этанолокисляющие системы. У многих монголоидов отмечается их своеобразие [15, 35]. Исследования, проведенные у эскимосов и индейцев Аляски, эвенков Якутии, показали высокую частоту «аномальных» *ALDH1* (ацетальдегиддегидрогеназа) и *ADH* (алкогольдегидрогеназа). По мнению исследователей, это ведет к большей вероятности развития алкоголизма.

Два фермента – алкогольдегидрогеназа (*ADH*) и альдегиддегидрогеназа (*ALDH*) в метаболизме этанола играют существенную роль. Занимает ключевую позицию система цитохромов, и относительно небольшая роль принадлежит каталазе. В настоящее время выявлено 6 классов *ADH* [38]. Классификация *ADH* была основана на различиях электрофоретической подвижности. Эти различия оказались соответствующими существенным различиям структур и функций ферментов. Семь генов *ADH* располагаются на хромосоме 4 (4q21–q25), внутри участка размером в 380 кБ. Независимыми исследованиями было обнаружено наличие сцепления этого участка с алкоголизмом [22, 27]. Ферменты *ADH* I, II и IV классов значительнее всего влияют на метаболизм этанола. Ферменты класса I кодируются тремя генами: *ADH1A*, *ADH1B* и *ADH1C*, активно экспрессирующимися в печени человека.

ADH окисляет этанол до ацетальдегида. Будучи биологически активной молекулой, ацетальдегид индуцирует разнообразные патологические процессы, повреждая ряд энзимов, надмолекулярных образований, мембран и т. п. Ацетальдегиддегидрогеназы *ALDH1* и *ALDH*2 играют главную роль в метаболизме ацетальдегида. Ген *ALDH*2 картирован на хромосоме 12 (12q24.2), содержит полиморфизм G1510A, в результате которого происходит аминокислотная замена Glu487Lys. Аллель *ALDH2*Lys* встречается только в азиатских популяциях. Фермент, образующийся у гетерозиготного индивида, обладает лишь 20% активности нормального фермента. Для объяснения этого была предложена модель частичной доминантности аллеля *ALDH2*Lys* по отношению к *ALDH2*Glu* [28]. Генотип *ALDH2*Lys/*Lys* ассоциирован с возникновением аверсивной реакции (неприятные ощущения, покраснение лица, тошнота, рвота) после принятия этанола, вследствие повышенного уровня ацетальдегида. Поэтому данный генотип считается протективным к развитию зависимости от алкоголя [31].

В исследовании H. Shoshana et al. [32], проведенном в 2001 г. среди студентов Калифорнийского университета в Сан-Диего (США), выявлено, что в популяции выходцев из Азии изменения уровня фермента *ADH* ген *ADH*2 взаимосвязан с потреблением алкоголя.

Ген *ADH1B* содержит два активно изучаемых функциональных полиморфизма: *Arg47His* и *Arg369Cys*, которые являются результатом транзиций *143A>G* и *1108T>C* соответственно. Фермент, кодируемый *ADH1B*A*, обладает повышенной активностью, обеспечивает более быстрое накопление ацетальдегида, который оказывает токсическое действие на многие ткани организма [31]. Аллель *ADH1B*A* и соответствующая ему атипичная *ADH* реже встречаются у алкогользависимых лиц, чем среди здоровых индивидов. Среди страдающих алкоголизмом носители аллеля употребляют меньшие дозы этанола, чем индивиды, у которых он отсутствует. Таким образом, данный аллель может рассматриваться как протективный в отношении алкоголизма. Частота аллеля *ADH1B*A* в различных популяциях варьирует от более 70% у коренных народов Юго-Восточной Азии до 5–7% и ниже у народов Европы. У коренных народов Африки и Америки этот аллель практически отсутствует. Ряд исследователей предполагает, что частота аллеля *ADH1B*A* возросла под действием позитивного отбора [25].

Кроме того, полиморфный маркер *143A>G* (rs1229984, *Arg47His*) гена *ADH1B* представляет интерес при изучении процессов канцерогенеза алкогольной этиологии [26, 29].

В исследованиях M.V. Osier et al. [30] была показана роль гена *ADH* при алкоголизме, а именно, что полиморфизм гена *ADH1BArg47His*, связанный с *ADH1B*47His*, несет защитный эффект.

Другие исследователи [2, 13, 18] изучили распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизмов двух генов этанол-метаболизирующих ферментов *ADH1B*Arg47His* и *CYP2E1 Pst I (G/C),* полиморфизм длин тандемных повторов (VNTR) в 3'-некодирующей области (3'-UTR) в выборках из трех якутских популяций в сравнении с группой больных алкоголизмом якутов. При этом у якутов не было выявлено связи полиморфизма этанол-метаболизирующих ферментов с подверженностью алкоголизму.

Установлены маркеры повышенного риска развития алкогольных психозов, которые составляли полиморфизмы генов ферментов метаболизма этанола: *ADH1C 272 R>G*, *ALDH*2 *357 A>G*, *CYP2E1 7632 T>A* в русской популяции Белгородской области Центральночерноземного района Российской Федерации [11].

Таким образом, анализ литературных данных о полиморфизме генов-кандидатов развития алкоголизма у человека указывает на существование популяционных различий как в распределении частот генотипов и аллелей данных генов, так и в генетических

предпосылках возникновения алкогольной зависимости. Использование полиморфных ДНК-локусов в качестве генетических маркеров генов, продукты экспрессии которых могут на уровне нейромедиаторов и ферментов, участвующих в метаболизме алкоголя, детерминировать особенности реакций организма на алкоголь, а также провоцировать потенциально патогенетические изменения с учетом этнической принадлежности, позволит получить комплексные сведения о молекулярно-генетических механизмах формирования алкогольной зависимости. Необходимо подчеркнуть, что изучение генов-кандидатов алкогольной зависимости проводилось на выборках из Западной Европы, Северной Америки и ряда азиатских популяций, тогда как в России, согласно анализу литературы, подобных исследований сравнительно мало [9, 14, 17, 19, 20].

Проведенный клинико-генетический анализ полиморфизма этанол-метаболизирующих ферментов с подверженностью алкоголизму и алкогольным психозам лиц коренной национальности (якутов) не выявил статистически значимой связи. Низкая частота аллелей, имеющих защитный эффект (8,0 и 12,0%), возможно, способствует высокой распространённости алкоголизма у якутов [18].

Выявлено, что маркерами повышенного риска развития хронического алкоголизма у якутов является аллель *ADH1B*143G*, маркером пониженного риска – гаплотип *MAOA*H*T*, тогда как у эвенков маркером пониженного риска развития хронического алкоголизма является гетерозиготный генотип *HTR1B*861C/G*, а также маркерами повышенного риска развития хронического алкоголизма в объединенной выборке из РС(Я) является аллель *ADH1B*143G* и генотип *ADH1B*143G/G,* маркерами пониженного риска – генотип *DRD4*L/L* и гаплотип *MAOA*H*T* [17].

Анализ межгенных взаимодействий у якутов из Республики Саха (Якутия) позволил установить статистически значимые (P<0,05) модели взаимодействия генов, влияющие на формирование хронического алкоголизма: 1) *ADH1C* rs698, *PDYN* 68 n.o. *VNTR*; 2) *ADH1B* rs2966701, *PDYN* 68 n.o. *VNTR*, *OPRM1* rs3823010 [4].

В фармакогенетических исследованиях установлена роль аллеля G полиморфизма A118G OPRM1 при лечении налтрексоном больных с алкогольной зависимостью [37].

Несмотря на доказанную роль генетического фактора, установить его вклад в развитие алкоголизма у всей популяции больных с зависимостью от алкоголя крайне сложно. Это связано с тем, что всегда обследуются избранные контингенты больных, у которых заболевание быстрее формируется и протекает более неблагоприятно. Основная масса, страдающих алкоголизмом, никогда не обращается за врачебной помощью в связи с достаточно хорошей адаптацией и относительно благоприятным течением заболевания. Возможно, что эти группы больных существенно различаются по влиянию средовых, этнокультуральных и генетических факторов на формирование алкоголизма. В связи с этим проведение дальнейших молекулярно-генетических исследований в популяциях коренных народов Арктического Севера является актуальной задачей современной аддиктологии. Выявление ассоциации полиморфизмов генов с риском развития алкоголизма будет способствовать развитию превентивной наркологии и технологий персонализированной терапии.

Литература

1. Анохина И.П. Центральные механизмы предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ / И.П. Анохина, Н.Л. Векшина, А. Г. Веретинская // Журн. неврологии и психиатрии. – 1997. – Вып. 12. – С. 83–84.

Anokhina I.P. Central mechanisms of susceptibility to substance dependence / I.P. Anokhina, N.L. Vekshina, A.G. Veretinskaya // Journal of Neurology and Psychiatry. – 1997. – pub. 12. – P.83-84.

2. Ассоциация полиморфизма генов переносчика дофамина DAT1(*SLC6A3*) и этанол метаболизирующих ферментов *ADH1B* и CYP2E1 с риском формирования алкогольной зависимости в якутской популяции / А.В. Марусин, Н.Р. Максимова, Н.П. Матвеева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С.148-150.

Marusin A.V. The association of genetic polymorphism of the dopamine transporter DAT1 (*SLC6A3*) and ethanol-metabolizing enzymes *ADH1B* and CYP2E1 with the risk of formation of alcohol dependence in the Yakut population / A.V. Marusin, N.R. Maksimova, N.P. Matveeva [et al.] // Yakut medical journal. – 2009. – № 2. – P.148-150.

3. *5HTTLPR* полиморфизм гена транспортера серотонина и G-703T полиморфизм гена триптофангидроксилазы-2 у больных алкоголизмом с антисоциальным поведением / В.А. Стояк, С.И. Гусев, А.В. Куликов [и др.] // Наркология-2010: материалы научно-практ. конф., посв. 25-летию ФГУ ННЦ наркологии МЗ и СР. – М. – 2010. – С. 142–143.

5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene and G-703T polymorphism of tryptophan hydroxylase-2 in patients with alcoholism with antisocial behavior / V.A. Stoyak, S.I. Gusev, A.V. Kulikov [et al.] // Narcology-2010: materials science and practical conference dedicated to the 25th anniversary of Federal Ministry of Russia NSC Addiction. – M. – 2010. – P. 142–143.

4. Фасхутдинова Г.Г. Молекулярно-генетическое изучение зависимости от психоактивных веществ: автореф. дис. … к.б.н./ Фасхутдинова Г.Г. — Уфа, 2010.

Faskhutdinova G.G. Molecular genetic study of substance dependence / G.G. Faskhutdinova// Phd thesis.— Ufa.- 2010.

5. Васильева Е.Д. Повышенный базальный уровень активности триптофаноксигеназы у предпочитающих алкоголь мышей линии C57BI / Е.Д. Васильева, Т.В. Яковлева, С.И. Ильницкая, Г.В. Васильев // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Том 129. – № 4 . – С. 408-413.

Vasilieva E.D. Increased basal level of activity in Tryptophan prefer alcohol mice C57BI / E.D. Vasilieva, T.V. Yakovleva, S.I. Ilnickaya, G.V. Vasiliev // Bulletin of Experimental Biology and Medicine . – 2000. – V. 129. -№ 4. – P. 408-413.

6. Волков А.Н. Изучение полиморфизма RS 1611115 (-1021C/T) гена дофамин– β-гидроксилазы (DBN) у лиц с алкогольными психозами и здоровых доноров Кемеровской области / А.Н. Волков, А.М. Селедцов, Н.В. Сомова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – №2(77). – С.7-10.

Volkov A.N. The study of polymorphism RS 1611115 (1021S / T) gene dopamine-β-hydroxylase (DBN) in patients with alcoholic psychosis and healthy donors of Kemerovo region / A.N. Volkov, A.M. Seledsov, N.V. Somova // Siberian Herald of Psychiatry and Addiction. - 2013. – №2(77). – P.7-10.

7. Гаврилова В.А. Клинико-патофизиологические особенности гормонального фона и полиморфизмы генов серотониновой системы больных алкоголизмом с противоправным действием: автореф. дис.… канд. мед. наук / В.А. Гаврилова. – 2012.

Gavrilova V.A. Clinical and pathophysiological features of hormonal levels and gene polymorphisms in the serotonin system of alcoholics with an illegal act: synopsis of MD thesis / V.A. Gavrilova. – 2012.

8. Галеева А.Р. Оценка VNTR-полиморфизма в гене переносчика дофамина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом / А.Р. Галеева, Е.Б. Юрьев, Э. К. Хуснутдинова // Журн. неврологии и психиатрии. – 2001. – Вып. 5. – С. 43–52.

Galeeva A.R. Rating VNTR-polymorphism in the dopamine transporter gene in men of different ethnicities with acute alcoholic psychosis/ A.R. Galeeva, E.B. Yuriev, E.K. Khusnutdinova // Journal of Neurology and Psychiatry. – 2001. – Iss. 5. – P. 43–52.

9. Горбунова Е.В. Исследование ряда генов-кандидатов с острым алкогольным психозом: автореф. дис. … канд. биол. наук / Е.В. Горбунова. – 2002.

Gorbunova E.V. Investigation of a number of genes-candidates with acute alcoholic psychosis: synopsis of diss. thesis / E.V. Gorbunova. – 2002.

10. Зайнуллина А.Г. Анализ ассоциаций гаплотипов гена *SLC6A3* с хроническим алкоголизмом в популяциях якутов из Республики Саха (Якутия) и татар из Республики Башкортостан / А.Г. Зайнуллина, А.В. Казанцева, С.С. Куличкин, С.А. Федорова, Э.К. Хуснутдинова // Наркология. – 2010. – № 10. – С. 50–54.

Zaynullina A.G. Haplotype association analysis of *SLC6A3* gene with alcoholism in the population of the Yakut Republic of Sakha (Yakutia) and the Tatars of the Republic of Bashkortostan / A.G.

Zaynullina, A.V. Kazanceva, S.S. Kulichkin, S.A. Fedorova, E.K. Khusnutdinova // Narcology. – 2010. – № 10. – P. 50–54.

11. Иванов В.П. Влияние полиморфизма генов ферментов метаболизма этанола на риск развития алкогольных психозов / В.П. Иванов, Н.С. Кущева // Наркология. – 2013. – №8. – С.51-54.

Ivanov V.P. Influence of gene polymorphism of enzymes of alcohol metabolism on the risk of alcoholic psychosis / V.P.Ivanov, N.S. Kusheva // Narcology. – 2013. – №8. – P.51-54.

12. Изучение ассоциации полиморфных вариантов гена сыворотко- и глюкокортикоид-индуцируемой киназы 1 с алкоголизмом / О.Ю. Федоренко, Е.Г. Боярко [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – №5(80). – С.5-8.

Fedorenko O.U. An investigation the association of polymorphic variants of the gene serum-and glucocorticoid-inducible kinase 1 with alcoholism / Fedorenko O.U., Boyarko E.G. [et al.] // Siberian Herald of Psychiatry and Addiction. -2013. – №5(80). – P.5-8.

13. Клинико-патобиологические закономерности формирования алкоголизма у коренного населения Республики Саха (Якутия): результаты и перспективы междисциплинарных исследований / Н.А. Бохан, Н.П. Матвеева, Н.В. Хоютанова [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. -2012. – №3(72). – С.21-28.

Clinical and pathobiological regularities of alcoholism among the native population of the Republic of Sakha (Yakutia): results and prospects of interdisciplinary research / N.A. Bokhan, N.P. Matveeva, N.V. Khoyutanova [et al.] // Siberian Herald of Psychiatry and Addiction. – 2012. – №3(72). – P.21-28.

14. Казанцева А.В. Роль полиморфного VNTR локуса в гене *DRD4* в развитии алкогольной и наркотической зависимости и формировании личностных черт у здоровых индивидов / А.В. Казанцева, Г.Г. Фасхутдинова, С.С. Куличкин, Э.К. Хуснутдинова // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С.107-110.

Kazanceva A.V. The role of the polymorphic VNTR locus *DRD4* gene in the development of alcohol and drug addiction and the formation of personality traits in healthy individuals / A.V. Kazanceva, G.G. Faskhutdinova, S.S. Kulichkin, E.K. Khusnutdinova // Yakut medical journal. – 2009. – № 2. – P.107-110.

15. Кершенгольц Б.М. Биферментная дегидрогеназная система окисления этанола и ее роль в возникновении алкоголизма / Б.М. Кершенгольц, В.Г. Алексеев, Р.С. Тазлова // Биохимия алкоголизма: Тр.6-го Всесоюз.симпоз. 30 сент. – 2 окт.1980 г., Гродно. – Минск: Б.и., 1988-12с.

Kershengols B.M. Bienzyme dehydrogenase ethanol oxidation system and its role in the onset of alcoholism / B.M. Kershengols, V.G.Alekseev, R.S. Tazlova // Alcoholism biochemistry: Materials of VI All-Union. Symposium. – 1980. – Minsk-12p.

16. Кибитов А.О. Молекулярно-генетический профиль дофаминовой медиаторной системы у наркологических больных /А.О. Кибитов// Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – №1(76). – С.38-42.

Kibitov A.O. Molecular genetic profile of mediator dopamine system in addicted patients / A.O. Kibitov // Siberian Herald of Psychiatry and Addiction. – 2013. – №1(76). – P.38-42.

17. Молекулярно-генетическое изучение наследственной предрасположенности к алкоголизму в популяциях якутов и эвенков Республики Саха (Якутия) / С.С. Куличкин, Г.Г. Фасхутдинова, А.В. Казанцева [и др.] / Наркология. – 2012. – №4. – С.48-54.

Kulichkin S.S. Molecular genetic study of hereditary predisposition to alcoholism in populations of Yakut and Evenki Republic of Sakha (Yakutia) / S.S. Kulichkin, G.G. Faskhutdinova, A.V. Kazanceva, [et al.] // Narcology. – 2012. – №4. – P.48-54.

18. Матвеева Н.П. Распространенность, факторы риска и клиническая динамика алкоголизма и алкогольных психозов среди коренного населения Республики Саха (Якутия) (этнокультуральный, реабилитационный аспекты): автореф. дис…. канд. мед. наук/ Н.П. Матвеева. – 2012.

Matveeva N.P. Prevalence, risk factors and clinical dynamics of alcoholism and alcoholic psychosis among the indigenous population of the Republic of Sakha (Yakutia) (ethnocultural, rehabilitation aspects): PhD thesis / N.P. Matveeva. – 2010.

19. Марусин А.В. Полиморфизм генов этанол-метаболизирующих ферментов *ADH1B*, *ADH7* и CYP2E1 и риск развития алкоголизма в русской популяции Западно-Сибирского региона / А.В. Марусин, В.А. Степанов, М.Г. Спиридонова [и др.] // Мед. генетика. – 2006. – Т. 5, № 7 (49). – С. 51–56.

Marusin A.V. Gene polymorphism ethanol-metabolizing enzymes *ADH1B*, *ADH7* and CYP2E1 and the risk of developing alcoholism in the Russian population of the West Siberian region / A.V. Marusin, V.A. Stepanov, M.G. Spiridonova [et al.] // Medical genetics. – 2006. – V. 5, № 7 (49). – P. 51–56.

20. Юрьев Е.Б. Анализ генетических ассоциаций полиморфизма в генах-кандидатах нейромедиаторной системы с острым алкогольным психозом: автореф. дис. … канд. биол. наук / Е.Б. Юрьев. – 2001.

Yuriev E.B. The analysis of genetic polymorphism associations in candidate genes neurotransmitter systems with acute alcoholic psychosis / PhD thesis E.B. Yuriev. – 2001.

21. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region / K.P. Lesch, D. Bengel, A. Heils [et al.] // Science. – 1996. – V. 274(5292). – P. 1527-1531.

22. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population / J.C. Long, W.C. Knowler, R.L. Hanson [et al.] // Am J Med Genet. – 1998. – Vol. 81(3). – P. 216–221.

23. Evidence for the importance of the human dopamine transporter gene for withdrawal symptomatology of alcoholics in a German population / C. Wernicke, M. Smolka, J. Gallinat [et al.] // Neuroscience Letters. – 2002. – Vol. 333 (1). – P. 45–48.

24. Family – based and case – control study of DRD2, DAT, 5HTT, COMT genes polymorphisms in alcohol dependence / J. Samochowiec, M. J. Kucharska, A. Grzywacz [et al.] // Neurosci Lett. – 2006. – Vol. 410 (1). – P. 1–5.

25. Goldman D. The genetics of addictions: uncovering the genes / D. Goldman, G. Oroszi, F. Ducci // Nature reviews. Genetics. – 2005. – Vol. 6. – P. 521–532.

26. Gene – environment interaction between an aldehyde dehydrogenase – 2 (*ALDH2*) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer / K. Matsuo, N. Hamajima, M. Shinoda [et al.] // Carcinogenesis. – 2001. – Vol. 22 – P. 913–916.

27. Genome – wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence / T. Reich, H.J. Edenberg, A. Goate [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 1998. – Vol. 81 (3). – P. 207–215.

28. Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism / C.C. Chen, R.B. Lu, Y.C. Chen [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1999. – Vol. 65. – P. 795–807.

29. Interaction of the Effects of Alcohol Drinking and Polymorphisms in Alcohol – Metabolizing Enzymes on the Risk of Female Breast Cancer in Japan / T. Kawase, K. Matsuo, A. Hiraki [et al.] // J. Epidemiol. – 2009 – Vol. 19 (5) – P. 244–250.

30. Kidd possible epistatic role of *ADH7* in the protection against alcoholism / M.V. Osier, R.B. Lu, A. J. Pakstis [et al.] // Journal of Medical Genetics. – Part B. – Neuropsychiatric Genetics. – 2004. – Vol. 126B. – P. 19–22.

31. Oroszi G. Alcoholism: genes and mechanisms / G. Oroszi, D. Goldman // Pharmacogenomics. – 2004. – V. 5(8). – P. 1037–1048.

32. Shoshana H.S. *ADH2* and Alcohol – Related Phenotypes in Ashkenazic Jewish American College Students / H.S. Shoshana, L.W. Tamara, G.C. Lucinda, K.L. Ting // Behavior Genetics. – 2001. – Vol. 31, № 2.

33. Tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (*DRD4*) / Seaman M.I. [et al.] // Am. J.Med.Genet. – 1999. – V.88 (6). – P.705-709.

34. The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol withdrawal seizure / P. Gorwood, F. Limosin, P. Batel [et al.] // Biol Psychiat. – 2003 – Vol. 53. – P. 85–92.

35. Teng Y.S. Human liver aldehyde dehydrogenase in Chinese and Asiatic Indians: gene deletion and its possible implications in alcohol metabolism / Y.S. Teng // Biochem. Genet. – 1981. – Vol. 19. – P. 107–114.

36. Trotter T. An essay, medical, philosophical, and chemical on Drunkenness and its effects on the human body / T. Trotter // Edited and with an introduction by Roy Porter. Tavistock Classics in the History of Psychiatry, London and New York: Routledge, 1988. xliv + 204 pp.

37. Association of μ-opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis/ A.-J. Chamorro, M. Marcos, J.-A. Mirón-Canelo [et al.] // Addiction Biology.- 2012.- V.17.- Issue 3.- P.505–512.

38. Li T. K. Annals New York Academy Sci./ T.K. Li, W.F. Bosron. - 1987.-Issue 492.- P.1–9.

39. Mutations in the Gabrb1 gene promote alcohol consumption through increased tonic inhibition/ Q.M. Anstee, S.Knapp, E.P. Maguire [at al.] // Nature Communications.- 2013. - № 4.- Article number: 2816.

О.В. Филипцова, П.В. Ракеев

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ АГРЕССИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ДВУХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ ПОКОЛЕНИЯХ В УКРАИНЕ

УДК 575.17:616.895-055.52:159.922.3(477)

Проведено популяционное исследование нескольких видов агрессивности среди жителей Украины в двух последовательных поколениях. В исследовании приняли участие 2305 жителей Украины в возрасте от 14 до 72 лет, преимущественно Харькова и Харьковской области. Было обнаружено, что большинство распределений агрессивности соответствует нормальному закону. Обнаружены половой диморфизм и когортные эффекты, связанные с различиями в поколениях. Так, физическая агрессивность выше у мужчин обоих поколений. Обнаружены различия по вербальной агрессии и негативизму у представителей старшего поколения. В целом, по большинству видов агрессивности различия между представителями разных поколений характерны лишь для женщин.

Ключевые слова: агрессивность, Украина, популяционное распределение, половой диморфизм, поколения.

This paper studies some types of aggression in Ukrainian population in two coherent generations. The researches involved 2305 people from Ukraine aged 14 to 72 from Kharkiv and Kharkiv region mostly. It was found that distribution of aggression is mostly normal. The signs of sexual dimorphism and cohort effect related to the disparities between generations were revealed. For example physical aggression is more common for men of both generations. There are signs of verbal aggression and negativism among older generation. On the whole in terms of the majority of aggression types the differences between generations are traceable among women only.

Keywords: aggression, Ukraine, population distribution, sexual dimorphism, generations.

Введение. Число работ, посвящённых биологическим исследованиям агрессивности как животных, так и человека, огромно [7, 8, 12]. Признано, что человек по своей биологической природе – существо агрессивное, и эта агрессивность обусловлена самой эволюцией Homo sapiens как биологического вида. Считается, что в человеке заложены способности как к просоциальному поведению, высшей формой проявления которого является альтруизм, так и к антисоциальному поведению, крайней формой проявления которого является агрессивность. Агрессивность человека является видовой характеристикой в том смысле, что человек обладает физической, когнитивной и эмоциональной системами, способными к причинению намеренного вреда другим людям. У животных и у человека агрессивность является врождённой ответной реакцией на потенциальную угрозу или провокацию. Этот вывод сделан на основе работ многих выдающихся этологов, антропологов и психологов – К. Лоренца [3], Э. Уилсона [15], З. Фрейда [15], Р. Бэрона, Д. Ричардсона [1] и др.

Антисоциальное поведение в широком смысле помимо агрессивности, присущей всем членам популяции, включает психические расстройства, в частности, психопатию, антисоциальную личностную болезнь, встречающиеся у 5-10 % населения, а также противоправные действия, которые фиксируются в той или иной степени примерно у 20-30 % населения. Варианты антисоциального поведения, трактуемые психологами, психиатрами и криминологами, высоко коррелируют друг с другом [14]. Именно поэтому в генетике поведения часто изучают как антисоциальное поведение в целом, так и отдельные его составляющие, в том числе и агрессивность.

Изучив природу агрессивности, генетический контроль её физиолого-биохимических механизмов, можно найти способы управлять ею в позитивном смысле.

Целью настоящего исследования стало изучение популяционного распределения некоторых видов агрессивности у жителей Украины в двух последовательных поколениях.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 2305 жителей Украины в возрасте от 14 до 72 лет, преимущественно Харькова и Харьковской области, давших информированное согласие на анкетирование. Сбор информации проведён с учётом этических требований при работе с человеком. По анкете была получена социо-демографическая информация. Пробандами были 741 мужчина и 1501 женщина. В исследовании было 74 брачные пары, 105 пар сибсов и 352 пары родитель–потомок, 1174 чел. были обследованы без родственника. Группы формировались в зависимости от цели исследования. В одну были включены лица, не достигшие 35 лет, самому молодому из них было 14 лет, в другую – лица, чей возраст был 35 лет и больше, самому старшему из них было 72 года. Средний возраст обследованных молодого поколения составил 19,3±0,1 года (s = 3,8), модальный – 16 лет, медианный – 17 лет. Среди лиц старшего поколения средний возраст составил 43,8±0,3 года (s = 7,2), модальный – 40 лет, медианный – 42 года. Разница между средним возрастом представителей молодого и старшего поколений составляет 24,5 лет, что соответствует временному отрезку, равному одному поколению в генетическом понимании этого термина.

Разные виды агрессивности измеряли по опроснику Басса-Дарки [4].

Проверку данных на соответствие закону нормального распределения в больших группах (n>30) проводили методом Колмогорова-Смирнова, рассчитывали показатели асимметрии и эксцесса с последующей проверкой нулевой гипотезы об их равенстве нулю. Сравнение средних арифметических двух групп проводили методом Стьюдента. Заключение относительно статистических гипотез проводили на уровне значимости p≤0,05 [2, 5].

База данных сформирована в программе Microsoft Excel. Расчёты выполнены в программах Microsoft Excel и Biostat.

Результаты и обсуждение. Изучение популяционного распределения поведенческого признака является не только способом оценки полиморфизма поведения, но и необходимым предварительным этапом генетического анализа, определения популяционных частот, рисков и т.д. Для популяционного анализа были отобраны биологически интерпретируемые признаки, значимые в медицинском, об-

Национальный фармацевтический университет (Украина, г. Харьков): **ФИЛИПЦОВА Ольга Владимировна** – д.б.н., доцент, philiptsova@yahoo.com, **РАКЕЕВ Павел Викторович** – студент фармацевтического факультета, paulinus@ukr.net.

разовательном и социальном плане, а также важные для профессиональной деятельности. Для всех количественных признаков, изучавшихся по классическим методикам в двух последовательных поколениях, были рассчитаны полные статистики, включающие 13 показателей: $\bar{X}$, *Me, Mo, min, max,* Q_{25}, Q_{75}, *s,* $S_{\bar{X}}$, *As,* s_{As}, *Ex,* s_{Ex}. Представлены данные о значимости различий между представителями разных поколений и разного пола, а также результаты корреляционного анализа между возрастом в пределах поколения и поведенческими характеристиками.

В ряде исследований, проведённых в студенческих выборках, половых различий по уровню физической агрессии не обнаружено [10]. В отношении физической агрессивности население Украины не является исключением из общего правила (таблица). Так, мужчины младшего поколения более агрессивны, чем женщины ($\bar{X}$ = 5,0 и $\bar{X}$ =3,9, p<0,001), это же касается и обследованных мужчин и женщин старшего поколения ($\bar{X}$ = 4,6 и $\bar{X}$ = 3,5, p<0,001).

Некоторые учёные объясняют агрессивность с эволюционной точки зрения. Согласно этим представлениям, люди, имеющие общие гены, менее агрессивны по отношению друг к другу [9, 11, 13].

Для вербальной агрессии и негативизма (таблица) половые различия отмечены в старшем поколении при отсутствии их в младшем. Некоторым полученным результатам можно дать следующие объяснения, имеющие смешанную – биологическую и социальную – природу. Так, по данным западных исследователей, по вербальной агрессии, как правило, полового диморфизма не наблюдается [10]. В изученном же нами населении в старшем поколении обнаружена более высокая вербальная агрессия у мужчин по сравнению с женщинами ($\bar{X}$ = 6,3 и $\bar{X}$ = 5,5, p<0,01).

Половые различия в младшем поколении зафиксированы по 3 типам агрессивности – обиде, чувстве вины и косвенной агрессии (таблица).

По данным западных исследователей, у женщин более выражена косвенная агрессия и агрессия межличностных отношений, в частности, социальное исключение [10]. По полученным нами данным, эта же закономерность наблюдается и в отношении представителей младшего поколения (таблица). Так, у женщин косвенная агрессия выше ($\bar{X}$ = 5,0), чем у мужчин ($\bar{X}$ = 4,6, p<0,01). Обращает на себя внимание и более высокий уровень чувства вины у женщин младшего поколения по сравнению с мужчинами ($\bar{X}$ = 5,7 и $\bar{X}$ = 5,1, p<0,001). Поскольку чувство вины является аутоагрессией, т.е. агрессией, направленной человеком на самого себя, то более высокий уровень этого поведенческого признака у женщин может ставить их в группу риска по суицидальному поведению. Хотя, по данным из западных стран, вероятность погибнуть вследствие суицида у мужчин в 3-4 раза больше, всё же попытки самоубийства встречаются чаще среди женщин. Возможным объяснением является то, что мужчины чаще используют орудия самоубийства, приводящие к немедленной смерти. Другая версия может быть такой, что женщины более склонны к самоповреждению как попытке привлечь внимание или попросить о помощи [6].

По одному виду агрессии (чувство вины) обнаружены различия у мужчин разных поколений (таблица). Так, у мужчин младшего поколения чувство вины выражена слабее по сравнению с мужчинами старшего поколения ($\bar{X}$ = 5,1 и $\bar{X}$ = 6,0, p<0,01). Повышенная аутоагрессия может быть фактором риска суицида не только, как это уже было прослежено, у женщин младшего поколения, но и у мужчин старших возрастных групп.

Обращает на себя внимание и тот факт, что по большинству видов агрессивности различия между представителями разных поколений также характерны лишь для женщин. Так, у женщин младшего поколе-

Популяционное распределение разных видов агрессивности по Басса-Дарки

Признак	Статистические показатели													
	N	$\bar{X}$	Me	Mo	min	max	Q_{25}	Q_{75}	s	$S_{\bar{X}}$	As	s_{As}	Ex	s_{Ex}
Младшее поколение, ♂														
Физическая агрессия	155	5,0	5,0	6,0	1,0	9,0	4,0	6,0	1,8	0,1	-0,17	0,19	-0,47	0,39
Косвенная агрессия	155	4,6	5,0	4,0	2,0	8,0	3,0	6,0	1,5	0,1	-0,01	0,19	-0,86	0,39
Раздражение	155	5,0	5,0	6,0	0,0	10,0	3,0	6,0	2,3	0,2	-0,07	0,19	-0,35	0,39
Негативизм	155	2,9	3,0	3,0	0,0	8,0	2,0	4,0	1,4	0,1	0,06	0,19	-0,06	0,39
Обида	155	3,9	4,0	5,0	0,0	8,0	2,0	5,0	1,8	0,1	0,12	0,19	-0,69	0,39
Подозрительность	155	5,8	6,0	7,0	1,0	12,0	4,0	7,0	2,2	0,2	0,06	0,19	-0,31	0,39
Вербальная агрессия	155	6,3	6,0	7,0	1,0	11,0	5,0	8,0	2,3	0,2	-0,12	0,19	-0,37	0,39
Чувство вины	155	5,1	5,0	6,0	0,0	9,0	4,0	7,0	2,2	0,2	-0,38	0,19	-0,37	0,39
Младшее поколение, ♀														
Физическая агрессия	402	3,9	4,0	4,0	0,0	8,0	2,0	5,0	1,9	0,1	0,27	0,12	-0,77*	0,24
Косвенная агрессия	402	5,0	5,0	5,0	1,0	9,0	4,0	6,0	1,4	0,1	-0,14	0,12	-0,42	0,24
Раздражение	402	5,6	5,5	5,0	0,0	11,0	4,0	7,0	2,2	0,1	0,01	0,12	-0,35	0,24
Негативизм	402	3,1	3,0	4,0	0,0	5,0	2,0	4,0	1,4	0,1	-0,30	0,12	-0,83*	0,24
Обида	402	4,3	4,0	4,0	0,0	8,0	3,0	6,0	1,8	0,1	-0,07	0,12	-0,59	0,24
Подозрительность	402	6,0	6,0	6,0	1,0	11,0	4,0	8,0	2,1	0,1	0,00	0,12	-0,53	0,24
Вербальная агрессия	402	6,5	6,5	5,0	0,0	11,0	5,0	8,0	2,3	0,1	-0,18	0,12	-0,57	0,24
Чувство вины	402	5,7	6,0	6,0	0,0	9,0	5,0	7,0	1,9	0,1	-0,45*	0,12	0,02	0,24
Старшее поколение, ♂														
Физическая агрессия	68	4,6	4,0	4,0	1,0	8,0	3,0	6,0	1,9	0,2	-0,01	0,29	-0,72	0,57
Косвенная агрессия	68	4,6	4,5	4,0	1,0	8,0	4,0	5,5	1,5	0,2	0,10	0,29	0,07	0,57
Раздражение	68	5,3	5,0	6,0	0,0	11,0	3,0	7,0	2,6	0,3	-0,01	0,29	-0,61	0,57
Негативизм	68	2,8	3,0	4,0	0,0	5,0	2,0	4,0	1,4	0,2	-0,15	0,29	-0,88	0,57
Обида	68	4,4	4,0	4.0	1,0	8,0	3,0	6,0	1,9	0,2	0,03	0,29	-1,04	0,57
Подозрительность	68	5,8	6,0	7,0	1,0	9,0	5,0	7,0	2,0	0,2	-0,69	0,29	-0,16	0,57
Вербальная агрессия	68	6,3	7,0	7,0	1,0	11,0	5,0	8,0	2,3	0,3	-0,61	0,29	-0,01	0,57
Чувство вины	68	6,0	6,0	5,0	1,0	9,0	5,0	7,5	2,0	0,2	-0,29	0,29	-0,56	0,57
Старшее поколение, ♀														
Физическая агрессия	180	3,5	3,0	2,0	0,0	8,0	2,0	5,0	1,7	0,1	0,35	0,18	-0,57	0,36
Косвенная агрессия	180	4,4	4,0	4,0	1,0	8,0	4,0	5,0	1,4	0,1	-0,00	0,18	-0,30	0,36
Раздражение	180	4,6	5,0	5,0	0,0	10,0	3,0	6,0	2,1	0,2	0,05	0,18	0,03	0,36
Негативизм	180	2,4	2,0	2,0	0,0	5,0	1,0	3,0	1,3	0,1	0,26	0,18	-0,70	0,36
Обида	180	4,4	4,0	5,0	1,0	8,0	3,0	6,0	1,8	0,1	0,09	0,18	-0,75	0,36
Подозрительность	180	5,8	6,0	5,0	2,0	11,0	4,0	7,0	2,2	0,2	0,23	0,18	-0,70	0,36
Вербальная агрессия	180	5,5	5,0	6,0	0,0	11,0	4,0	7,0	2,2	0,2	0,01	0,18	-0,49	0,36
Чувство вины	180	5,8	6,0	6,0	1,0	10,0	4,0	7,0	1,8	0,1	-0,16	0,18	-0,35	0,36

* p<0,05.

ния отмечены более высокие уровни следующих видов агрессивности по сравнению с женщинами старшего поколения: физической ($\bar{X}$ = 3,9 и $\bar{X}$ = 3,5, p<0,01), косвенной ($\bar{X}$ = 5,0 и $\bar{X}$ = 4,4, p<0,001), вербальной ($\bar{X}$ = 6,5 и $\bar{X}$ = 5,5, p<0,001), раздражения ($\bar{X}$ = 5,6 и $\bar{X}$ = 4,6, p<0,001), негативизма ($\bar{X}$ = 3,1, и $\bar{X}$ = 2,4, p<0,001).

Выводы. Таким образом, популяционный анализ разных видов агрессии показал, что распределение большинства из них соответствует закону Гаусса. Определение характера распределения признаков позволит выбрать адекватные методы оценки коэффициентов наследуемости в дальнейшем генетическом анализе. Величина половых различий составляла в среднем 10% от величины размаха варьирования признака. Более существенные различия между представителями разных поколений обнаружены у женщин.

Литература

1. Бэрон Р. Агрессия / Р. Бэрон, Д. Ричардсон. – СПб.: Питер, 2001. – 352 с.: ил.
Beron R. Aggression / R.Beron, D. Richardson. – SPb., 2001. – 352 p.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
Glantz S. Medical and biological statistics / S. Glantz. – M.: Praktika, 1999. – 459 p.
3. Лоренц К. Агрессия (так называемое «зло») / К. Лоренц. – М., 1994. – 269 с.
Laurentz C. Aggression (so-called «evil») / C. Laurentz. – M., 1994. – 269 p.
4. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии: учеб. пособие / [сост. В.Д. Балин, В.К. Гайда, В.К. Гербачевский [и др.]; ред. А.А. Крылов, С.А. Маничев. – СПб: Изд-во «Питер», 2000. – 560 с.
Case study in general, experimental and applied psychology: manual / [collected by V.D. Balin, V.K. Gaida, V.K. Gerbachevskiy [et al.]; ed. by A.A. Krylov, S.A. Manichev. – SPb: «Piter» Publishing House, 2000. – 560 p.
5. Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии / Е.В. Сидоренко. – СПб.: ООО «Речь», 2001. – 350 с.
Sidorenko E.V. Methods of mathematical processing in psychology. – SPb: «Rech» Ltd., 2001. – 350 p.
6. Юрьева Л.Н. Кризисные состояния / Л.Н. Юрьева. – Днепропетровск, 1999. – 345 с.
Yur'yeva L.N. Crisis states / L.N. Yur'yeva.– Dnepropetrovsk , 1999. – 345 p.
7. Altruism and aggression: The heritability of individual differences / J.P. Rushton, D.W. Fulker, M. Neale [et al.] // Journal of Personality and Social Psychology. – 1986. – Vol.50. – P.1192-1198.
8. Buss D.M. Evolutionary social psychology / D.M. Buss, D.T. Kenrick. Chapter 37 in D.T. Gilbert, S.T. Fiske, G. Lindzey (Eds.). – Handbook of Social Psychology. – Vol. II. – P.868-912. – New York: McGraw-Hill, 1998.
9. Daly M. Homicide / M. Daly, M. Wilson. – New York: Aldine de Gruyter, 1998. – P.137-161.
10. Hines D.A. Gender differences in psychological, physical, and sexual aggression among college students using the revised conflict tactics scales / D.A. Hines, K.J. Saudino // Violence and Victims. – 2003. – Vol.18, №2. – P.197-217.
11. Knight G.P. Concerns about drawing causal inferences from meta-analyses: An example in the study of gender differences in aggression / G.P. Knight, R.A. Fabes, D.A. Higgins // Psychological Bulletin. – 1996. – Vol.119. – P.410-421.
12. Malamuth N. Evolutionary psychology and sexual aggression / N. Malamuth, M. Heilmann // C.B. Crawford, D. Krebs (Eds.) Handbook of Evolutionary Psychology: Ideas, issues and applications. – P.515-542. – Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1998.
13. McElliskem J.E. Affective and Predatory Violence: a Bimodal Classification System of Human Aggression and Violence / J.E. McElliskem // Aggression & Violent Behavior. – 2004. – Vol.10. – P.1-30.
14. Partner abuse and general crime: How are they the same? How are they different? / T.E. Moffitt, R.F. Krueger, A. Caspi, R.W. Fagan // Criminology. – 2002. – Vol.38. – P.201-235.
15. Sdorow L.H. Psychology / L.H. Sdorow. – McGraw-Hill, 1998. – 670 p.

М.Н. Кобец, О.В. Филипцова

ФАРМАКОГЕНЕТИКА И ПОНИМАНИЕ ЕЕ РОЛИ БУДУЩИМИ ПРОВИЗОРАМИ: ПОЛОВАЯ СПЕЦИФИКА

УДК 615.15:612.6.057:001.102:575.1

С целью изучения информированности в области фармакогенетики в Украине впервые было проведено анкетирование студентов, обучающихся по специальности «фармация». Установлено, что более 70% опрошенных впервые получили информацию о фармакогенетике в вузе, однако лишь более трети респондентов (37,7% мужчин и 43,9% женщин) правильно понимают суть этой дисциплины. Около половины опрошенных считают, что фармакокоррекция наследственных болезней человека невозможна, в то время как 16,7% мужчин и 13,4% женщин не имели определенного мнения по этому вопросу. Таким образом, повышение информированности будущих провизоров как связующего звена между врачом и пациентом о генетических аспектах фармакокоррекции является важной проблемой, требующей немедленного реагирования.

Ключевые слова: фармакогенетика, персонализированная медицина, Украина.

With the aim of awareness studying in the area of pharmacogenetics, the students questioning, specializing in pharmacy, has been carried out for the first time in Ukraine. It has been stated that, more than70% of questioned got the information about pharmacogenetics in University for the first time. However, only more than one-third of respondents (37.7% males and 43.9% females) correctly understand the idea of this discipline. About half of questioned students thought that, pharmacocorrection of hereditary diseases is impossible, while 16.7 % of males and 13.4 % of females did not have a definite opinion concerning this item. Thus, the awareness increasing of future pharmacists, as a link between a physician and a patient, about genetic aspects of pharmococorrection is an important problem that requires an immediate reaction.

Keywords: pharmacogenetics, personalized medicine, Ukraine.

Фармакогенетика является разделом генетики, который изучает особенности реакции организма на лекарственные средства в зависимости от генетических особенностей организма. Как известно, лекарственные препараты могут не оказывать должного эффекта для 30-60% пациентов по ряду причин, включая генетический полиморфизм фармакодинамических и фармакокинетических систем человека. С учетом этого в современной медицине очень важно использовать индивидуальные подходы к лечению, базирующиеся на генетическом тестировании, и определять схему лечения на основании генетических особенностей организма [1, 2]. Данный подход к лечению является частью персонализированной медицины. По данным литературы, именно генетические особенности пациентов определяют до 50% всех атипичных фармакологических ответов. Исследования по персонализации медицины особенно интенсивно проводятся в последнее время

Национальный фармацевтический университет (Украина, г. Харьков): **КОБЕЦ Марина Николаевна** – к.фарм.н., доцент, maya4ok@bk.ru, **ФИЛИПЦОВА Ольга Владимировна** – д.б.н., доцент, philiptsova@yahoo.com.

в ближнем и дальнем зарубежье [4, 7], единичные исследования известны в Украине [3]. Немаловажную роль во внедрении фармакогенетики в практику здравоохранения играет провизор как связующее звено между врачом и пациентом [5, 6].

Целью настоящей работы является анализ информированности студентов Национального фармацевтического университета (НФаУ) в отношении фармакогенетики.

Материалы и методы. В работе использованы полевые исследования. Проведено анкетирование студентов НФаУ (г. Харьков, Украина). Анкета состояла из двух частей: социо-демографической и основной. В социо-демографической части анкеты содержалась информация о поле, возрасте, месте жительства, уровне образования, профессии респондента и наличии в его семье лиц, работающих в системе здравоохранения. Основная часть анкеты состояла из вопросов, направленных на понимание роли генетического фактора при фармакокоррекции. Для текущего анализа были использованы лишь некоторые вопросы основной части анкеты.

Анализ материала был проведен на основании анкетирования 637 студентов 1-4 курса фармацевтического факультета НФаУ, обучающихся по специальности «фармация». Выборка была смещена в сторону женского пола в силу специфики обучающегося контингента. Так, среди опрошенных студентов было 557 женщин (87,4%) и 80 мужчин (12,6%). Возраст опрошенных находился в пределах от 17 до 23 лет. В разных возрастных группах мужчины и женщины были представлены следующим образом: 17 лет – 7,5 и 11,5%, 18 лет – 31,2 и 25,0, 19 лет – 28,7 и 25,3, 20 лет – 18,7 и 27,5, 21 год – 10 и 10,2, 22 года – 2,5 и 0,5, 23 года – 1,2 и 0% соответственно.

98,8% опрошенных мужчин и 99,5% женщин проживали в Украине (оставшиеся респонденты проживали в России и Казахстане и находились в Украине лишь временно).

Среди мужчин 46,4% проживали в крупнейших городах с населением более 1 млн. чел., 34,5 – в крупных (население 250-500 тыс.) и больших городах (население 100-250 тыс.) и 19,1% – в малых городах (до 50 тыс.) и сельской местности. Среди опрошенных женщин в крупнейших городах проживали 41,7%, в крупных и больших городах – 38,5, а в малых городах и сельской местности – 19,8%.

У 38,1% опрошенных мужчин и 42,4% женщин были члены семьи, работающие в сфере медицины или фармации.

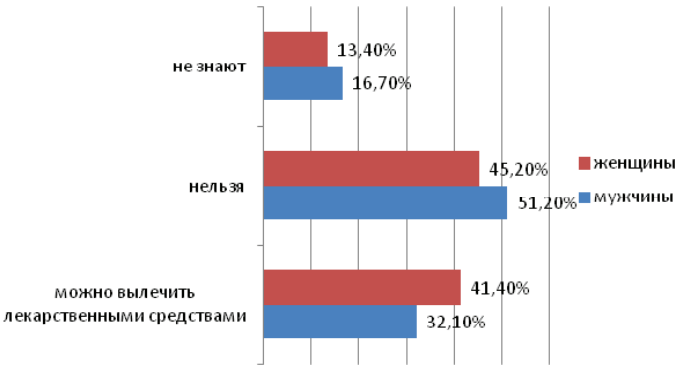
Сбор анкетной информации был проведен с учетом этических требований при работе с человеком. Все участники исследования дали информирование согласие на анонимное анкетирование.

Связь между качественными признаками оценивали с помощью критерия χ^2. Заключение относительно статистических гипотез проводили на уровне значимости $p \leq 0,05$.

База данных была сформирована в программе Microsoft Excel. Расчеты выполнены в программах Microsoft Excel и Statistica 6.

Результаты и обсуждение. По основным социо-демографическим характеристикам выборки мужчин и женщин были сопоставимы, поэтому любые значимые различия могли быть обусловлены лишь половым фактором.

Поскольку в основе многих атипических реакций человека на лекарственные препараты заложен генетический фактор, целесообразным было включение в анкету вопроса о понимании возможности фармакокоррекции наследственных состояний (болезней). Результаты исследования показали, что большинство опрошенных мужчин считали, что наследственные болезни нельзя корректировать лекарственными препаратами (51,2%).



Анализ ответов на вопрос о возможности фармакокоррекции наследственных болезней среди мужчин и женщин

Женщины, считавшие, что наследственные болезни не корректируются и корректируются фармпрепаратами, разделились примерно поровну – 41,4 и 45,2% (рисунок). Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами по особенностям ответа на данный вопрос обнаружено не было ($\chi^2 = 2,70$, $v = 2$, $p = 0,26$).

Анализ ответов на вопрос о сути фармакогенетики показал, что это направление по-разному понимается мужчинами и женщинами (табл.1), и полученные различия статистически значимы ($\chi^2 = 13,84$, $v = 6$, $p = 0,03$). Так, ничего не слышали о фармакогенетике 11,8% опрошенных мужчин и 6,4% женщин. Слышали, но не смогли точно указать, что изучает фармакогенетика, 14,1% мужчин и 25,2% женщин. Правильный ответ о сути фармакогенетики дали более трети опрошенных мужчин (37,7%) и женщин (43,9%).

Таким образом, женщины – будущие провизоры, оказались более прогрессивными в отношении информированности о сути фармакогенетики. Следовательно, именно женщины более осведомлены о генетических

Таблица 1

Распределение ответов на вопрос «Что изучает фармакогенетика» у респондентов разного пола, %

Пол	Что изучает фармакогенетика						
	Не знаю	Слышал(а), но точно не могу сказать	Наследственные болезни	Влияние лекарственных препаратов на человека	Воздействие генов на лекарственные препараты	Возможность возникновения мутаций вследствие приема лекарственных препаратов	Реакцию организма на лекарственные препараты в зависимости от его генетических особенностей
Мужской	11,8	14,1	17,6	3,5	4,7	10,6	37,7
Женский	6,4	25,2	9,7	4,5	3,6	6,7	43,9

Примечание. χ^2=13,84, v =6, p=0,03.

особенностях организма и его реакциях на лекарственные препараты и с большей вероятностью в дальнейшем могут советовать проведение таких тестов посетителям аптек. Кроме этого, женщины как субъекты фармацевтического рынка потенциально с большей вероятностью сами могут быть потребителями такой продукции (фармакогенетических тестов) и с меньшей вероятностью иметь побочные эффекты вследствие некорректного лечения. В связи с этим в потенциальную группу риска по увеличению частоты атипических реакций может попасть мужская часть населения.

При изучении источника сведений о фармакогенетике было показано, что большинство студентов впервые получили информацию об этом направлении именно в стенах вуза, причем значимых различий между мужчинами и женщинами выявлено не было (χ^2 = 2,23, v = 5, p = 0,82). В частности, в учебных планах по дисциплине «Биология с основами генетики» для студентов 1 курса специальности «Фармация» в НФаУ при рассмотрении тем, связанных с популяционной генетикой и наследственными болезнями, уделяется внимание и фармакогенетике. По данным анкетирования, о фармакогенетике поверхностно слышали в вузе 70,7% мужчин и 72,9% респондентов женского пола. У 13,4% мужчин и 10,5% женщин информация о данном направлении не отложилась (табл.2).

Проведенный анализ показал, что даже в среде будущих провизоров информированность о фармакогенетике и ее роли в персонализированной медицине не является удовлетворительной. Таким образом, при подготовке грамотных специалистов в области фармации, отвечающих современным требованиям, вопросам фармакогенетики необходимо уделять большее внимание. Это является необходимым для эффективного развития соответствующей инфраструктуры при введении фармакогенетического тестирования среди населения Украины.

Таблица 2

Распределение ответов на вопрос «Где Вы получили информацию о фармакогенетике» среди мужчин и женщин

Пол	Источник информации о фармакогенетике, %				
	Не имею никакой информации	Слышал в вузе (поверхностно)	Изучал в вузе (как дисциплину)	Узнал от знакомых	Узнал из СМИ
Мужской	13,4	70,7	3,7	3,7	8,5
Женский	10,5	72,9	5,6	4,9	6,1

Примечание. χ^2 = 2,23, v = 5, p = 0,82.

Выводы

1. Впервые в Украине проведен анализ информированности будущих провизоров в области фармакогенетики, указавший на проблемные аспекты понимания данного направления и их половую специфику.

2. Установлено, что более 70% опрошенных впервые получили информацию о фармакогенетике в вузе. Более трети респондентов (37,7% мужчин и 43,9% женщин) правильно понимали суть фармакогенетики. Около половины опрошенных считали, что фармакокоррекция наследственных болезней человека невозможна.

3. Показано, что в целом женщины более осведомлены о фармакогенетике, чем мужчины, в связи с чем в дальнейшем могут стать более активными субъектами фармацевтического рынка.

Литература

1. Горбачева А. Персонализированная медицина: этические проблемы и риски / А.Горбачева // Гуманитарные научные исследования. – Июнь 2012. – № 6 [Электронный ресурс]. URL: http://human.snauka.ru/2012/06/1409.

Gorbacheva A. Personalized medicine: ethic problems and risks / A. Gorbacheva // Humanitarian scientific investigations. – June 2012, №6 [Electronny resurs]. URL: http://human.snauka.ru/2012/06/1409.

2. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины / В.Г. Кукес, С.В. Грачев, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с.

Metabolism of medical remedies: scientific base of personalized medicine / V.G. Kukes, S.V. Grachev, D.A. Sychev [et al.]. – M.: GEOTAR-Media, 2008.- 304 p.

3. Фармакогенетические особенности действия метформина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, с учетом полиморфизма гена PPAR- γ2 / А.В. Лавренко, О.А. Шлыкова, Л.А. Куценко [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – №9. – С. 35-40.

Pharmacogenetics peculiarities of metformin action in patients, suffering from ischemia on the background of metabolic syndrome and diabetes of the second type, accounting gene of polymorphism PPAR- γ2 / A.V. Lavrenko, O.A. Shlykova, L.A. Kucenko [et al.] // Therapeutic archive.- 2012.- №9.- P. 35-40.

4. Alnaim L. Therapeutic drug monitoring of cancer chemotherapy / L. Alnaim // J. Oncol. Pharm. Pract. – 2007. – Vol.13, No.4. – P.207-221.

5. Beier M.T. Pharmacogenetics: has the time come for pharmacists to embrace and implement the science? / M.T. Beier, M. Panchapagesan, L.E. Carman // Consult Pharm. – 2013. – Vol.28, №11. – P.696-711.

6. Tuteja S. Community pharmacists' attitudes towards clinical utility and ethical implications of pharmacogenetic testing / S. Tuteja, K. Haynes, C. Zayac [et al.] // Per Med. – 2013. – Vol.10, №8 (doi: 10.2217/pme.13.85).

7. van Puijenbroek E. Spontaneous ADR reports as a trigger for pharmacogenetic research: a prospective observational study in the Netherlands / E. van Puijenbroek, J. Conemans, K. van Grootheest // Drug Saf. – 2009. – Vol.32, №3. – P.255-264.

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

Норио Сакаи

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ АНАЛИЗ И ЛЕЧЕНИЕ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ключевые слова: лизосомальные болезни, болезнь Краббе, муколипидоз, молекулярное клонирование, патология.

Специалисты нашего университета более тридцати лет диагностируют лизосомальные болезни путем ферментативного анализа, используя лимфоциты или фибробласты кожи. Список лизосомальных болезней содержит более десяти заболеваний.

Наша научная группа участвовала в процессе молекулярного клонирования при фукозидозах и болезни Краббе. Очистка фермента из лимфоцитов показывает частичную аминокислотную последовательность галактоцереброзидазы, которая позволила молекулярное клонирование при болезни Краббе путем скрининга библиотеки cDNA.

Мы также на протяжении многих лет участвуем в анализе мутаций для GM1 ганглиозидозов, GM2 ганглиозидозов, фукозидозов, болезни Гоше, болезни Краббе и муколипидоза. Кроме клинического диагноза мы проанализировали молекулярную патологию при нескольких заболеваниях, в основном болезни Краббе и муколипидоза. Для генотип-фенотип-корреляции нами было обнаружено несколько схожих проявлений при болезни Краббе и муколипидозе II / III.

Представляем обзор современной литературы по молекулярному анализу лизосомальных болезней и современные взгляды на лечение данной патологии.

САКАИ Норио – врач педиатр, генетик, профессор Университета Осака (г.Осака, Япония).

Литература

1. Отомо Т., Мурамацу Т., Йорифуйи Т. и др. Муколипидоз II и III альфа / бета: анализ мутации 40 японских пациентов показал генотип фенотип корреляции // J Hum Genet. 2009. 54(3):145-51.

2. Сакаи Н., Инуи К., Фуджи Н.и др. Болезнь Краббе: Изоляция и характеристика полногеномной cDNA человеческого фермента галактоцереброзидазы // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994. 198:485-491.

3. Сакаи Н. Патогенез лейкодистрофии при болезни Краббе: молекулярный механизм и клиническое лечение // Brain Dev. 2009. 31(7):485-7.

4. Сюй С., Сакаи Н., Таниике М. и др. Шесть новых мутаций, обнаруженных в гене GALC у 17 японских пациентов с болезнью Краббе и новый генотип- фенотип корреляции // J Hum Genet. 2006. 51 (6):548. 554.

5. Токимаса С., Охта Х., Такизава С. и др. Трансплантации пуповинной крови от неродственных доноров у больных с наследственными метаболическими заболеваниями: Опыт одного института // Ped Transplant. 2008. 12(6): 672-6.

6. Отомо Т., Хигаки К., Нанба Е. [и др.]. Лизосомное накопление вызывает клеточную дисфункцию при муколипидозе II фибробластов кожи // J Biol Chem. 286 (40): 35283-90, 2011.

7. Хоссейн М.А., Отомо Т., Сайто С. [и др.]. Позднее начало болезни Краббе является преобладающим в Японии и его мутантный белок предшественник претерпевает более эффективную переработку, чем инфантильная форма // Gene. 534(2):144-54, 2014.

II. МАТЕРИАЛЫ ОЧЕРЕДНОГО НОМЕРА «ЯКУТСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.И. Семёнова, Л.Д. Олесова, З.Н. Кривошапкина, Г.Е. Миронова, Л.И. Константинова, Е.Д. Охлопкова, А.В. Ефремова

МОРФОЛОГИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ АДАПТИРОВАННОСТИ СПОРТСМЕНОВ ЯКУТИИ К ИНТЕНСИВНЫМ ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

УДК 612.112.9.071(571.56)

Гематологические исследования лейкограммы и неспецифической адаптивной реакции (НАР) организма высококвалифицированных борцов и боксеров Якутии выявили гипоксию нагрузки у 30% и дизадаптацию организма у более 10% спортсменов.

Ключевые слова: спортсмены, лейкограмма, гипоксия нагрузки, неспецифическая адаптивная реакции организма.

Hematologic researches of leukogram and nonspecific adaptive reaction of an organism of highly skilled fighters and boxers of Yakutia revealed a loading hypoxia in 30% and organism disadaptation in more than 10% of athletes.

Keywords: athletes, leukogram, loading hypoxia, nonspecific adaptive organism reactions.

Состав белой крови показывает состояние иммунной системы [12, 14], а также является косвенным показателем стресс-реакции у спортсменов при оценке степени тренировочной нагрузки [2,3]. По мнению некоторых авторов, состав белой крови в норме у спортсменов достаточно стабилен и изменяется незначительно с течением времени [13, 14]. Однако, по мнению В.И. Болдиной [4], годичная динамика гематологических показателей в условиях регулярных мышечных нагрузок отражает положительные адаптационные сдвиги в системе крови спортсменов.

Неспецифическая адаптационная (или антистрессорная) реакция (НАР) организма является основной ответной реакцией организма на действие любого раздражителя [2]. В основе дифференциации НАР лежат различные уровни нейро-эндокринно-иммунного гомеостаза. НАР определяется соотношением интенсивности процессов накопления энергетических и пластических ресурсов в организме и их расходования при адаптации к комплексу раздражителей внешней и внутренней среды, а также реактивностью защитных сил организма, включая фагоцитоз, иммунореактивность, формирование воспалительной реакции и др. В конечном итоге НАР характеризует степень напряженности обмена веществ при адаптационном процессе и устойчивость организма к действию раздражителя на короткое время и на перспективу. Известно, что занятия большим спортом сопровождаются интенсивными нагрузками и приводят к нарушению общего состояния и частому развитию стресса, что вызывает снижение иммуно-биологической реактивности и возникновение заболеваемости [5, 9].

Адаптационные реакции у спортсменов часто не соответствуют характеристикам здоровья. Данные исследования крови, приводимые в литературе [2,3], говорят о преобладании напряженных реакций тренировки, активации или стрессе, а также переактивации. Особенно напряженными бывают реакции в предсоревновательный и соревновательный периоды [8]. Поэтому исследование морфологического состава белой крови и НАР у высококвалифицированных спортсменов в условиях Якутии, где климатогеографические факторы обуславливают повышенную нагрузку на организм человека, является актуальным.

Цель исследования – оценка лейкограммы периферической крови и неспецифической адаптивной реакции (НАР) у высококвалифицированных спортсменов Якутии.

Материалы и методы исследования. Набор материала для исследования проведен среди спортсменов-единоборцев ГУ Школы высшего спортивного мастерства (ШВСМ), ГОУ РСС Училища олимпийского резерва (УОР) Республики Саха (Якутия) и ГОУ Чурапчинском государственном институте физической культуры и спорта (ЧГИФКиС). Обследовано 169 спортсменов-якутов в возрасте от 18 до 28 лет, занимающихся ациклическими видами спорта: 112 борцов вольного стиля, 57 боксеров. Контрольную группу составили 30 студентов Северо-Восточного федерального университета им М.К. Аммосова в возрасте от 19 до 25 лет, занимающихся физической культурой по общей программе вуза.

Форменные элементы периферической крови в единице объема (1мкл) крови определяли на гематологическом полуавтоматическом анализаторе со встроенным дилютором – HC-5710 (производства США) с использованием реактивов фирмы J.T.BAKER (Нидерланды).

In vitro определяли следующие параметры периферической крови: концентрацию лейкоцитов (White Blood Cell, WBC),

Неспецифическую адаптационную реакцию (НАР) организма спортсменов-единоборцев определяли по лейкоцитарной формуле по методике Гаркави Л.Х. (2006).

Результаты и обсуждение. Средние показатели белой крови у спортсменов-единоборцев находятся в пределах допустимых нормальных величин (табл. 1). При сравнительном анализе данных спортсменов-единоборцев и контрольной группы отмечается достоверная разница в общем количестве лейкоцитов, доле лимфоцитов и моноцитов. В контрольной группе эти показатели были ниже, чем у спортсменов-единоборцев, при этом у спортсменов-единоборцев количество моноцитов варьировало в пределах верхних границ нормы. Достоверные различия выявлены в относительных и абсолютных показателях палочко-

ФГБУ «ЯНЦ КМП СО РАМН»: **СЕМЁНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., м.н.с., kunsuntar@mail/ru, **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., зав. лаб., **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., с.н.с., **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф., зав. лаб., **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – м.н.с., **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., м.н.с., **ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н., м.н.с.

ядерных нейтрофилов и абсолютных показателях моноцитов у борцов и боксеров. У боксеров эти показатели были выше, чем у борцов (табл. 1). Понижение общего количества лейкоцитов (лейкопения) обнаружено у 4,46% борцов и 3,5% боксеров, а повышение (умеренный лейкоцитоз) – у 4,46 и 5,26% соответственно (табл. 2). Дифференциальный анализ лейкоцитарной формулы выявил относительную сегментоядерную нейтропению у 16,07% борцов и 24,56% боксеров и абсолютную сегментоядерную нейтропению у 10,52% боксеров. Относительный лимфоцитоз отмечен у 23,21% борцов и 28,07% боксеров, а абсолютный лимфоцитоз у 6,25 и 7,02% соответственно (табл. 2). Результаты исследования не противоречат литературным данным. По мнению Ж.И. Карповой и др. [6], изменения количества и свойств лейкоцитов и лимфоцитов являются одной из первых ответных реакций организма спортсмена на чрезмерную физическую нагрузку. При утомлении увеличивается количество лейкоцитов, выявляется так называемый «миогенный лейкоцитоз» с фазовыми изменениями [10].

Таблица 1

Морфологический состав белой крови у спортсменов по видам спорта (достоверность различий представлена по непараметрическим критериям Уилкоксона-Манна-Уитни)

	WBC· 10^9/л	Базофилы (%)	Эозинофилы (%)	Палочкоядерные нейтрофилы (%)	Сегментоядерные нейтрофилы (%)	Лимфоциты (%)	Моноциты (%)
Борцы n=112	6,2±0,1^x p=0,01	0,1±0,02	2,7±0,1	1,1±0,3* p=0,005	51,6±0,6	36,0±0,6	8,5±0,2^x p=0,005
	Абсолютные показатели	3,9±1,02	167,4±11,5	65,3±27,9* p=0,005	3230,7±82,8	2167,7±49,6^x p=0,04	518,8±14,9*^{x} *p=0,05 ^{x}p=0,000
Боксеры n=57	6,4±0,1^a p=0,008	0,1±0,02	2,8±0,2	2,7±0,5* p=0,005	50,8±0,8	36,0±0,8	8,9±0,3^a p=0,001
	Абсолютные показатели	6,1±1,4	188,4±15,3	193,6±37,3* p=0,005	3303,6± 110,573	2293,8±66,3^a p=0,03	563,9±19,9*^{a} *p=0,05 ^{a}p=0,000
Группа сравнения n=30	5,27±0,59^{xa} xp=0,01 ap=0,008	0,0±0,0	2,4±0,9	1,2±0,5	55,9±2,9	34,8±2,7	5,7±0,6^{xa} ^{x}p=0,005 ^{a}p=0,001
	Абсолютные показатели	0,0±0,0	124,5±36,4	59,9±23,3	2950,0±360,6	1847,5±273,0^{xa} ^{x}p=0,04 ^{a}p=0,03	294,4±39,8^{xa} ^{x}p=0,000 ^{a}p=0,000

* Борцы и боксеры, ^{x} борцы и контроль, ^{a} боксеры и контроль.

Вышеизложенные сдвиги лейкоцитарной формулы наблюдаются и у наших спортсменов. Так, первая лимфоцитарная фаза с отчетливым нарастанием количества лимфоцитов (до 40-50%) при сравнительно небольшом увеличении общего числа лейкоцитов (до 9000-1000) и с относительной нейтропенией выявлены у двоих борцов. Нейтрофильная фаза с лейкоцитозом (до 10000), с абсолютным нейтрофилезом и относительной лимфопенией выявлена у троих борцов и у одного боксера, а с относительной эозинофилией – у одного боксера. Мышечный лейкоцитоз (до 11000) с относительным и абсолютным моноцитозом выявлен у троих борцов. Вместе с тем относительная и абсолютная эозинофилия, без увеличения общего количества лейкоцитов, констатирована у 20% борцов и 14% боксеров. Относительный и абсолютный моноцитоз выявлен у 28% борцов и 43% боксеров, а относительный и абсолютный лимфоцитоз наблюдался у 27 и 35% спортсменов соответственно.

Известно, что при интенсивных физических нагрузках субмаксимальной мощности (борцы и боксеры) образуется много метаболитов, недоокисленных продуктов распада – низкомолекулярных кислот (молочной, пировиноградной и др.). Накопление кислот в мышечных клетках изменяет свойства их внутреннего содержимого, затрудняя протекание процесса мышечного сокращения. В таких условиях клетка стремится избавиться от кислот, отдавая их в кровь. Проникновение большого количества кислот в кровь приводит к изменению важной биологической константы – показателя кислотности – щелочности (pH) крови. Снижение (pH) крови изменяет свойства белков и является угрозой их разрушения. При этом скорость образования кислот при субмаксимальной мощности настолько высока, что буферные системы крови не успевают нейтрализовать закисление, что впоследствии ведет к возникновению гипоксических состояний.

Экспериментально было доказано, что на любое стрессовое воздействие гипоксического характера в ранние сроки и по мере увеличения тканевой гипоксии идет активация мононуклеарных фагоцитов костного мозга, и поэтому моноцитоз является неспецифической реакцией организма на любое стрессовое воздействие [11]. Увеличение нагрузки на систему – повышение скорости потребления кислорода и продукции CO2, которое наблюдается при усилении функции органа или ткани, особенно при мышечной деятельности, также оказывает влияние на систему в целом, на все ее звенья. Гипоксические состояния, возникающие при увеличении нагрузки на систему, т.е. при значительном возрастании потребления кислорода, выделены в отдельный тип – гипоксию нагрузки [7].

По результатам наших данных, относительный моноцитоз констатирован у 5,25% борцов и у 10,52% боксеров, а абсолютный моноцитоз у 25,89 и 33,33% спортсменов соответственно (табл.1).

Неспецифическая адаптивная реакция организма (НАР) является базовой ответной реакцией организма на действие любого раздражителя. В зависимости от природы раздражителя в организме формируется также специфическая адаптивная реакция (например, на действие холода – усиление тепловыделения, разжижение клеточных мембран, кожные реакции и др.). Однако эта специфическая реакция лишь моделирует, направляет в нужное русло неспецифический ответ организма. НАР обеспечивает при адаптивном процессе энергетические ресурсы, пластические материалы для синтеза необходимых ферментов, других клеточных структур, уровень активности защитных систем и регуляции всего обмена веществ. Характер НАР

Таблица 2

Отклонения показателей белой крови в зависимости от вида спорта*

Показатели крови	Снижение показателей		Повышение показателей	
	Борцы n=112	Боксеры n=57	Борцы n=112	Боксеры n=57
Лейкоциты	4,46	3,5	4,46	5,26
Эозиноцитоз относительный	-	-	8,92	7,02
Эозиноцитоз абсолютный	-	-	11,6	8,77
Сегментоядерная нейтропения относительная	16,07	24,56	-	-
Сегментоядерная нейтропения абсолютная	-	10,52	-	-
Сегментоядерный нейтрофилез относительный	-	-	3,57	1,75
Лимфопения относительная	4,46	1,75	-	-
Лимфопения абсолютная	6,25	5,26	-	-
Лимфоцитоз относительный	-	-	23,21	28,07
Лимфоцитоз абсолютный	-	-	6,25	7,02
Моноцитоз относительный	-	-	5,25	10,52
Моноцитоз абсолютный	-	-	25,89	33,33

* В процентах (%) от количества обследованных.

Таблица 3

Показатели неспецифической адаптационной реакции организма (НАРО) у спортсменов-единоборцев (%)*

	Борцы	Боксеры	Контрольная группа
Стресс	4,46	5,26	0
Тренировка	16,07	14,03	6,67
Спокойная активация	20,53	29,82	46,67
Повышенная активация	46,43	38,59	43,33
Переактивация	10,71	12,28	3

*В процентах (%) от количества обследованных.

зависит от соотношения интенсивностей действующего раздражителя и ответной реакции организма. В основе дифференциации НАР лежат различные уровни нейро-эндокринно-иммунного гомеостаза [2].

НАР определяется соотношением интенсивности процессов накопления энергетических и пластических ресурсов в организме и их расходования при адаптации к комплексу раздражителей внешней и внутренней среды, а также реактивностью защитных сил организма, включая фагоцитоз, иммунореактивность, формирование воспалительной реакции и др. В конечном итоге НАР характеризует степень напряженности обмена веществ при адаптационном процессе и устойчивость организма к действию раздражителя на короткое время и на перспективу.

Известно, что современный спорт сопряжен со значительными физическими и эмоциональными нагрузками, которые являются причиной стрессовых воздействий на организм спортсменов. Поэтому в процессе долговременной адаптации организма спортсмена формируются как общие, так и специфические механизмы адаптации. При таких экстремальных условиях для естественной защиты организма спортсменам более приемлема НАР спокойная и повышенная активация.

Результаты исследования неспецифической адаптационной реакции показаны в табл.3. При воздействии на организм сильнодействующих факторов развивается либо реакция стресс (характеризующаяся выраженной лимфопенией – менее 20%), либо реакция переактивация.

Как видно из табл.3, в реакции спокойная и повышенная активация находились более 60% борцов и боксеров, а также 90% неспортсменов, при этом уровни НАР были на средней реактивности.

Спокойная и повышенная активация НАР организма среднего уровня реактивности характеризуется следующими признаками: при анализе крови имеются небольшие отклонения от нормы одного или двух элементов лейкоцитарной формулы.

Свертываемость крови нормальная при спокойной активации, а при повышенной – умеренно снижена.

По литературным данным, со стороны ЦНС при спокойной активации наблюдается умеренное физическое возбуждение, а при повышенной – более выраженное возбуждение. Психоэмоциональное состояние при спокойной активации хорошее, а при повышенной активации – отличное. При спокойной активации работоспособность организма хорошая по длительности, но немного хуже по скорости. При повышенной активации, наоборот, работоспособность по скорости отличная, но хуже по длительности. Работа желез внутренней секреции при спокойной активации активная, секреция глюкокортикоидов (противовоспалительных гормонов) – в пределах нижней половины границ нормы, а при повышенной – секреция глюкокортикоидов на 10-30% выше нормы. Состояние иммунной системы хорошее. Сопротивляемость организма высокая. Пластический и энергетический метаболизм хорошо сбалансированы, процессы анаболизма (синтез) преобладают. Обе эти реакции активации (особенно повышенная) стимулируют и повышают активность защитных сил организма. При этих реакциях происходит самая быстрая и адекватная перестройка защитных сил в ответ на повреждающее воздействие [1, 2].

По нашим данным, реакция стресс высокой реактивности выявлена у 4,46% борцов и у 5,26% боксеров, а переактивация наблюдалась у 10,71 и у 12,28% соответственно. Данная реакция организма по НАР характеризуется следующими признаками: в ЦНС преобладает торможение, психоэмоциональное состояние удовлетворительное, активность средняя, работоспособность немного снижена по скорости, имеется нарушение сна, апатия, аппетит снижен, секреция глюкокортикоидов умеренно повышена, активность клеточного иммунитета немного ниже нормы, гуморального – в пределах нормы, сопротивляемость организма немного снижена, метаболизм – пластический и энергетический – немного нарушен, преобладает (но незначительно) катаболизм (распад). Такой тип реактивности организма отмечается при нарушениях общего самочувствия и предболезненных состояниях.

При переактивации свертываемость крови немного снижена. Со стороны ЦНС наблюдается выраженное возбуждение. Чувствительность значительно повышена. Психоэмоциональное состояние неустойчивое. Настроение

хорошее, но есть тревожность и напряжение с признаками раздражительности и агрессивности. Сон нарушен – трудное засыпание и просыпание среди ночи. Аппетит отличный. Особенно повышена активность клеточного иммунитета. Умеренно снижена сопротивляемость организма. Пластический и энергетический обмен очень активен, ускорены анаболизм (синтез) и катаболизм (распад), но анаболизм преобладает. Данная реакция – не болезнь, но уже имеются нарушения самочувствия и сна. Биологический смысл переактивации заключается в попытке организма сохранить активацию в ответ на непосильную нагрузку без «сброса» в стресс. Переактивация лучше стресса, но она опасна «срывом» в него, кроме того переактивация является неспецифической основой некоторых болезней.

Таким образом, у высококвалифицированных спортсменов Якутии относительная сегментоядерная нейтропения выявлена у 16,1% борцов и у 24,6% боксеров, а абсолютная сегментоядерная нейтропения – у 10,5% боксеров. Относительная и абсолютная эозинофилия констатирована у 20% борцов и 14% боксеров. Выявленные у 28% борцов и 43% боксеров относительный и абсолютный моноцитоз и относительный и абсолютный лимфоцитоз у 27% борцов и 35% боксеров, а также повышение всех агранулоцитов (моноцитоз+лимфоцитоз) без увеличения общего числа лейкоцитов, встречающиеся у 11% борцов и 14% боксеров, показывают неспецифическую адаптационную реакцию организма вследствие появления гипоксии нагрузки. Неспецифическая адаптивная реакция организма у спортсменов характеризуется наличием реакции стресс у 4,46% борцов и у 5,26% боксеров, и переактивации у 10,71% борцов и 12,28% боксеров, что является дизадаптацией организма на физическую нагрузку.

Литература

1. Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии / О.В. Татков [и др.]. – СПб, 2004. – 242 с.

Actual problems of regenerative medicine, health resorts and physiotherapy / O. V. Tatkov [et al.]. – Spb., 2004. – 242 p.

2. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави [и др.]. – Екатеринбург: Филантроп, 2002. – Ч. 1. – 196 с.

Antistress reactions and activation therapy / L.H. Harkavy [et al.]. - Yekaterinburg: Philanthropist, 2002. - Part 1. - 196 p.

3. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави [и др.]. – Екатеринбург: Филантроп, 2003. – Ч. 2. – 336 с.

Antistress reactions and activation therapy / L.H. Harkavy [et al.]. - Yekaterinburg: Philanthropist, 2003. - Part 2. – 336 p.

4. Болдина В.И. Динамика водного баланса крови при срочной и долговременной адаптации к мышечным нагрузкам: автореф. дис. ... канд. биол.наук / В.И. Болдина . – М., 1993. – 16 с.

Boldina V.I. Dynamics of water balance in the blood at term and long-term adaptation to muscular exercise: author. dis. ... Cand. biol.sci. / V.I. Boldina. - M., 1993. – 16 p.

5. Дембо А.Г., Спортивная кардиология. Руководство для врачей / А.Г. Дембо, Э.В. Земцовский. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.

Dembo A.G. Sports Cardiology. Guide for Physicians / A.G. Dembo, E.V. Zemtsovsky. - L.: Medicina, 1989. – 464 p.

6. Карпова Ж.И. Использование показателей белой крови для контроля за переносимостью физических нагрузок / Ж.И. Карпова, Н.Д. Алтухов, Н.И. Волков // Теория и практика физической культуры. – 1987. – №6. – С.40-42.

Karpova Zh.I. Using white blood indicators for exercise tolerance monitoring / Zh.I. Karpova, N.D.Altuhov, N. I.Volkov //Teorija i praktika fizicheskoj kul'tury.- 1987.- №6.- p.40-42.

7. Колчинская А.З. Гипоксическая тренировка в спорте / А.З. Колчинская // Гипоксикал Медикал / под ред. А.З. Колчинской.– 1993. – N2. – с.36.

Kolchinskaya A.Z. Hypoxic training in the sport / A.Z. Kolchinskaya / / Gipoksikal Medical. ed. A.Z.Kolchinskaya. - 1993.-N2.- p.36.

8. Коновалов В.Н. Марафон: теория и практика / В.Н. Коновалов, В.И. Нечаев, С.В. Барбашев. – Омск, 1991. – 163 с.

Konovalov V.N. Marathon: theory and practice / V.N. Konovalov, V.I. Nechaev, S.V. Barbashev. - Omsk, 1991.-163 p.

9. Марищук В.Л. Информационные аспекты управления спортсменом / В.Л. Марищук, Л.К. Серова. – М.: ФиС, 1983 г.

Marishchuk V.L. Information aspects of athlete management / V.L. Marishchuk, L.K. Serov. - M.: FIS, 1983.

10. Роженцов В.В. Утомление при занятиях физической культурой и спортом: проблемы, методы исследования / В.В. Роженцов, М.М. Полевщиков. – М.: Советский спорт, 2006. – 280 с.

Rozhentsov V.V. Fatigue during physical education and sport: problems, research methods / V.V. Rozhentsov, M.M. Polevschikov. – M.: Soviet Sport, 2006. – 280 p.

11. Улитко М.В. Роль моноцитов-макрофагов в адаптивных реакциях кроветворной ткани при действии на организм экстремальных факторов: дисс. ... канд. биол. наук / М. В. Улитко. – Екатеринбург, 2008. – 183 с.

Ulitko M.V. Role of monocyte-macrophages in adaptive reactions of hematopoietic tissue under the action of extreme factors on the organism: diss. ... Cand. biol. scie. / M.V. Ulitko. - Ekaterinburg, 2008. – 183 p.

12. Banfi G. Haematological parameters in elite rugby players during a competitive season / G. Banfi, M. Del Fabbro, C. Mauri // Clin. Lab. Haematology. – 2006. – V. 28. -P. 183-188.

13. Courts A.J., Wallace L.K., Slattery K.M. Monitoring Changes in Performance, Physiology, Biochemistry and Psychology during Overreaching and Recovery in Triathletes / A.J. Courts, L.K. Wallace, K.M. Slattery // J. Sports Med. – 2007. – V. 28. – P. 125-134.

14. Silva A.S.R. Hematological parameters and anaerobic threshold in Brazilian soccer players throughout a training program / A.S.R. Silva, V. Santhiago, M. Papoti //Int. J. Laboratory Hematology. – 2008. – V. 30. – P. 158-166.

15. Pedersen B.K. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation / B.K. Pedersen, L. Hoffman-Goettz //Physiological reviws. – 2000. – V. 80. – P. 1055-1081.

З.Н. Кривошапкина, Г.Е. Миронова, Е.И. Семёнова, Л.Д. Олесова, А.И. Яковлева

УРОВНИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ У КОРЕННЫХ И ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

УДК 612.017.2:57.017.735(571.56)

ЯНЦ КМП СО РАМН: **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., с.н.с., zoyakriv@mail.ru, **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., зав. лаб., проф. Института естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, **СЕМЁНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., м.н.с., **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., зав. лаб., **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – к.б.н., м.н.с.

Исследованы две группы: в первую группу вошли коренные жители, адаптированные к условиям высоких широт, во вторую – пришлые жители, не адаптированные к местным условиям. У пришлых жителей по сравнению с коренными жителями уровни низкомолекулярных антиоксидантов были значимо выше и сочетались со значимо высокими показателями липидного обмена. Об усилении энергетического обмена у пришлых жителей Якутии, связанного с адаптацией к условиям Севера, свидетельствовали значимо высокие уровни глюкозы, креатинина и высокая активность креатинкиназы по сравнению с коренными жителями. Корреляционный анализ выявил статистически значимую прямую связь уровня мочевой кислоты с северным стажем у пришлых жителей.

Ключевые слова: альбумин, мочевина, мочевая кислота, липиды, адаптация, Север.

Two groups of the population were under study: the first group included indigenous people, adapted to the high latitudes, the second – the non- indigenous, not adapted to local conditions. In the non- indigenous compared with the indigenous people low molecular antioxidant levels were significantly higher and combined with significantly high levels of lipid metabolism. About strengthening the energy metabolism in the Yakutia non- indigenous population, related to adaptation to northern conditions, significantly high levels of glucose, creatinine, and high creatine kinase compared with the indigenous people, showed. Correlation analysis revealed a statistically significant direct relationship between levels of uric acid and the northern experience in the non- indigenous people.

Keywords: albumin, urea, uric acid, lipids, adaptation, North.

Введение. Проживание в условиях высоких широт связано с повышенными энергетическими затратами, связанными с адаптацией, при которой неизбежно возрастают интенсивность клеточного дыхания, ферментативной активности и количество активных форм кислорода (АФК) – инициаторов и продолжателей цепей перекисного окисления липидов (ПОЛ). Состояние гипоксии, характерное для жителей высоких широт, может привести к накоплению веществ, катализирующих перекисное окисление липидов, таких как Fe^{2+}, АДФ, НАДН, НАДФН и др. В этих условиях даже незначительные концентрации кислорода достаточны для поддержания свободнорадикального окисления.

В норме концентрации АФК и продуктов ПОЛ малы, так как их избыток инактивируется антиооксидантной (АО) системой, которая обеспечивает регуляцию функций мембран, биоэнергетические процессы в клетке, их защиту от чужеродных микроорганизмов и вирусов, чувствительных к токсическому действию АФК, активность иммунной системы организма и многие другие функции [8]. Однако при высокой скорости образования АФК и протекания ПОЛ накапливаются токсические вещества, которые не успевают инактивироваться АО-системой, что приводит к изменению свойств мембран, снижению энергетического резерва клетки, изменению активности и, наконец, к повреждению ДНК, т.е. к повышению вероятности мутаций. Результатом этого процесса является гибель клетки или нарушение ее функции, что приводит к развитию патологических состояний [7].

Антиоксидантная система организма представлена как высокомолекулярными антиоксидантами (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, каталаза), так и низкомолекулярными.

Целью наших исследований явилось изучение уровней низкомолекулярных антиоксидантов в сыворотке крови у коренных и пришлых жителей Якутии.

Материал и методы исследования. Было обследовано 1262 жителя Якутии в возрасте от 18 до 72 лет, которые были разделены на две группы: в первую группу вошли лица, адаптированные к условиям Севера, к которым отнесли коренных жителей – якутов, эвенов, эвенков, во вторую – лица, неадаптированные к условиям Севера, пришлые жители (русские). Коренных жителей Якутии было 631 чел. (средний возраст 45,02±3,54 года), пришлого населения – 631 (средний возраст 43,67±2,61года). Женщин было 778, мужчин – 484. Исследования проводились в зимнее время.

Критериями исключения из исследования были обострения хронических болезней, наличие онкологических, инфекционных и вирусных заболеваний. Для оценки объективного состояния был проведен опрос по анкете, разработанной ЯНЦ КМП СО РАМН; получены информированные согласия респондентов на проведение исследований, сдачу крови. Кровь для биохимического исследования забирали из локтевой вены в утренние часы натощак, спустя 12 ч после приёма пищи.

Лабораторные исследования проводились в условиях постоянного внутреннего и внешнего контроля качества (ФСВОК). Определение уровней альбумина, мочевины, креатинина проводилось энзиматическим методом, альбумин определялся количественным методом. Глюкоза, общий холестерин (ХС), холестерин липопротеидов высокой плотности холестерина (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ) также определялись энзиматическим методом. ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле Friedewald et al. (1972). Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле, предложенной А.Н. Климовым (1977): КА=(ХС – ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП. Биохимические исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas Mira Plus» с использованием коммерческих реактивов «Biocon» (Германия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS for Windows 17.0. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных ошибок, 95% доверительного интервала. Данные в таблицах представлены в виде M±m, где M – средняя, m – ошибка средней. Достоверность различий между средними величинами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и Колмогорова-Смирнова. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p<0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона и Спирмена.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ содержания в сыворотке крови низкомолекулярных антиоксидантов у жителей Якутии показал их зависимость от этнической принадлежности. Как видно из табл.1, уровни низкомолекулярных антиоксидантов, к которым относятся альбумин, мочевина, мочевая кислота, варьируя в пределах нормальных величин, значимо были выше у пришлых жителей.

Альбумин, основной белок крови, является одним из эндогенных антиоксидантов, связывает и переносит различные вещества, например, билирубин, кальций, способен связывать токсичные ионы тяжёлых металлов. Антирадикальные и антиперекисные свойства альбумина обусловлены, прежде всего, наличием тиоловых групп, которые представляют собой важные внеклеточные антиоксиданты [20].

Антиокислительными свойствами обладают аминокислоты с SH-группами, входящие в состав альбумина, к числу которых относятся глутатион,

Таблица 1

Уровни низкомолекулярных антиоксидантов в зависимости от этнической принадлежности

Биохимические показатели	Коренное население (n=631)	Пришлое население (n=631)	Достоверность (p)
Альбумин, г/л	47,44±0,22	50,26±0,17	0,000
Мочевина, ммоль/л	4,76±0,07	5,21±0,07	0,000
Мочевая кислота, мкмоль/л	281,84±3,93	319,09±4,23	0,000

цистеин, цистин и метионин. SH-соединениям отводится ведущая роль в защите клеток от радикала OH•. В связи с коротким периодом жизни и радиусом диффузии OH• в биологических системах указанное соединение не подвергается ферментативной инактивации и в то же время может оказать сильное цитотоксическое и мутагенное действие, которое определяет значимость SH-содержащих соединений – активных перехватчиков OH•-радикалов [9, 15-17, 24]. Кроме того, SH-содержащие соединения также могут вовлекаться в ферментативное восстановление фенольных антиоксидантов, в частности витамина Е [18, 23].

Антиоксидантный эффект мочевины связан со стабилизацией мембран и модификацией ферментов, следовательно, сокращением числа железосодержащих центров перекисного окисления липидов [4]. Как известно, образование мочевины осуществляется в орнитиновом цикле из аммиака, хотя источником мочевины могут быть гуанидиновые соединения. В эритроцитах мочевина связывается с гемоглобином, в сыворотке крови – с альбумином; она легко проникает через гистогематический барьер.

Мочевая кислота способна ингибировать O_{2-}, OH-радикалы, $ONOO^-$, гемовые оксиданты, а за счёт аминогрупп – связывать ионы металлов переменной валентности, образуя стабильные комплексы. За счёт высокого содержания мочевой кислоты в сыворотке крови на неё приходится от 35 до 65 % защиты липопротеидов от окисления, 10-15% ингибирования гидроксил-радикала и синглетного кислорода [5].

В настоящее время в литературе имеются данные о том, что мочевая кислота участвует в реализации биологической функции эндоэкологии и адаптации, биологических реакциях экскреции, воспаления [1-3, 14].

Водорастворимые низкомолекулярные антиоксиданты (мочевая и аскорбиновая кислоты) не только регулируют интенсивность свободнорадикальных процессов, деактивируя АФК (супероксид и гидроксильный радикалы, синглетный кислород), но и участвуют в восстановлении других низкомолекулярных антиоксидантов (токоферолов и каротиноидов), что свидетельствует о синергизме жиро- и водорастворимых антиоксидантов. Была установлена обратная связь между уровнем витаминов, в частности, α-токоферола, β-каротина и риском развития атеросклероза [19, 21, 22].

Значимое увеличение в сыворотке крови низкомолекулярных антиоксидантов у пришлых жителей Якутии было сопряжено со значимо высоким содержанием общего холестерина, атерогенных фракций холестерина и низким значением антиатерогенной фракции холестерина по сравнению с коренными жителями (табл. 2). Превышение нормальных значений коэффициента атерогенности у пришлых жителей свидетельствует об увеличении продолжительности циркуляции атерогенных фракций ХС в крови, которые чрезвычайно подвержены перекисному окислению, в результате которого ЛПНП модифицируются.

Основная задача организма в процессе адаптации – мобилизация энергетических ресурсов и усиление энергетического обмена в целом. Об усилении энергетического обмена у пришлых жителей свидетельствует статистически значимо высокая активность креатинкиназы (115,04±3,09 Ед/л) по сравнению с коренными жителями (103,46±4,59, p=0,001). И.М. Рослый с соавт. (2002) считают креатинфосфокиназу (КК) абсолютно стресс-зависимым ферментом, который является индикатором реализуемого энергетического потенциала организма [13]. Креатинкиназа является составной частью КФК-системы, в которую входят креатин, креатинфосфат, креатинин. Функция КФК-системы состоит в транспорте макроэргических фосфатов от митохондрий к клеточным АТФ-азам. Креатинфосфат – более выгодная форма транспорта макроэргов, чем АТФ. КФК-система при различных клеточных состояниях, связанных с повышенными затратами АТФ, стимулирует окислительное фосфорилирование в митохондриях.

Значимо высокая активность креатинкиназы у пришлого населения Якутии по сравнению с коренными жителями, а также сочетающийся с активностью КК значимо высокий уровень креатинина (90,99±0,98 мкмоль/л) по сравнению с коренными жителями (74,47±1,26 мкмоль/л, p=0,000), возможно, связаны с адаптацией организма к условиям Крайнего Севера.

Увеличение уровня альбумина у пришлых жителей, возможно, также связано с усилением энергетического обмена. Ведь одной из важных функций альбумина является его участие в транспорте жирных кислот. Доставка жирных кислот к месту окисления – к митохондриям – происходит сложным путем: при участии альбумина осуществляется транспорт жирной кислоты в клетку; при участии специальных белков – транспорт жирной кислоты из цитозоля; при участии карнитина – транспорт жирной кислоты из цитозоля в митохондрии. Следует также отметить, что уровень глюкозы у пришлых жителей был значимо выше в сыворотке крови (4,96±0,04 ммоль/л, p=0,000) по сравнению с коренными жителями (4,62±0,04 ммоль/л).

Увеличение в крови у пришлых жителей Якутии низкомолекулярных антиоксидантов (НМАО) свидетельствует об интенсивности образования активных форм кислорода. В исследованиях якутских учёных было выявлено более низкое значение НМАО у практически здоровых лиц, адаптированных к экстремальным условиям Крайнего Севера [11, 12]. Повышение в крови низкомолекулярных антиоксидантов является показателем подавления ферментативного звена радикальной защиты клеток [6], так как в условиях окислительного стресса ферментативная защита оказывает менее эффективное действие по сравнению с протекторным действием низкомолекулярных антиоксидантов [5, 15]. Последнее обусловлено быстрой инактивацией конститутивного пула ферментов антиоксидантной системы свободными радикалами и значи-

Таблица 2

Липидный спектр сыворотки крови в зависимости от этнической принадлежности

Биохимические показатели	Коренное население (n=631)	Пришлое население (n=631)	Достоверность (p)
Холестерин, ммоль/л	5,54±0,04	6,19±0,05	0,000
Триглицериды, ммоль/л	1,07±0,02	1,27±0,04	0,000
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,59±0,02	1,48±0,02	0,009
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,46±0,04	4,08±0,05	0,009
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,49±0,01	0,56±0,01	0,009
Коэфф. атерогенности	2,81±0,05	3,48±0,07	0,009

тельным временем, необходимым для индукции их синтеза. В связи с этим повышается значимость низкомолекулярных антиоксидантов, что обусловлено их избыточным содержанием в клетках и биологических жидкостях, а также достаточно высокой миграционной способностью.

Однако при чрезмерном образовании инициаторов свободнорадикального окисления может истощиться пул и неферментных антиоксидантов, которые, выполнив роль ловушки свободных радикалов, превращаются в неактивные димерные и другие формы. В Якутии отмечено, что снижение содержания НМАО происходит за счет экзогенных веществ – витаминов, обладающих антиоксидантной активностью – аскорбиновой кислоты, витаминов Е и А, что наиболее заметно у сельского населения [10].

Приведенные в табл.3 статистически значимые корреляционные связи уровней низкомолекулярных антиоксидантов с показателями липидного обмена у неадаптированных жителей Якутии, а также выявленная статистически значимая прямая связь уровня мочевой кислоты с северным стажем указывают на то, что биохимические показатели сыворотки крови отражают адаптивные метаболические процессы.

Заключение. Статистически значимо высокие уровни низкомолекулярных антиоксидантов, увеличение атерогенных фракций ХС и снижение антиатерогенной фракции ХС, а также активность креатинкиназы, сопряженная с увеличением в крови креатинина и глюкозы у пришлых жителей Якутии по сравнению с коренными жителями, свидетельствуют о том, что у них наблюдаются признаки истощения резервных возможностей организма. Поскольку в условиях Севера эндогенные антиоксиданты не справляются с растущими концентрациями продуктов ПОЛ, необходимо обеспечить поступление антиоксидантных витаминов извне.

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи между биохимическими показателями и низкомолекулярными антиоксидантами у пришлых жителей

Биохимические показатели	Альбумин		Мочевая кислота		Мочевина	
	коэфф. корреляции (r)	достов. (p)	коэфф. корреляции (r)	достов. (p)	коэфф. корреляции (r)	достов. (p)
Северный стаж	-	-	0,208	0,001	-	-
Триглицериды, ммоль/л	-	-	0,392	0,000	0,171	0,000
Холестерин, ммоль/л	-	-	-	-	0,270	0,000
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,091	0,05	-0,254	0,000	-	-
ХС ЛПНП, ммоль/л	-	-	-	-	-0,137	0,001
ХС ЛПОНП, ммоль/л	-	-	0,362	0,000	-	-
КА	-	-	0,329	0,000	-	-
Креатинкиназа, Ед/л	0,147	0,002	-	-	-	-

Литература

1. Взаимосвязь мочевой кислоты с показателями липидного обмена у лиц с низким и средним риском по шкале SCORE / В.Н. Титов, С.А. Бойцов, С.Ж. Уразалина [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013 . – №2. – С.31–39.

Relationship of uric acid in lipid metabolism in individuals with low and medium risk on a scale SCORE / V.N. Titov, S.A. Bojcov, S.Zh. Urazalina [et al.] // Atherosclerosis and dyslipidemia. – 2013. – Vol. 2. – P. 31 – 39.

2. Гиперурикемия у пациентов с высоким содержанием триглицеридов. Сочетание генетических, средовых факторов и тактики лечения / Т.А. Рожкова, Амелюшина В.А., Яровая Е.Б. [и др.] //Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 6. – С. 3 – 8.

Hyperuricemia in patients with high triglyceride levels. The combination of genetic, environmental factors and treatment strategies / T.A. Rozhkova, V.A. Ameljushina, E.B. Jarovaja [et al.] // Clinical laboratory diagnostics. – 2012. – Vol.6. – P.3 – 8.

3. Гиперурикемия – показатель нарушения биологических функций эндоэкологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления / В.Н. Титов, Е.В. Ощепкова, В.А.Дмитриев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 4. – С. 3 – 14.

Hyperuricemia - indicator of impaired biological functions of endoecology and adaptation of biological reactions of excretion, inflammation and blood pressure / V.N. Titov, E.V. Oshhepkova, V.A.Dmitriev [et al.] // Clinical laboratory diagnostics. – 2012. – Vol. 4. – P. 3 – 14.

4. Гершенович З.С. Мочевина в живых организмах / З.С. Гершенович, А.А. Кричевская, А.И. Лукаш / Ред. З.Г. Бронивицкая. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. гос. ун-та, 1970. – 84 с.

Gershenovich Z.S. Urea in living organisms / Z.S. Gershenovich, A.A. Krichevskaja, A.I. Lukash / Red. Z.G. Bronivickaja. - Rostov na Donu: Izd-vo Rostov. gos. un-ta, 1970. – 84 p.

5. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Лапкин, Е.Б. Меньщикова. – М.: Наука / Интерпериодика, 2001. – 343 с.

Zenkov N.K. Oxidative stress. Biochemical and pathophysiological aspects /N.K. Zenkov, V.Z. Lapkin, E.B. Men'shhikova. – M.: Nauka / Interperiodika, 2001. – 343 p.

6. Кения М.В. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе / М.В. Кения, А.И. Лукши, Е.П. Гуськов // Успехи соврем. биол. – 1993. – Т. 113, вып. 4. – С. 456 – 469.

Kenija M.V. The role of low molecular antioxidants in oxidative stress / M.V. Kenija, A.I. Lukshi, E.P. Gus'kov // Strides of modern biol. – 1993. – V. 113, vol. 4. – P. 456 – 469.

7. Коган А.Х. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии /А.Х. Коган, А.Н. Кудрин, С.М. Николаев. – М.: Медицина, 1996. – С.68– 71.

Kogan A.H. Free radical oxidation of lipids in health and disease / A.N. Kogan, A.N. Kudrin, S.M. Nikolaev. – M.: Medicina, 1996. – P. 68-71.

8. Лебедев В.В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств / В.В. Лебедев // Вестник РАМН. – 2004. – № 2. – С. 34– 40.

Lebedev V.V. Superoxide theory of pathogenesis and treatment of immune disorders / V.V. Lebedev // Vestnik RAMN. – 2004. – Vol. 2. – P. 34 – 40.

9. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.]. – М.: Слово, 2006. – 556 с.

Men'shhikova E.B. Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants / E.B. Men'shhikova, V.Z. Lankin, N.K. Zenkov [et al.]. – M.: Slovo, 2006. – 556 p.

10. Миронова Г.Е. Биохимические аспекты патологии человека на Севере / Г. Е. Миронова, З.Н. Кривошапкина, Л.Д. Олесова [и др.] // Молекулярно-клеточные аспекты патологии человека на Севере: матер. межрегион. науч.-практ. конф. – Якутск, 2007. – С. 5-7.

Mironova G.E. Biochemical aspects of human pathology in the North / G. E. Mironova, Z.N. Krivoshapkina, L.D. Olesova [et al.] // Molecular and cellular aspects of human pathology in the North: materials of scientific-practical. conf. – Yakutsk, 2007. – P. 5 – 7.

11. Миронова Г.Е. Влияние экологических факторов на состояние антиоксидантного статуса жителей Республики Саха / Г.Е. Миронова, З.Н. Кривошапкина // Знание на службу Севера: матер. межд. конф. – Якутск, 1996. – С. 88.

Mironova G.E. The influence of environmental factors on the antioxidant status of the inhabitants of the Republic Sakha / G.E. Mironova, Z.N. Krivoshapkina // Knowledge at the service of the North: Materials Intl. conf. – Yakutsk, 1996. – P.88.

12. Миронова Г.Е. Формирование антиоксидантного статуса у горнорабочих алмазодобывающей отрасли Якутии / Г.Е. Миронова // Медицинская экология: сб. статей II межд. научн.-практ. конф., 15-16 мая 2003 г. / под ред. В. В. Арбузова. – Пенза, 2003. – С. 13 – 15.

Mironova G.E. Formation of antioxidant status in miners of Yakutia diamond industry / G. E. Mironova // Environmental health: a coll. of articles II Intl. sci. conf. 15-16 May, 2003 / red. V.V. Arbuzov. – Penza, 2003. – P. 13 – 15.

13. 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.

Roslyj I.M. Enzymia - adaptive mechanism or cytolysis marker? / I.M. Roslyj, S.V. Abramov, V.I. Pokrovskij // Vestnik RAMN. – 2002. – Vol. 8. – P.3–8.

14. Титов В.Н. Антиокислительная активность плазмы крови – тест нарушения биологических функций эндоэкологии, экзотрофии реакции воспаления / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 7. – С. 3 – 14.

Titov V.N. Antioxidant activity of blood plasma - the test of impaired biological functions of endoecology, exotrophy, inflammatory reaction /V.N. Titov // Clinical laboratory diagnostics. – 2010. – Vol. 7. – P. 3 – 14.

15. Чеснокова Н.П. Липопероксидация и антиоксидантная система крови в динамике чумной и холерной интоксикации / Н.П. Чеснокова, Г.А. Афанасьева, Е.В. Понукалина, В.Ф. Киричук // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2001. – №3. – С.17–18.

Chesnokova N.P. Lipid peroxidation and antioxidant system of blood in the dynamics of plague and cholera intoxication /N.P. Chesnokova, G.A. Afanas'eva, E.V. Ponukalina, V.F. Kirichik // Pathophysiology & experemental therapy. – 2001. – №3. – P. 17-18.

16. Albumin is a major serum survival factor for renal tubular cells and macrophager through scavenging of ROS / J. Iglesias, V.E. Abernethy, Z. Wang [et al.] // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277. – Issue 5. – P. F711 – F722.

17. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in pasients with acute lung injury / G.J. Quinlan, S. Mumby, G.S. Martin [et al.] // Crit. Care. Med. 2004. – Vol. 32, № 3. – P. 755 – 759.

18. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma / M. Hu, S. Louie, C.E. Cross [et al.] // J. Lab. Clin. Med. – 1993. – Vol. 121. – P. 885 – 892.

19. Burton G.W. Vitamin E antioxidant activity biokinetics and bioavailabililty / G.W. Burton, M.J. Traber//Ann. Rev. Nutr. – 1990. – Vol.120. – P.357– 382.

20. Cha M.K. Kim I.H. Glutathione-linked thiol peroxidase activity of human serum albumin: a possible antioxidant role of serum albumin in blood plasma // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1996. – Vol. 222. – P. 619 – 625.

21. Chan A.C. Partners in defense, vitamin E and vitamin C. /A.C. Chan //Can.J.Physiol. Pharmacol. – 1993. – 71(9). – P.725– 731.

22. Circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping Americas Health: Association for weight management and obesity prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and American Diabetes Association (ADA) / S. Klein, D.B. Allison, S.B. Heymsfield [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – 30. – P. 1647– 1652.

23. Nicholson J.P. The role of albumin in critical illness / J.P. Nicholson, M.R. Wolmarans, G.R. Park // Br. J. Anaesth. 2000. – Vol. 85. – P.599–610.

С.М. Колесникова, Е.А. Левкова

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПАТОЛОГИИ ТИМУСА ПЛОДА, НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

УДК: 618.3+612.017

В статье рассматриваются иммунные механизмы формирования и течения гестационных осложнений, патологии тимуса у новорожденного ребенка. Доказаны иммуноопосредованные изменения в плаценте и тимусе.

Ключевые слова. Беременность, плацента, тимус, Т-клеточное звено, цитокины.

In the article immune mechanisms of formation and the course of gestational complications, pathologies of newborn's thymus are considered. The immune mediated changes in placenta and thymus are proved.

Keywords: pregnancy, placenta, thymus, T-cell link, cytokines.

Введение. Несмотря на устойчивые тенденции снижения показателей материнской и перинатальной смертности в России, здоровье беременных женщин продолжает характеризоваться значительной соматической отягощенностью, возрастающей частотой гестационных осложнений и высоким уровнем заболеваемости новорожденных детей [1,9,10].

Резервами снижения перинатальной заболеваемости и смертности являются прогнозирование и доклиническая диагностика перинатальных осложнений. В настоящее время не вызывает сомнения, что выбор наиболее оптимального метода ведения беременности и родов невозможен без учета степени акушерского и перинатального риска [3,4].

В современном акушерстве составление прогноза гестационных и перинатальных осложнений базируется на концепции высокого риска [3,12], но сложность патогенетических механизмов их формирования затрудняет возможности целенаправленного прогнозирования.

Основным достижением современного этапа изучения патогенеза акушерских осложнений является кардинальное расширение представлений о функционировании системы «мать-плацента-плод-новорожденный ребенок», в которых можно выделить ключевые моменты, отвечающие за становление иммунологической толерантности во время беременности – плаценты и тимуса плода и новорожденного.

Целью проводимого научно-поискового исследования стало изучение формирования иммуно-цитокиновых профилей в плаценте и тимусе новорожденного ребенка в различных условиях гестационного процесса.

Материалы и методы исследования. Помимо изучения определенных объектов функциональной системы «мать-плацента-плод-новорожденный» – плаценты и тимуса новорожденного ребенка, для создания общих патогенетических механизмов в сферу исследования были вовлечены дополнительные биологические среды – кровь беременных женщин в третьем триместре беременности. Выбор объектов исследования продиктован иммунобиологическими особенностями женского организма.

Формирование групп исследования, проведено исходя из особенностей гестационного процесса:

1-я группа исследования – 70 беременных женщин с физиологическим течением беременности;

2-я группа исследования – 70 бере-

КОЛЕСНИКОВА Софья Михайловна – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, декан ФПКиП Института повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края, Sofhia_03@ mail.ru; **ЛЕВКОВА Елена Анатольевна** – д.м.н., проф. РАЕН, директор психологического центра ДВГУПС.

менных женщин с угрозой прерывания беременности;

3-я группа исследования – 70 беременных женщин с гестозами.

Основное количество беременных во всех 3-х группах исследования были в активном репродуктивном возрасте – 21-30 лет. Анализ репродуктивной функции показал, что большинству беременных во всех трех группах предстояли первые роды. Самопроизвольный выкидыш и преждевременные роды в анамнезе отмечены во 2-й группе исследования – у 10,5 и 3% женщин соответственно. Осложненный акушерский анамнез в виде двух и более абортов отмечался в группах с патологическим течением беременности, в частности, множественные аборты у женщин 2-й группы регистрировались в 12,2, 3-й группы – 11,1% случаев. Частота патологических родов в анамнезе в группах с осложненным течением беременности была высокой и сопоставимой – 62,85 и 58,57 % соответственно.

В 1-й группе количество преждевременных родов составило 11 случаев (15,71%) на сроках 24-36 недель. Антенатальная гибель плода зафиксирована в 1 случае, интранатальная – в 1 случае. Показатель летальности составил 5 случаев.

Анализ исходов беременности во 2-й группе исследования позволил констатировать следующее:

– у 18 женщин (26,3%) имели место неблагоприятные исходы беременности, в частности, самопроизвольные выкидыши при сроке гестации от 18 до 22 недель;

– у 17 (25%) женщин беременность закончилась преждевременными родами при сроке гестации 34-36 недель;

– антенатальная гибель плода зафиксирована в 9 случаях: 7 (10,0%) – при сроке гестации 27-28 недель, 2 (2,85%) – при сроке гестации 32 – 34 недели беременности.

В целом показатель летальности в данной группе исследования составил 12 случаев (17,1%).

При анализе исходов беременности в 3-й группе были установлены следующие закономерности:

– досрочное родоразрешение в связи с прогрессированием гестоза произведено в 34 случаях (48,57%);

– программированные роды имели место в 25, 9% наблюдений;

– антенатальная гибель плода зафиксирована в 5 случаях – при сроке гестации в 25-26 и 35-36 недель беременности;

– зарегистрированы 2 случая интранатальной гибели плода в 36-37 недель.

Таким образом, показатель летальности составил 9 случаев соответственно 12,85%.

Материалом для исследования были выбраны следующие биологические объекты:

– венозная гепаринизированная кровь беременных женщин в третьем триместре беременности;

– плацента – материнская и детская части;

– тимус плода и новорожденных детей (случаи летальных исходов)

В крови, плаценте оценку клеточных параметров проводили с использованием отечественных моноклональных антител (МКА) серии ИКО в соответствии с номенклатурой антигенов CD [11]. CD 3 входит в состав комплекса Т3, ассоциированного с антигеном Т-клеток, CD 4 – Т-хелперы, CD 8 – Т-клетки (25-35% зрелых периферических, большинство цитотоксических), CD 16 – NK клетки, CD 25 – рецептор к интерлейкину 2, активированные Т-клетки. В тимусе новорожденных детей в эквивалентной методике определяли идентичные показатели – CD3+; CD4+; CD8+; CD25+; CD16+ клетки с определением иммунорегуляторного соотношения (CD4/CD8).

Цитокиновый профиль включал в себя определение провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО-альфа, ИНФ альфа, ИНФ гамма, ИЛ-10 и воспалительтельный цитокин – ИЛ-4 методом ИФА в крови, плаценте и тимусе. В работе использовали наборы реагентов «ИЛ-1, 2, 4, 6, 8 – ИФА – БЕСТ», «альфа – ФНО – ИФА – БЕСТ», «альфа, гамма – ИФН – ИФА – БЕСТ», представляющие собой наборы, основными реагентами которых являются моноклональные антитела к интерлейкинам, фактору некроза опухоли альфа (ФНО), интерферонам (альфа, гамма), сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета.

Морфогистологические исследования плаценты и тимуса проводились по унифицированным методикам [2,5].

Результаты и обсуждение. Благополучное течение всех этапов беременности, начиная с оплодотворения и имплантации и заканчивая родами, в значительной степени зависит от иммунологических особенностей женского организма [14]. Для функционирования иммунной системы женщины в период беременности характерен ряд специфических черт. Гипотеза, существующая ранее в иммунологии репродукции и описывающая Th2-ответ как свойственный нормальному процессу, а Th1-ответ как приводящий к прерыванию беременности, сегодня не позволяет объяснить основу патологии беременности при гестозах, зачастую ассоциированных с инфекционным компонентом [6,7,10].

Выстроенная в исследовании схема взаимодействия клеточных и цитокиновых параметров иммунной системы является, на наш взгляд, логичной. Органом-«мишенью» выбран тимус новорожденного, отвечающий требованиям, предъявляемым к диагностическим критериям – маркер неблагополучного течения процесса гестации.

Сравнительные характеристики клеточных параметров периферической крови беременных женщин выявили нарастание цитолитического компонента – CD25+ и CD16+ клеток, при этом максимальное их количество определялось у женщин с угрозой прерывания беременности – 18,98±3,31 и 20,62±2,47% соответственно. В группах сравнения данные значения составили 6,59±1,86 и 2,93±1,43% (1-я группа) и 13,87±3,19 и 10,9±1,49% (3-я группа). Иммунорегуляторное соотношение основных субпопуляций Т-клеточной линии было изменено от минимального – 1,14±0,16 (3-я группа) до максимальных значений 1,87±0,14 (2-я группа), что являлось дополнительным доказательством инверсии иммунных механизмов в генезе гестационных нарушений.

Обозначенные Т-клеточные профили периферической крови при физиологическом и патологическом течении беременности не являются случайными и обусловлены особенностями сетевого взаимодействия в клеточной системе иммунитета – цитокиновыми.

Достоверные различия в группах сравнения были получены по ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа и ИНФ гамма. Значительное увеличение ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-альфа в 3-й группе указывает на наличие воспалительных изменений в организме, инфекционно-индуцированного характера. Повышение концентрации ИЛ-1 и ИНФ-гамма во 2-й группе обусловлено антигенной нагрузкой неинфекционной природы, так как гамма интерферон на этапах антенатального онтогенеза отвечает за процессы пролиферации и дифференцировки [8,11]. Увеличение его значений в совокупности с ИЛ-1 указывает на нарушение закладки и последующего развития плода [13].

Несмотря на достаточно большое количество публикаций по исследованию параметров иммунной системы в плаценте [6–8,11,15], единого

представления о Т-клеточном составе плаценты с учетом анатомической дифференцировки на «материнскую» и «детскую» части, функциональной полноценности Т-клеточной линии в совокупности с цитокиновым обеспечением в доступной литературе нет.

В проведенном исследовании получены новые данные по Т-клеточному представлению в различных анатомических частях плаценты, функциональной полноценности Т-лимфоцитов, цитолитическом потенциале и кооперативных взаимоотношениях – цитокиновых характеристиках.

Клеточные характеристики периферической крови у женщин с различными типами гестации находят свое продолжение в Т-клеточном профиле плаценты. Помимо изменения общей популяции Т-клеток тенденции к снижению в «детской» части плаценты, достигающей 59,32±3,88% во 2-й группе (67,89±2,70% и 64,74±2,82% соответственно в 1-й и 3-й группах), значительная инверсия произошла на уровне регуляторных клонов – CD4+ и CD8+ клеток. В 1-й группе иммунорегуляторное соотношение (ИРС) составило в «материнской» части – 0,95±0,106, в «детской» – 0,91±0,058, что указывает на доминирование супрессорных механизмов в вынашивании аллотрансплантата при физиологическом течении беременности. Во 2-й группе ИРС составило в «материнской» части 1,33±0,14, в «детской» – 1,46±0,082, что в 1,4 и 1,6 раза выше, чем в 1-й группе. При гестозах ИРС в «материнской» части плаценты составило 1,72, в «детской» – 1,53. Полученные данные свидетельствуют о нарушении иммунологической толерантности на уровне иммунопривелигированного органа – плаценты. Закономерным продолжением клеточного дисбаланса является увеличение потенциально агрессивных клонов клеток – Т-активированных лимфоцитов и натуральных киллеров – CD25+ и CD16+ клеток. Достоверные отличия получены во 2-й и 3-й группах в «материнской» и «детской» частях ($p<0,05$).

Резко отличающиеся значения в сторону увеличения были получены по цитокиновым профилям в плаценте у женщин с различными типами гестации, в сравнении с периферической кровью. При патологическом течении беременности резко измененными в «материнской» и «детской» частях плаценты были уровни таких цитокинов, как ИЛ-2, ФНО-альфа, ИЛ-8, альфа и гамма интерфероны, ИЛ-10 и ИЛ-4. При существенных отличиях в значениях по отношению к периферической крови женщин были сохранены векторы патологических нарушений: во 2-й группе – иммунопатологические нарушения в рамках цитолитического (II) типа, в 3-й группе в рамках иммуносупрессорных, ассоциированных с инфекционным компонентом (ИЛ-8, ФНО-альфа, интерферон альфа). Объединяет два данных патологических синдрома (угроза прерывания и гестоз) нарушение иммунологической толерантности, ассоциированное с существенным снижением уровней ИЛ-10, ИЛ-4. Концентрация ИЛ-10 составляет 130,09±11,9 пг/мл, 129,35±8,89 пг/мл в «материнской» части плаценты во 2-й и 3-й группах и 116,12±9,30 пг/мл, 124,87±4,72 пг/мл в «детской» части плаценты. Уровень ИЛ-4 22,29±1,57 пг/мл, 12,35±1,83 пг/мл в «материнской» части плаценты во 2-й и 3-й группах и 10,03±2,16 пг/мл и 15,35±2,21 пг/мл в «детской» части плаценты. При этом содержание указанных цитокинов при физиологическом течении беременности составляли 181,448±14,474 пг/мл (ИЛ-10), 31,705±1,65 пг/мл (ИЛ-4) в «материнской» части и 213,8±17,88 пг/мл и 65,271±6,43 пг/мл в «детской» части ($p<0,05$).

Для подтверждения типов иммунопатологических реакций были выполнены реакции с плацентарными антигенами (РТМЛ) и с ФГА. В 1-й группе значения РТМЛ с плацентарными антигенами составили 77,63±2,08%, во 2-й – 23,1±2,27, в 3-й – 91,77±3,86%. Следовательно, функциональная полноценность Т-лимфоцитов изменяется во 2-й группе по аутоагрессивному типу, в 3-й – по иммуносупрессорному. По данным литературы, нормативные значения РТМЛ с ФГА определяются в диапазоне от 20 до 80 % [8].

Конечной точкой иммунологического дисбаланса в организме беременной женщины является центральный орган иммунной системы плода, новорожденного – тимус.

В проведенных исследованиях продемонстрированы опосредованные механизмы нарушения иммунологической толерантности в тимусе новорожденного ребенка. Резкие изменения клеточного состава – количества и качества, были характерны для патологического течения беременности, помимо снижения общего количества Т-лимфоцитов, произошла инверсия на субпопуляционном уровне – соотношение CD4+ и CD8+ клеток. ИРС во 2-й и 3-й группах составило 1,03±0,11 и 1,32±0,06 соответственно по сравнению с 1-й группой – 0,92±0,04. В тимусе у новорожденных детей 1-й группы клетки цитолитической направленности – CD25+ и CD16+ практически не определялись и составили 0,197±0,07% и 0,10±0,02% соответственно. Во 2-й и 3-й группах уровень обозначенных клеточных маркеров составил 1,17±0,31, 0,46±0,12% и 2,26±0,14, 3,20±0,21% соответственно, что достоверно отличалось в сторону увеличения от 1-й группы ($p<0,05$).

Цитокиновый профиль в группах исследования отражал клеточное распределение в тимусе. Такие цитокины как ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-альфа, ИЛ-8, интерфероны альфа и гамма были резко повышены ($p<0,05$) во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й. На отмену супрессорной доминанты указывали значения ИЛ-10 и ИЛ-4, которые составили в группах сравнения 0,13±0,05, 47,43±2,9 пг/мл и 0,09±0,009, 25,65±2,41 пг/мл соответственно по сравнению с 1-й группой – 0,82±0,28 и 49,14±5,49 пг/мл.

Патоморфологическим подтверждением повреждения центрального органа иммунной системы была реакция акцидентальной трансформации тимуса, которая достигала своей необратимой степени IV во 2-й группе, в 3-й – III степени, в 1-й группе – III и IV степени акцидентальной трансформации не фиксировались.

Заключение. Проведенные исследования носят фундаментальный характер и раскрывают иммунные механизмы формирования и течения гестационных процессов в норме и при патологии. Исходом нарушений в системе иммуногенеза беременной женщины являются однотипные изменения в плаценте с накоплением цитолитического пула клеток и повреждением тимуса новорожденного. При математическом моделировании ситуации выживания плода-новорожденного ребенка при патологическом течении беременности тимус как центральный орган иммунной системы не выполнял бы свою основную функцию сохранения генетического постоянства внутренней среды организма в результате нарушения процессов иммунологической толерантности и, как следствие, процессов позитивной и негативной селекции. Индивид, имеющий такой тимус на последующих этапах постнатального онтогенеза, реализует весь спектр патонозологических состояний – аутоиммунных, иммунодефицитных, аллергических, лимфопролиферативных и онкологических.

Литература

1. Кузнецова Т.В. Эволюция акушерской патологии в России / Т.В. Кузнецова, Л.П. Су-

ханова, В.А. Глушенкова // Здравоохранение Рос. Федерации. – 2010. – № 4. – С. 27–32.

Kuznetsova T.V. Obstetric pathology evolution in Russia / T.V. Kuznetsova, L.P. Sukhanova, V.A. Glushenkova // Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. - 2010. - № 4. - P. 27-32.

2. Милованов А.П. Патология системы мать – плацента – плод: рук-во для врачей / А.П. Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.

Milovanov A.P. Pathology of the system mother - placenta - fetus: manual for doctors / A.P. Milovanov. - M.: Medicina, 1999. - 448 p.

3. Радзинский В.Е. Безопасное акушерство / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 12–16.

Radzinsky V.E. Safe obstetrics / V.E. Radzinsky, I.N. Kostin // Akusherstvo i ginekologija. - 2007. - № 5. - p. 12-16.

4. Радзинский В.Е. Преждевременные роды / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин // Там же. – 2009. – № 4. – С. 16–19.

Radzinsky V.E. Prematurity / V.E. Radzinsky, I.N. Kostin // Akusherstvo i ginekologija. - 2009. - № 4. - p. 16-19.

5. Сапин М.Р. Анатомия и физиология человека с возрастными особенностями детского организма: учеб. / М.Р. Сапин, В.И. Сивоглазов. – 9-е изд. – М.: Академия, 2012. – 384 с.

Sapin M.R. Human anatomy and physiology with child's organism age features: textbook / M.R. Sapin, V.I. Sivoglazov. - 9th ed. – M.: Academia, 2012. – 384 p.

6. Тетруашвили Н.К. Диагностическая и прогностическая значимость определения цитокинов у больных с привычным невынашиванием беременности: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.01 / Н.К. Тетруашвили. – М., 2000. – 22 с.

Tetruashvili N.K. Diagnostic and prognostic value of determination of cytokines in patients with recurrent miscarriage: PhD dis. ... thesis: 14.00.01 / Tetruashvili N. K. - M., 2000. – 22 p.

7. Фрейдлин И.С. Иммунный гомеостаз: возрастные аспекты / И.С. Фрейдлин // Саногенез: моногр. / под ред. А.Н. Кокосова. – СПб., 2009. – С. 122–138.

Freidlin I.S. Immune homeostasis: age aspects / I. S. Freidlin // SAnogenesis/ Ed. A.N. Kokosov. - SPb. - 2009. - Ch. 3.6. - p. 122-138.

8. Фрейдлин И.С. Структура, функции и регуляция иммунной системы / И.С. Фрейдлин // Иммунодефицитные состояния: моногр. / под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. – СПб., 2000. – С. 17–90.

Freidlin I. S. Structure, function and regulation of the immune system / I.S. Freidlin // Immune deficiency states: monograph / Ed. V.S. Smirnov, I.S. Freidlin. - SPb. - 2000. - p. 17-90.

9. Юсупова А.Н. Клинико-статистический анализ современных тенденций материнской смертности в России / А.Н. Юсупова, Л.П. Суханова, В.А. Глушенкова // Здравоохранение Рос. Федерации. – 2009. – № 4. – С. 14–19.

Yusupova A.N. Clinical and statistical analysis of current trends in maternal mortality in Russia / A.N. Yusupova, L.P. Sukhanova, V.A. Glushenkova / Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. - 2009. - № 4. - p. 14-19.

10. Ярилин А.А. Основы иммунологии: учеб. / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.

Yarilin A.A. Fundamentals of Immunology: Textbook / A.A. Yarilin. - M.: Medicina, 1999. - 608 p.

11. Земскова А.М. Энциклопедия иммунологии. В 5 т. / Под ред. А.М. Земскова, В.М. Земскова, В.А. Черешнева. – Изд-во «Триада», 2013. – Т. 3. – С.165-192

Zemskova A.M. Encyclopedia of immunology /ed. A.M. Zemskova, V.M. Zemskov, V.A. Chereshnev.- Izd-vo «Triada», 2013.- V. 3.- p.165-192.

12. Duckitt K. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies / K. Duckitt, D. Harrington. – BMJ. – 2005. – Vol. 330, № 7491. – P. 565.

13. Identifying risk factors for peripartum cesarean hysteroctomy. A population-based study / E. Sheiner, A. Levy, M. Katz, M. Mazor // J. Reprod. Med. – 2003. – Vol. 48, № 8. – P. 622–626.

14. Peripartum hysterectomy in the 1990s: any new lessons? / F. Langdana, M. Geary, W. Haw, D. Keane // J. Obstet. Gynaecol. – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 121–123.

15. Roopnarinesingh R. A 27-year review of obstetric hysterectomy / R. Roopnarinesingh, L. Fay, P. McKenna // J. Obstet. Gynaecol. – 2003. – Vol. 23, № 3. – P. 252–254.

Г.И. Симонова, К.К. Созонова, О.В. Татаринова, Ю.П. Никитин

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У КОРЕННОГО И НЕКОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. ЯКУТСКА 60 ЛЕТ И СТАРШЕ

УДК 661-056.52-053.2

Исследовалась распространенность абдоминального ожирения (АО) среди коренного и пришлого населения г. Якутска пожилого и старческого возраста, в т. ч. долгожителей. Определены отрезные точки окружности талии (ОТ), ассоциированные с компонентами метаболического синдрома (МС) у якутской популяции ≥ 60 лет. Выявлено, что средние значения ОТ и частота АО по разным дефинициям МС у коренных жителей данного возраста меньше, чем у некоренных, с приоритетом у женщин в обоих выборках.

Ключевые слова: эпидемиология, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, окружность талии, этнические особенности.

The authors studied the prevalence of abdominal obesity (AO) among the elderly and senile (including the long-livers) population of Yakutsk, and determined waist circumference cutoff values associated with the components of the metabolic syndrome (MS) in the Yakut and non-aboriginal population aged ≥60 years. It was revealed that the mean value of the WC and the AO frequency by different definitions of MS in the indigenous population of this age group is less than that of the non-indigenous with women's priority in both samples.

Keywords: epidemiology, metabolic syndrome, abdominal obesity, waist circumference, ethnicity.

Введение. Многочисленные когортные исследования показали, что предиктором как общей, так и сердечно-сосудистой смерти (ССС) населения выступает ожирение [9]. Крупные международные эпидемиологические исследования в Новосибирске проводились с середины 80-х гг. прошлого века. В рамках проекта ВОЗ MONICA в период 1984-95 гг. (принципиальный исследователь Новосибирского центра – Ю.П. Никитин) были получены данные о высоком распространении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения 25–64 лет, включая избыточную массу тела и ожирение [3]. По данным исследования National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 2001-2002 гг., у американцев обнаружена различная частота ожирения в зависимости от этнической принадлежности. Такая тенденция была характерна для женщин, но отсутствовала у мужчин. Наиболее высокая частота избыточной массы тела выявлена у женщин африканского происхождения (68,6%), несколько реже у белых женщин (56%) и лиц мексиканского происхождения (54,5%) [12]. В странах Европы наблюдается более благоприятная ситуация. Так, в Великобритании 37% мужчин и 24% женщин имеют избыточную массу тела, а ожирением страдают 17 и 19,5% соответственно. В странах Ев-

СИМОНОВА Галина Ильинична – д.м.н., проф., зав. лаб. НИИ терапии и профилактич. медицины СО РАМН, г. Новосибирск; **СОЗОНОВА Колымана Константиновна** – врач-эндокринолог «РБ №3» МЗ РС(Я), Геориатрический центр, alekoma@mail.ru; **ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна** – к.м.н. зам. гл. врача РБ №2-Центра экстренной медицинской помощи МЗ РС(Я), с.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН; **НИКИТИН Юрий Петрович** – д.м.н., проф., акад. РАМН, зав. лаб. НИИ терапии и профилактич. медицины СО РАМН.

ропейского Союза самая низкая частота ожирения зарегистрирована у жителей Финляндии – 19% среди мужчин и 18% среди женщин [15]. Однако в ходе эпидемиологических наблюдений были получены данные, что не только наличие ожирения, но и тип распределения жира в организме влияют на осложнения, обусловленные избыточной массой тела [2, 4]. Доминирующая роль абдоминального ожирения объясняется его более выраженной «патогенностью», при этом ожирение выступает не только как самостоятельный агрессивный фактор, но и как сопряженный с другими компонентами метаболического синдрома [1,4-6]. Распространенность АО по критериям NCEP ATP III, 2001 в новосибирской популяции 45-69 лет составляет 43%, по IDF,2005; IDF, AHA/NHLBI,2009 и ВНОК 2009 – 65% [7]. Известно, что в различных популяциях (европейских, азиатских, американских и др.) имеются значительные этнические вариации распространенности МС, в частности его основного критерия – АО. В этой связи в последние годы активно изучаются этнические и региональные особенности АО [10, 11, 13, 14, 16]. В азиатской части РФ, где население этнически очень гетерогенно, распространенность МС и АО изучена мало, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Таким образом, проведение эпидемиологических исследований распространенности МС и его компонентов, в частности АО, в Якутии среди лиц пожилого и старческого возраста представляется актуальной научно-практической задачей.

Цель исследования – изучить распространенность абдоминального ожирения среди коренного и пришлого населения г. Якутска пожилого и старческого возраста, в т. ч. долгожителей; определить отрезные точки окружности талии, ассоциированные с компонентами метаболического синдрома (МС) у якутской популяции ≥60 лет.

Материалы и методы исследования. Представлены данные, полученные по теме «Эпидемиология некоторых хронических неинфекционных заболеваний и их риск-факторов у лиц пожилого и старческого возраста (в т.ч. долгожителей)» (отв. исполнитель О.В. Татаринова, научный руководитель – академик РАМН Ю.П. Никитин) (гос. контракт №274). Дизайн настоящей работы соответствует одномоментному кросс-секционному популяционному исследованию.

Объектом исследования явилось население г. Якутска в возрасте 60 лет и старше. Всего на 01.01.2005г. численность населения города в возрасте 60 лет и старше составляла 18 320 чел. Для популяционного исследования была сформирована репрезентативная выборка на основе избирательных списков методом случайных чисел с помощью компьютерной программы – 970 чел. (5,3%) от общего населения г. Якутска без пригородных поселков. Далее списки верифицировались, были уточнены домашние адреса, проживание по месту прописки, данные об умерших. Выборка обследованных составила 485 чел. Все обследуемые, принимавшие участие в программе, дали информированное согласие на планируемое исследование. По этнической принадлежности выделены 2 группы обследованных: лица коренной национальности, коренные якуты – 237 чел. (48,8% от числа обследованных) и европеоиды: некоренные (русские, украинцы, белорусы, поляки, немцы) – 248 чел. (51,1%). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ЯНЦ КМП СО РАМН. Все обследованные были разделены по полу, возрасту (60-69 лет, 70-79, 80-89 и 90 лет и старше) и этносу – коренные и некоренные.

Программа обследования по изучению распространенности МС включала: оценку социально-демографических данных, клиническую оценку состояния здоровья, измерение артериального давления (АД), антропометрию, определение натощак ряда биохимических параметров, в частности содержания глюкозы, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и низкой плотности (ХС ЛНП). Методики скрининга были стандартизованы и выполнялись в соответствии с рекомендациями, принятыми для эпидемиологических исследований.

Забор венозной крови для анализа брали натощак с помощью вакутейнеров. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере (-70^{0}С) до проведения анализов (в течение 1-3 месяцев). Биохимические исследования крови проведены в лаборатории биохимии НИИ терапии СО РАМН (зав. – проф. д.м.н. Рагино Ю.И.). Распространенность МС анализировали по рекомендациям: NCEP ATP III (2001), ВНОК (2009), IDF (2005), AHA/NHLBI (2005), AACE (2003), JIS (2009) [8].

В качестве программного обеспечения статистического анализа материалов исследования использовался пакет программ SPSS 11.5. ROC-анализ проведен в пакете SPSS 11.5. Проверка на нормальность распределения выборок осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Авторы выражают благодарность с.н.с. Л.В. Щербаковой за помощь в статистической обработке результатов исследований.

Результаты и обсуждение. Средние значения ОТ у пожилых жителей (≥60 лет) города в первых двух возрастных декадах получены одинаковыми – 94,4 и 94,3 см, но с 80 лет этот показатель уменьшается до 88,0 см. Распределение значений ОТ у коренных и некоренных жителей в обследованной выборке незначительно отличается от нормального (тест на нормальность распределения Kolmogorov-Smirnov, p<0,05). Средние значения ОТ у коренных жителей: (Mean ± SD) 90,2 ±12,7 см, Mo=80,0 см, Me = 90,5 см; у некоренных: (Mean ± SD) 94,3 ± 13,8 см, Mo=95,2 см, Me = 95,2 см. У коренных 10%-ная отрезная точка изучаемого показателя составила 73,0 см, 90%-ная отрезная точка – 106 см, среди некоренных – соответственно 76,0 и 110,1 см. Стандартизованные по возрасту средние значения ОТ у коренных значительно ниже, чем у некоренных (рк<нк=0,003) (таблица). Интересно отметить, что уровни ОТ у коренных старше 60 лет мало различаются в возрастных декадах, тогда как у европеоидов значения ОТ отчетливо уменьшаются после 80 лет.

В мужской выборке средние значения ОТ у коренных мужчин в возрасте ≥60 лет ниже, чем у некоренных (91,0±11,3 см против 96,4±12,7см, рк<нк= 0,01), так же, как в женской выборке данный показатель значительно ниже у коренных относительно некоренных женщин изучаемого возраста (89,3±14,1см против 93,2±14,3, рк<нк= 0,025).

При критериях ОТ ≥102/88 см (NCEP ATP III, 2001) абдоминальное ожирение ($АО_1$) в коренной популяции отмечается у 32,9% обследованных, что в 1,5 раза меньше относительно некоренных данного возраста (52,4%, рк<нк= 0,0001) (таблица). Наиболее демонстративны эти различия в возрастных декадах 60-69 и 70-79 лет. У женщин $АО_1$ почти в 2 раза превышает аналогичный показатель у мужчин (рм<ж=0,0001). У коренных мужчин пожилого и старческого возраста частота $АО_1$ в 2 раза ниже, чем у некоренных, так же как у коренных женщин в 1,3 раза меньше, чем у некоренных.

Мы провели подобный анализ частоты АО, взяв в качестве критерия более жесткие значения – ОТ>94/80 см (IDF

Распространенность абдоминального ожирения по критериям ОТ ≥102/88 см * и ОТ ≥94/80 см ** в популяции жителей г. Якутска лет обоего пола в возрасте ≥60

Возрастные группы (лет)	Коренные			Некоренные			$p_{к-нк}$	Популяция		
	N	n	%	N	n	%		N	n	%
	ОТ ≥102/88§									
(I)60-69	61	23	37,7	89	51	57,3	0,020	150	74	49,3
(II)70-79	85	29	34,1	82	50	61,0	0,001	167	79	47,3
(III)80-89	61	16	26,2	56	21	37,5#§	0,193	117	37	31,6 #§
(IV) ≥90	30	10	33,3	21	8	38,1	0,728	51	18	35,3
60– ≥90	237	78	32,9	248	130	52,4	0,0001	485	208	42,9
	ОТ ≥94/80§§									
(I)60-69	61	35	57,4	89	69	77,5	0,010	150	104	69,3
(II)70-79	85	56	65,9	82	65	79,3◊	0,055	167	121	72,5◊
(III)80-89	61	29	47,5§	56	33	58,9#§	0,220	117	62	53,0#§
(IV) ≥90	30	18	60,0	21	11	52,4#	0,591	51	29	56,9
60– ≥90	237	138	58,2	248	178	71,8	0,002	485	316	65,2
	ОТ ≥94(90)/80§§§									
(I)60-69	61	40	65,6	89	69	77,5	0,109	150	109	72,7
(II)70-79	85	62	72,9	82	65	79,3◊	0,340	167	127	76,0
(III)80-89	61	36	59,0	56	33	58,9#§	0,992	117	69	59,0
(IV) ≥90	30	19	63,3	21	11	52,4#	0,438	51	30	58,8
60– ≥90	237	157	66,2	248	178	71,8	0,189	485	335	69,1

* дефиниции NCEP ATP III, AACE, AHA; ** дефиниции IDF, ВНОК; ***дефиниции JIS.
# p<0,05 при сравнении с (I) возрастной группой;§ p<0,05 при сравнении с предыдущей возрастной группой;◊ p <0,05 при сравнении с (IV) возрастной группой.

и ВНОК). Показатели абдоминального ожирения ($АО_2$) в некоренной популяции в возрасте ≥60 лет возросли до 71,8% (таблица). У коренных данный показатель остается высоким, хотя и достоверно ниже, чем у некоренных (58,2%, рк<нк=0,002). Достоверное снижение частоты $АО_2$ с возрастом по более жестким критериям тоже отмечается как в коренной, так и в некоренной популяциях, в большей степени у женщин, чем у мужчин.

В качестве третьего критерия оценки – $АО_3$ – использовали дефиниции JIS (ОТ>94 см мужчины европеоиды / >90 см мужчины азиаты / >80 см женщины) (таблица). Критерии ОТ у некоренных мужчин и женщин совпадают с вышерассмотренными дефинициями, поэтому здесь эти показатели мы использовали только для сравнения с данными коренных мужчин. Частота $АО_3$ в коренной когорте в возрасте ≥60 лет составляет 66,2% и близка к показателю в некоренной популяции – 71,8% (рк-нк= 0,189).

Таким образом, распространенность АО в популяции жителей г. Якутска ≥60 лет высока (от 42,9 до 69,1%) при использовании разных дефиниций МС. Частота АО у коренных жителей меньше относительно некоренных (в возрастных декадах 60-69, 70-79 лет). Частота АО у женщин больше, чем у мужчин, независимо от этнического фактора. С возрастом у некоренных распространенность АО снижается после 80 лет. Распространенность АО у коренного и некоренного населения имеет различия с приоритетом у некоренных по критериям ОТ>94/80 см (разработанными для европеоидного населения). По критериям ОТ>94/80 плюс ОТ≥90 для мужчин азиатов, учитывающим этнический фактор, различия частоты АО между коренными и некоренными жителями незначимы. При этом сохраняются гендерные различия частоты АО как у коренных, так и у некоренных жителей пожилого и старческого возраста с приоритетом у женщин (до 80 лет).

Выводы:

1. Средние значения окружности талии (ОТ) у коренных жителей 60 лет и старше, включая долгожителей, меньше (90,5 см), чем у некоренных (94,1 см).

2. Распространенность АО в общей популяции ≥60 лет по критериям NCEP ATP III (2001) составляет 42,9%, по ВНОК (2009) – 65,2% .

3. Частота АО, при всех изучаемых критериях ОТ у коренных 60-80 лет ниже, относительно некоренных жителей, в возрасте старше 80 лет – у коренных существенно не меняется, а у некоренных снижается и этнические различия сглаживаются.

Литература

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром и роль абдоминального ожирения в его развитии (вопросы патогенеза, проявления, современные подходы к лечению) / С.А. Бутрова // Ожирение: Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / Под ред. И. И. Дедова. – М., 2000. – С.38–43.

Butrova S.A. Metabolic syndrome and role of abdominal obesity in its development: issues of pathogenesis, manifestations, contemporary treatment approaches / S.A. Butrova // Obesity: Metabolic syndrome. Type 2 diabetes mellitus / Dedov I.I. ed. –M., 2000. - p. 38-43.

2. Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения)/ А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2008. – №6. – С.60-63.

Deev A.D. Body mass in men and women (results of the study of the Russian national representative population sample / A.D. Deev, S.A. Shal'nova // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.- 2008.- №. 6. -p. 60-63.

3. Ишемическая болезнь сердца в женской популяции г. Новосибирска: Результаты 7-летнего проспективного исследования/ Ю.П. Никитин, Е.Л. Федорова, Г.И. Симонова [и др.] // Кардиология. – 1998. – №7. – С.12-15.

Ischemic heart disease in female population of Novosibirsk: results of 7-year prospective study / Y.P. Nikitin, E.L. Fedorova, G.I. Simonova [et al.] // Kardiologiia. – 1998. -.№ 7. p. 12-15.

4. Ковалева О.Н. Ожирение и риск сердечно-сосудистой патологии у женщин / О.Н. Ковалева // Издательский дом «Здоровье Украины». – 2009. – № 9 (26).

Kovaleva O.N. Obesity and the risk for cardiovascular pathology in women / O.N. Kovaleva // Publ. House "Zdorov'e Ukrainy". - 2009, №9 (26).

5. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / В.А. Алмазов, Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто [и др.]. – СПб., 1999. – 202 с.

Metabolic cardiovascular syndrome / V.A. Almazov, Y.V. Blagosklonnaya, E.V. Shlyakhto [et al.].- Spb., 1999. - 202 p.

6. Никитин Ю.П. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) / Ю.П. Никитин, Г.Р. Казека, Г.И. Симонова // Кардиология.– 2001. – № 9. – С.37–40.

Nikitin Y.P. Prevalence of the components of metabolic syndrome X in an urban unorganized sector population / Y.P. Nikitin, G.R. Kazeka, G.I. Simonova // Kardiologiia. – 2001. -.№ 9. -p. 37-40.

7. Симонова Г.И. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске /Г.И. Симонова, С.В. Мустафина, Е.А. Печенкина // Бюлл. СО РАМН. – 2011. – №5. – С.100.

Simonova G.I. Prevalence of the metabolic syndrome in Siberia: population study in Novosibirsk / G.I. Simonova, S.V. Mustafina, E.A. Pechenkina // Bulleten' SO RAMN.- 2011. -. №5, p. 100.

8. Шляхто Е.В. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т.13. – №2. – С.95-112.

Shlyakhto E.V. Epidemiology of the metabolic syndrome in different regions. Correlation with the used criteria and predictive value/ E.V. Shlyakhto, A.O. Konradi // Arterial'naia gipertenziia. – 2007. - vol. 13. - . № 2, p. 95-112.

9. Body weight and mortality among women/ J.E. Manson, W.C. Willet, M.J. Stampfer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 677-685.

10. K.G.M.M. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy, [et al.]. Harmonizing the Metabolic Syndrome. Circulation. – 2009. – Vol.120. – P. 1640-1645.

11. Mansour A.A. Cut-off for waist circumference in rural Iragi adults for the diagnosis of metabolic syndrome / A.A. Mansour, A.A. Al-Hassan, M.I. Al-Jazairi // Rural and Remote Health.– 2007.– V.7. – p.765.

13. Re-evaluation of waist circumference in metabolic syndrome: a comparison between Japanese men and women / Miyatake N., Wada J., Matsumoto S. [et al.] //Acta Med. Okayama. – 2007. – Vol.61 – №3. – P. 167-169.

14. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome / Oka R, Kobayashi J, Yagi K [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2008. – V.79: p 474–481.

15. Seidell C. Obesity in Europe / C. Seidell // Obes. Res. – 1995. – Vol. 3 (Suplll. 2). – P. 89-93.

16. Waist circumference cut-off points for identification of abdominal obesity among the tunisian adult population / Bouguerra R., Alberti H., Smida H. [et al.] //Diabetes, Obesity and Meta-bolism. – 2007. – V. 9, Issue 6. – P. 859–868.

Н.Н. Макарова, Л.Н. Уразова, Л.Ф. Писарева, П.М. Иванов, С.А. Мыреева

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ И ДИСПЛАЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ В ЯКУТИИ

УДК 618.146-006.2(571.56)

В исследовании приняли участие женщины Республики Саха (Якутия) (средний возраст 44,6±0,82) с гистологически верифицированным диагнозом дисплазии III степени (CIN III) и рака шейки матки. При анализе инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска женщин с патологией шейки матки ДНК ВПЧ обнаружена у 78,10%. Генотипирование ВПЧ-положительных образцов показало, что по частоте встречаемости лидирует ВПЧ 16 типа.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, скрининг.

The research was conducted among 164 women from the Sakha Republic (Yakutia) (average age 44,6±0,82) diagnosed with histologically verified IIIrd degree dysplasia (CIN III) and uterine neck cancer. Analysis of HPV-contamination of high oncogenous risk among women with uterine neck cancer pathologies showed HPV DNA that 78,10% of detected. Genotyping assay of HPV-positive samples showed that Type 16 HPV is the most common one (82,81 %).

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, скрининг.

По данным литературы, рак шейки матки (РШМ) находится на втором месте в мире по частоте и третьем по смертности среди онкологических патологий женского населения. В структуре смертности онкогинекологических больных РШМ занимает первое место и является доминирующим среди женщин репродуктивного возраста, больных генитальным раком.

В многочисленных работах, опубликованных в 1980–2000 гг., показана связь вируса папилломы человека (ВПЧ) с дисплазией и плоскоклеточным раком шейки матки. С помощью методов гибридизации было показано, что от 80 до 100% больных РШМ содержат ДНК ВПЧ [9, 12]. Была выявлена грубая корреляция между частотой РШМ и выявляемостью ВПЧ в популяции; так, в странах с высокой частотой РШМ выявляемость ВПЧ-инфекции была в пределах 10–20%, тогда как в странах с низкой частотой – 5–10% [20]. Исследование вирусов папиллом в опухолях шейки матки в 22 регионах мира показало присутствие известных типов ВПЧ в 93% случаев [19]. Различные типы ВПЧ были выявлены в 99,7% биоптатов, взятых у больных РШМ по всему миру, как при плоскоклеточном раке, так и при аденокарциноме [16, 21, 22].

Согласно данным исследования, проведенного в РОНЦ им. Н.Н. Блохина (Москва), в препаратах РШМ и CIN II/III (n=525) высокоонкогенные типы ВПЧ встречались в 99,6% случаев [5]. По данным других исследований, ВПЧ высокого риска при CIN II/III выявляли у пациенток из Москвы в 99,4% [2], Санкт-Петербурга – в 92 [6], Екатеринбурга – в 77,5% случаев [1]. При инвазивном РШМ этот показатель составил в Москве 93,5% [3], в Екатеринбурге – 90,9 [1], в Республике Тыва – 81,8% случаев [7].

Все вирусы папилломы человека делятся на две группы. Типы ВПЧ пронумерованы в порядке их идентификации [14]. Вирусы высокого злокачественного риска (типы 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) чаще выявляются при выраженной дисплазии, преинвазивном и инвазивном раке. На долю ВПЧ-16 и -18 в совокупности приходится более 70% случаев РШМ, а 16, 18-, 45- и 31-й типы вируса обусловливают около 80% всех случаев РШМ. Эти же четыре типа ответственны более чем за 90% всех случаев развития аденокарциномы шейки матки [10, 15]. На основании вариаций в последовательности ДНК онкогена *E6* выделены варианты ВПЧ-16 европейский, азиатский, африканский 1 и 2, северо-американский и азиато-американский [13]. При раке шейки матки чаще всего обнаруживаются ВПЧ 16 и 18 типов, но не всегда инфицирование этими вирусами приводит к возникновению рака данной локализации [4, 8, 17].

Для различных стран мира отмечается своя специфика в отношении распространенности типов ВПЧ. В Европе и США чаще других обнаруживаются 6, 11, 31, 33 и 35 серотипы, в странах Азии – 52 и 58, на Филиппинах – 45, а в странах Латинской Америки – 31 и 45 [11, 18].

Эпидемиологические данные по инфицированности и распространенности вируса в регионах Сибири и Дальнего Востока весьма малочисленны, но именно здесь отмечается высокий показатель заболеваемости и смертности от РШМ.

Следовательно, до начала проведения профилактических мероприятий против рака шейки матки необходимо знать особенности распространенности ВПЧ в различных регионах.

Целью исследования явилось изучение частоты встречаемости, определение вирусной нагрузки и типирование ВПЧ методом Real-Time PCR у

МАКАРОВА Наталья Николаевна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, зав. отделением Якутского республ. онкодиспансера, доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, karioka23@mail.ru; **УРАЗОВА Людмила Николаевна** – д.б.н. проф., руковод. лаб. НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, url@oncology.tomsk.ru; **ПИСАРЕВА Любовь Филипповна** – д.м.н. проф., гл.н.с. НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, epidem@oncology.tomsk.ru; **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н. проф., зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, зав. курсом онкологии МИ СВФУ; **МЫРЕЕВА Светлана Анатольевна** – к.м.н., м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, врач гинеколог-онколог ЯРОД.

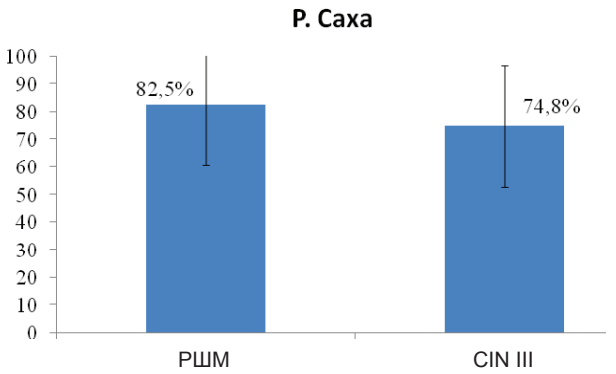


Рис.1. Общая инфицированность вирусом папилломы человека в популяции Республики Саха (Якутия) – 78,1%

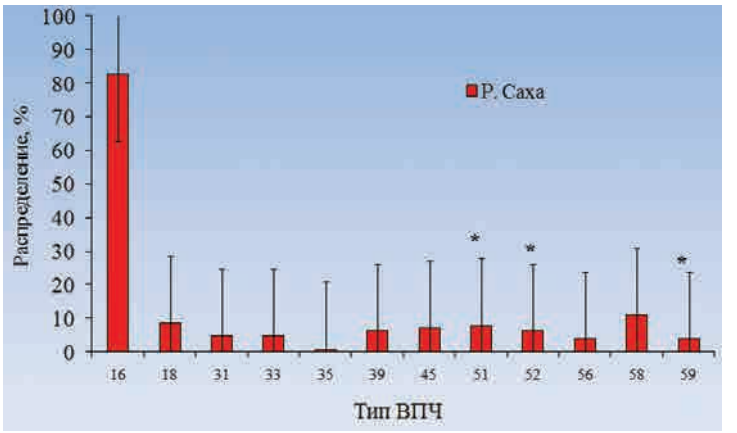


Рис.2. Распределение генотипов вируса среди ВПЧ-позитивных женщин Республики Саха (Якутия)
Примечание: В рис.2–4 % рассчитывался относительно количества ВПЧ-позитивных женщин в группе

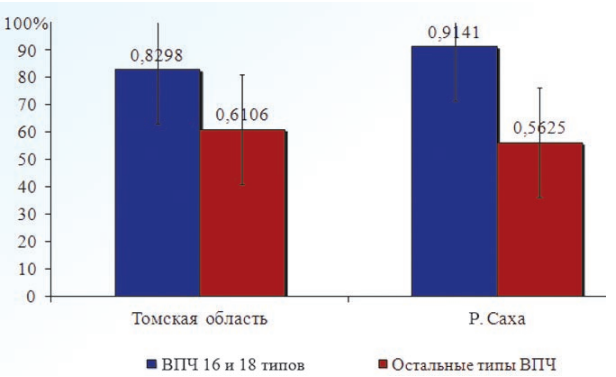


Рис.3. Инфицированность ВПЧ 16 и 18 типов жительниц Томской области и Республики Саха (Якутия)

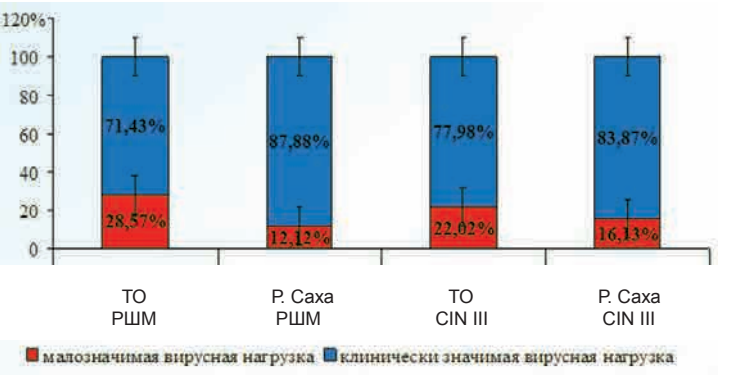


Рис.4. Вирусная нагрузка у ВПЧ-инфицированных женщин

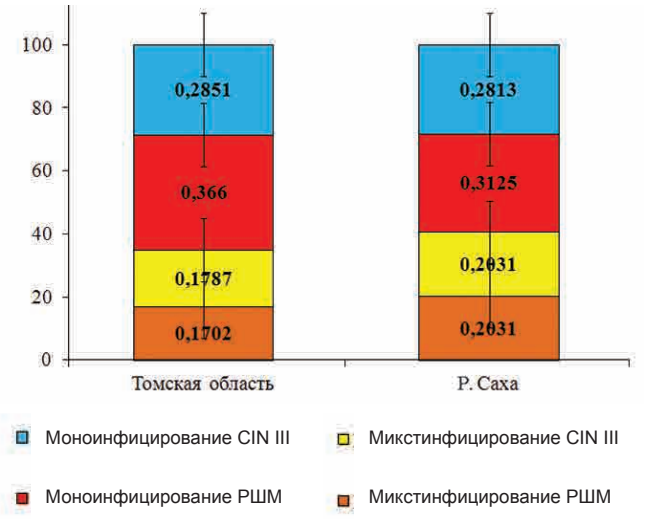


Рис.5. Частота микст- и моно-инфицирования ВПЧ женщин Томской области и Республики Саха (Якутия) с патологией шейки матки

женщин Республики Саха (Якутия) с предопухолевой патологией и раком шейки матки.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 164 женщины Республики Саха (Якутия) (средний возраст 44,6±0,82) с гистологически верифицированным диагнозом дисплазии III степени (CIN III) и рака шейки матки. Для генотипирования ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типы) и определения вирусной нагрузки использовали методику мультиплекс-ПЦР с диагностическими наборами фирмы “AmpliSensR (Россия).

Результаты и обсуждение. Анализ инфицированности ВПЧ ВКР женщин с CIN III и РШМ в Республике Саха (Якутия) показал, что из 164 пациенток ДНК ВПЧ обнаружено у 74,8 и 82,5% соответственно (рис. 1).

Генотипирование ВПЧ-положительных образцов показало, что по частоте встречаемости лидирует ВПЧ 16-го типа (рис. 2). Менее распространены среди жительниц республики ВПЧ 58, 18, 51, 39 и 45, остальные типы встречались редко.

Инфицированность ВПЧ 16 и 18 типов, которые, по литературным данным, выявляются в 70% случаев РШМ, составила в Республике Саха 91,4%, а в Томской области 82,9%. Доля остальных типов ВПЧ составила 56,2% (рис. 3).

Определение концентрации ДНК вируса (вирусной нагрузки) в образцах показало, что клинически значимый показатель (>3,1gx10^5 клеток) среди женщин с РШМ в Республике Саха составил 87,88%, CIN III – 83,87%, что превышает аналогичные показатели среди женщин в Томской области (рис.4).

Интересно отметить, что среди женской популяции выявляется тенденция к превалированию моноинфекции: в Республике Саха (Якутия) этот вид инфицирования встречался в 59,38% (рис.5).

Заключение. Таким образом, были

получены данные об особенностях уровня инфицированности вирусом папилломы человека, информация о состоянии вирусной нагрузки, а также о распределении ВПЧ высокого онкогенного риска среди женщин Республики Саха (Якутия) с диагнозами CIN III и РШМ.

Полученные нами данные еще раз подчеркивают необходимость внедрения программ ранней диагностики РШМ, таких как скрининг, включающий в себя помимо кольпоскопического и цитологического обследования еще и тест на ДНК ВПЧ, что позволит выделить группы риска, проводить мониторинг больных генитальной папилломавирусной инфекцией, профилактическую и лечебную вакцинацию. Данные мероприятия призваны способствовать снижению уровня заболеваемости и смертности от рака шейки матки.

Литература

1. Генодиагностика вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска / Н.В. Гусева, Н.Н. Сбитнева, Т.А. Кириченко [и др.] // Лабораторная диагностика в инфекционной и соматической патологии: сб. науч. трудов. – Екатеринбург, 2010. – С. 153-159.

Genodiagnostics of high carcinogenic risk human papillomavirus / N.V. Guseva, N.N. Sbitneva, T.A. Kirichenko [et al.].// Laboratory diagnostics in infectious and somatic pathology: Collection of scientific papers. - Ekaterinburg, 2010. - p. 153-159.

2. Диагностика остаточных/рецидивных предраковых заболеваний шейки матки после электроэксцизии / Г.Н. Минкина, И.Б. Манухин, М.В. Гаврикова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, №5. – С. 23-27.

Diagnostics of residual / recurrent cervical precancers after electroexcision / G.N. Minkina, I.B.Manukhin, M.V. Gavrikova [et al.] // Questions of gynecology, obstetrics and perinatology [Rus.]. - 2009. - V. 8. - № 5. - p. 23-27.

3. Инфицирование вирусом папилломы человека и прогноз РШМ / В.И. Киселева, Л.И. Крикунова, Л.В. Любина [и др.] // Вопросы онкологии. – 2010. - №2. – С. 185-190.

Human papillomavirus infection and cervical cancer prognosis / V.I. Kiseleva, L.I. Krikunova, L. V. Lubina // Questions of Oncology (Rus.). - 2010 . - № 2. - p. 185-190.

4. Коломиец Л.А. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки / Л.А. Коломиец, Л.Н. Уразова. – Томск: изд-во НТЛ, 2002. – 100 с.

Kolomiec L.A. Genital human papillomavirus infection and cervical cancer / L.A. Kolomiec, L.N. Urazova. - Tomsk: Publishing House NTL, 2002. – 100 p.

5. Короленкова Л.И. Роль ВПЧ-тестирования методом гибридного захвата (Hybred Capture II) в оценке эффективности органосохраняющего лечения тяжелых интраэпителиальных неоплазий, преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки / Л.И. Короленкова // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57 (3). – С. 322-326.

Korolenkova L.I. The role of HPV testing by Hybred Capture II to evaluate the efficacy of organ-preserving treatment of severe intraepithelial neoplasia, preinvasive and microinvasive cervical cancer / L.I. Korolenkova // Questions of Oncology (Rus.). - 2011 . - V. 57 (3). - p. 322-326.

6. Онкогенные типы вируса папилломы человека у женщин с патологией шейки матки / Е.А. Золотоверхая, Е.В. Шипицина, Е.С. Юшманова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. VIII, вып. 5. – С. 83–89.

Types of oncogenic human papillomavirus in women with cervical pathology / E.A. Zolotoverkhaja, E.V. Shipitsina, E.S. Yushmanova [et al.] // Journal of Obstetrics and women's diseases (Rus.). - 2009. - V. 8, Iss. 5. - p. 83-89.

7. Распространенность высокоонкогенных типов вируса папилломы человека среди женского населения Республики Тыва / Г.Н. Мансурова, И.Г. Видяева, Л.Ф. Писарева [и др.] // Материалы XIII российского онкологического конгресса. – М., 2009. – С. 367-368.

Prevalence of high oncogenic types of human papillomavirus among women of Republic Tyva / G.N. Mansurova, I.G. Vidyaeva, L.F. Pisareva [et al.] // Proceedings of XIII Russian Cancer Congress. - M., 2009. - p. 367-368.

8. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия / С.И. Роговская. – М., 2010.

Rogovskaya S.I. Practical colposcopy / S.I. Rogovskaya. – M., 2010.

9. Сафронникова Н.Р. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции: пособие для врачей / Н.Р. Сафронникова, В.М. Мерабишвили. – СПб., 2006.

Safronnikova N.R. Prevention of virus dependent cancers. Diagnosis and treatment of human papillomavirus infection: A guide for physicians / N.R. Safronnikova, V.M. Merabishvili. - St. Petersburg, 2006.

10. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики / Ф.Л. Киселев, Л.А. Ашрафян [и др.] // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 174-180.

Etiological role of human papillomavirus in cervical cancer development: genetic and pathogenic mechanisms, treatment options and prevention / F.L. Kiselev, L.A. Ashrafyan [et al.] // Gynecology (Rus.). - 2004. - V.6, №4. - p.174-180.

11. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective / N. Munoz, F.X. Bosch, X. Castellsague [et al.] // Int. J. Cancer. – 2004. - № 111. – P. 278-285.

12. Cancer: Principe's and Practice Oncology / ed. by V.T. De Vita, S. Hellvan, S.A. Rosenberg. – 5th Edition, 1997. – P. 15.

13. Correlation of the histological appearance of intraepithelial neoplasia of the cervix with human papillomavirus types / G.D. Willet, A.J. Kurman, R. Reid [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. – 1989. – Vol. 8. – P. 18-25.

14. Classification of papillomaviruses / E.M. Villiers, C. Fauquet, T.R. Broker [et al.] // Virology. – 2004. – 324 (1). – P. 17-27.

15. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Munoz, X. Bosch, S. de Sanjose [et al.] // N Engl Med. – 2003. – 348. – P. 518-527.

16. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia / M.H. Schiffman, H.M. Bauer, R.N. Hoover [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 1993. – 85. – P. 958-964.

17. Human papillomavirus and other risk factors for cervical cancer / F.X. Bosch, M. Manos, S. de Sanjose [et al.] // Biomed. Pharmacother. – 1997. – Vol. 51, № 6-7. – P. 268-275.

18. Human papillomaviruse types 52 and 58 are prevalent in cervical cancer from Chinese women / S. Huang, I. Afonia, B. Miller [et al.] // Int. J. Cancer. – 1997. - № 90. – P. 408-411.

19. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain / F. X. Bosch, X. Catellsague, N. Munoz [et al.] // J. Nation. Cancer Instit. – 1996. – AUG. 7. – Vol. 88. – № 15. – P. 1060 – 1067.

20. Parkin D.M. Global Cancer Statistics / D.M. Parkin, P. Pisani, J. Ferlay // Ca Cancer J. Clin. – 1999. - Vol. 49. - № 1. – P. 33-64.

21. Results of HPV Typing in women of a reproductive age / V.N. Prilepskaya, N.M. Nazarova, D.V. Trofimov [et al.] // HPV Associated Diseases and Cancer From Reality Now to the Future: Abstract book of EUROGIN. – 2011.

22. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application / H. Zur Hausen // Nature Rev Cancer. – 2002. – 2. – P 342-350.

Л.И. Константинова, Г.Е. Миронова, В.Г. Торговкин, З.Н. Кривошапкина

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИННОГО НАПИТКА «ВАЛЕТЕК-СП АКТИВ» У БОРЦОВ ВОЛЬНОГО СТИЛЯ ЯКУТИИ

УДК 796.071:612.39(571.56)

Проведено исследование влияния витаминно-минерального напитка «Валетек-СП Актив», разработанного ЗАО «Валетек Продимпэкс», на организм борцов вольного стиля. 20-дневный курс витаминопрофилактики повышает обеспеченность организма борцов витаминами А, Е, С и В1 и оказывает благоприятное действие на липидный обмен.

Ключевые слова: витаминная обеспеченность, сыворотка крови, витаминно-минеральный комплекс “Валетек-СП Актив”, биохимический статус, борцы вольного стиля.

The influence of vitamin and mineral complex “Valetek-SP Aktiv” on an organism of wrestlers of Yakutia was investigated. Drinking of vitamin and mineral complex within 20-days increases vitamins levels in blood serum and eliminates the vitamin A, E, C and B1 deficiency in sportsman’s organism and has a favorable effect on lipid metabolism.

Keywords: vitamin sufficiency, blood serum, vitamin and mineral complex “Valetek-SP Aktiv”, biochemical status, freestyle wrestlers.

Актуальность. На Крайнем Севере достаточно широко распространены состояния, связанные с недостаточностью или дефицитом витаминов [1,3,7,9]. Среди населения Якутии наиболее часто отмечаются гиповитаминозы А, Е и С, особо ярко проявляющиеся в зимнее время [2,5].

Потребность в витаминах возрастает при систематических физических нагрузках. Роль витаминов особенно возрастает во время тренировочных и соревновательных циклов. Недостаток витаминов и минералов может вызвать снижение физической работоспособности спортсменов и тормозить восстановительные процессы. В связи с этим использование БАД в мире спорта становится все более распространенным явлением. В целях повышения адаптационного потенциала спортсменов к возрастающим физическим нагрузкам наиболее часто используют биологически активные добавки к пище (БАД). БАД становятся привычным компонентом спортивного питания во всём мире.

Материал и методы исследования. В исследовании принимали участие 39 практически здоровых молодых мужчин коренной национальности (якуты) в возрасте от 18 до 24 лет, профессионально занимающихся спортом. Среди них были спортсмены 1-го разряда, кандидаты в мастера спорта, мастера спорта, мастера спорта международного класса. Все участники являются борцами вольного стиля и студентами Института физической культуры и спорта (ИФКиС) Северо-Восточного федерального университета им М.К. Аммосова и ГУ «Школы высшего спортивного мастерства» (ШВСМ) г. Якутска.

Группу исследования составил 21 спортсмен, принимавший витаминно-минеральный напиток «Валетек-СП Актив». В контрольную группу вошли 18 спортсменов, не получавших дополнительных источников витаминов и минералов. Группы сравнения были составлены из спортсменов с сопоставимым уровнем физической нагрузки и физической подготовки. Исследование проводили в зимний период (ноябрь-декабрь).

Для получения одной порции витаминно-минерального напитка 10 г сухой смеси растворяли в 250 мл бутилированной воды комнатной температуры. Готовый напиток «Валетек-СП-Актив» спортсмены принимали 1 раз в день, после вечерней тренировки в течение 20 дней в присутствии исследователей.

Материалом для исследования служила сыворотка и гепаринизированная кровь, взятая из локтевой вены утром натощак в состоянии относительного мышечного покоя.

Биохимические исследования были проведены 3 раза: 1-й – до начала приема напитка, 2-й – на 11-й день приема и 3-й раз – после 20-дневного курса.

Содержание аскорбиновой кислоты (витамин С) определяли методом титрования с помощью 2,6 динитрофенилдифенолята; определение содержания ретинола (витамин А) и α-токоферола (витамин Е) проводилось флуориметрическим методом, на анализаторе биожидкостей «Флюорат-02-АБЛФ» фирмы «Люмэкс», настроенном для ретинола на волну возбуждения 335 нм и волну испускания 460 нм, для α-токоферола – при длине волны возбуждения 292 нм и длине волны испускания 320 нм; тиамин (витамин B_1) определяли фотометрическим методом на анализаторе биожидкостей «Флюорат-02-АБЛФ» фирмы «Люмэкс».

Биохимические показатели крови определяли на биохимическом анализаторе «Labio 200» с использованием реактивов «Biocon» (Германия).

Индекс массы тела вычисляли по формуле Кетле:

$$ИМТ = М (кг)/Н*Н (м^2).$$

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 19.0. Для количественных показателей были вычислены средние значения и

Таблица 1

Антропометрические характеристики исследуемых спортсменов

	Возраст, год	Рост, м	Масса тела, кг	ИМТ
	M±m	M±m	M±m	M±m
Спортсмены, принимавшие напиток (n=21)	21,29±0,97	1,69±0,01	69,14±2,18	24,06±0,66
Контрольная группа n=18	19,89±0,37	1,70±0,01	66,26±1,90	22,85±0,44

ЯНЦ КМП СО РАМН: **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – м.н.с., konstanta.l@mail.ru, **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф., зав. лаб., проф. Ин-та естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., с.н.с., **ТОРГОВКИН Владимир Гаврильевич** - к.п.н., доцент, зав. кафедрой ИФКИС СВФУ.

Таблица 2

Динамика средних концентраций витаминов в организме спортсменов в зависимости от продолжительности приема витаминного напитка «Валетек-СП Актив»

Витамин	Спортсмены, принимавшие напиток (n=21)			Контрольная группа (n=18)		
	День исследования			День исследования		
	1-й	11-й	21-й	1-й	11-й	21-й
А, 30-80 мкг/дл	46,25±2,52	55,71±2,39	66,30±3,34*	48,10±2,99	50,23±3,19	51,30±3,51
Е, 0,8-1,5 мг/дл	0,52±0,06	0,78±0,11	1,08±0,11*^{x}	0,55±0,03	0,56±0,03	0,57±0,03
С, 0,7-1,5 мг/дл	1,01±0,09	1,51±0,07	1,76±0,06*^{x}	1,01±0,12	1,02±0,17	1,04±0,20
B_1, 5-20 нг/мл	6,56±0,18	7,23±0,14	8,24±0,22*	7,26±0,41	7,39±0,26	7,44±0,41

* $p<0,05$ по сравнению со значением 1-го дня исследования; ^{x} $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой.

стандартные ошибки, обозначенные как M±m. Оценка значимости различий средних в группах сравнения проведена с использованием критерия Манна-Уитни, Краскела-Уоллеса. Критерий Манна-Уитни использовался при парных сравнениях независимых групп, а непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса применяли для сравнения средних значений трёх и более групп. В зависимых выборках, когда измерения количественных показателей проводились у одних и тех же лиц в разные моменты времени, сравнения средних значений проводили с помощью непараметрического дисперсионного анализа Фридмана. Для всех использованных критериев за пороговый уровень значимости принимали величину $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Все обследованные нами спортсмены относились к одной возрастной категории, без отклонений в физическом развитии (табл.1).

Масса тела у спортсменов, принимавших напиток, колебалась от 56,3 до 86,7 кг. У 7 (33%) спортсменов отмечена избыточная масса тела. В контрольной группе масса тела колебалась от 50 до 80,5 кг. Избыточная масса тела наблюдалась лишь у 1 спортсмена.

Рост спортсменов, принимавших напиток, варьировал от 1,60 до 1,84 м, а у спортсменов контрольной группы от 1,60 до 1,81 м (табл. 1).

Оценка витаминной обеспеченности организма спортсменов показала, что гиповитаминоз А был отмечен у 22% из числа обследованных борцов. Гиповитаминоз Е наблюдался у 90% спортсменов, принимавших напиток, до начала его приема и у 86% спортсменов контрольной группы. Дефицит витамина С наблюдался у 24% спортсменов, принимавших напиток (до начала его приема), а в контрольной группе – у 39%. Гиповитаминоз витамина B_1 был обнаружен только у 1 спортсмена из числа принимавших напиток до начала исследования, а в контрольной группе не отмечался.

Ежедневный прием витаминного напитка спортсменами в течение 20 дней способствовал эффективному повышению обеспеченности организма витаминами-антиоксидантами А, Е, С и B_1 (табл. 2).

Согласно полученным нами данным, у спортсменов, принимавших напиток в течение 10 дней, содержание витамина А в крови повысилось на 17%, а после 20 дней – на 30% по сравнению с исходным уровнем (табл. 2). Установлены статистически значимые различия концентрации витамина А в крови борцов до и после 20-дневного курса приёма витаминного напитка. В тот же период времени в контрольной группе средняя концентрация витамина А в крови оставалась неизменной.

Ежедневный прием витаминного напитка "Валетек-СП Актив" значительно повышал уровень витамина Е в крови спортсменов как на 10-й, так и на 20-й день исследования – на 33 и 52% соответственно ($p\leq0,05$) по сравнению с исходным уровнем. Указанные изменения средней концентрации витамина Е являются статистически значимыми. Следует отметить, что по результатам исходной оценки 90% спортсменов, принимавших напиток, испытывали дефицит витамина Е. В результате 10-дневного приема витаминного напитка гиповитаминоз Е среди борцов сократился до 42, а к концу исследования до 38%. В контрольной группе спортсменов уровень витамина Е не изменялся.

Исходный уровень содержания витамина С в обеих группах исследования соответствовал норме. В то же время среди спортсменов, принимавших напиток, дефицит витамина С до начала приема витаминного напитка был установлен у 24%, а в контрольной группе наблюдался у 39% борцов. На 10-й день приема препарата средний уровень содержания аскорбиновой кислоты в крови спортсменов, принимавших напиток, повысился на 33%, а к концу 20-дневного курса – на 57% по сравнению с исходным уровнем. В контрольной группе отмечены незначительные колебания средней концентрации витамина С в крови.

Следующим витамином, средний уровень которого повысился в результате 20-дневного приёма витаминно-минерального комплекса «Валетек-СП Актив», является B_1. К концу 20-дневного курса концентрация витамина B_1 в крови спортсменов повысилась на 20% по сравнению с исходным уровнем. В то же время средняя концентрация витамина В1 в крови борцов контрольной группы фактически не изменилась (табл.2).

Таким образом, курс приёма витаминного напитка "Валетек-СП Актив" статистически значимо повышает уровень содержания витаминов в крови спортсменов. К завершению курса приёма препарата исходный гиповитаминоз витамина Е сохранился только у 38% борцов. Концентрация других исследованных витаминов повысилась до нормальных значений. В контрольной группе недостаточная обеспеченность витаминами сохранилась.

Таблица 3

Содержание витаминов и минералов в 1 порции напитка "Валетек-СП Актив"

Состав	Содержание в 1 порции
А	0,39 мг
Е	7,5 мг
D3	5,35 мкг
С	64,0 мг
B_1	0,95 мг
B_2	1,1 мг
B_6	1,2 мг
B_{12}	1,6 мкг
PP	9,65 мг
K_1	48,5 мкг
Пантотеновая кислота	2,9 мг
Фолиевая кислота	0,38 мг
Биотин	16,0 мкг
Кальций	140 мг
Магний	100 мг
Янтарная кислота	50 мг
Углеводы	6,7 г
Калорийность	29 ккал

Таблица 4

Динамика биохимических показателей сыворотки крови спортсменов

	Спортсмены, принимавшие напиток (n=21)			Контрольная группа (n=18)		
	День исследования			День исследования		
	1-й	11-й	21-й	1-й	11-й	21-й
ЛДГ, 225-450 Е/л	519,86±30,64	464,69±41,09	427,24±18,13	468,11±23,12	424,78±23,72	382,50±20,59
КК (NAC), <190 Е/л	332,78±51,41	250,50±39,84	305,71±43,52	410,76±57,17	193,36±26,31	267,70±63,81
КК (МВ), <25 Е/л	28,86±2,76	25,13±2,69	27,14±2,07	37,89±4,72*	27,00±3,40	29,30±2,34
ЩФ, до 258 Е/л	294,19±19,64	258,93±15,81	285,86±23,85	350,83±30,90	345,44±28,39*	319,40±34,30
Триглицериды, 0,5-1,5 ммоль/л	0,85±0,10	0,69±0,06	0,85±0,14	0,75±0,07	0,60±0,07	0,74±0,07
Общий холестерин, 3,6-6,5 ммоль/л	4,06±0,13	4,10±0,18	3,73±0,24	3,64±0,12	3,51±0,13	3,45±0,12
Гамма-ГТ, 11-50 Е/л	25,05±2,02	25,54±2,33	24,81±1,93	23,22±1,19	22,30±1,54	21,10±1,55
АЛТ, до 30 МЕ	19,48±1,95	19,63±2,96	18,43±1,80	17,17±2,26	13,36±1,69	12,90±1,29*
АСТ, до 40 МЕ	30,05±2,28	24,93±2,78	20,38±2,39*	28,44±1,94	16,45±0,96	15,20±2,03*
Глюкоза, 3,3-5,5 ммоль/л	4,37±0,19	4,34±0,11	4,36±0,06	4,13±0,18	4,24±0,14	4,16±0,06
Мочевина, 2,5-8,3 ммоль/л	4,64±0,27	4,96±0,32	4,80±0,20	4,51±0,23	4,46±0,34	4,72±0,30
Креатинин, 53-97 мкмоль/л	92,24±1,66	94,15±2,36	94,24±1,53	90,33±2,75	93,30±2,81	95,00±3,76
Общий белок, 65-85 г/л	74,70±0,68	73,57±1,05	72,91±0,81	72,12±0,72	72,64±0,93	71,70±1,07
Альбумин, 34-48 г/л	45,98±0,33	44,86±0,66	44,03±0,40	44,69±0,35	40,56±4,33	44,21±0,59
ХС ЛПВП, 0,78-2,2 ммоль/л	1,34±0,09	1,46±0,11	1,43±0,09	1,25±0,06	1,19±0,07	1,13±0,09
ХС ЛПНП, 1,68-4,53 ммоль/л	2,23±0,12	2,22±0,17	2,10±0,11	2,04±0,11	2,04±0,10	1,97±0,09
ХС ЛПОНП, 0,8-1,5 ммоль/л	0,41±0,05	0,31±0.03	0,39±0,07	0,35±0,04	0,28±0,03	0,34±0,03
Ка, <3	2,11±0,18	1,98±0,18	1,89±0,14	2,02±0,19	2,01±0,16	2,14±0,23

* Уровень значимости различий p<0,05 по сравнению с исходным уровнем содержания.

Причиной неоптимальной обеспеченности организма спортсменов витаминами может быть, во-первых, недостаточное поступление их с пищей, во-вторых – повышенная скорость утилизации при интенсивных физических нагрузках в условиях Севера, в-третьих – недостаточная фармакологическая коррекция гиповитаминозов.

Одним из подходов к улучшению витаминного статуса спортсменов является регулярное включение в их рацион обогащенных витаминами пищевых продуктов или БАД. Важной проблемой при использовании подобных продуктов является правильный, научно обоснованный выбор [4,6,8].

Примененный нами витаминно-минеральный комплекс “Валетек-СП Актив” разработан специально для спортсменов, содержит достаточно полный набор витаминов и минералов в дозах, составляющих около 80% от физиологической потребности организма спортсменов (табл.3). Компоненты, входящие в состав указанного напитка обладают общеукрепляющим, иммуномодулирующим действием, нейтрализуют свободные радикалы, предотвращают мышечные спазмы, обеспечивают сокращение мышц и нервную проводимость, способствуют быстрому восполнению и сохранению энергетического статуса, усиливают процессы окисления, восстанавливают слюноотделение. Этот витаминный комплекс рекомендуется в качестве повышения работоспособности и выносливости, восполнения потери энергии и витаминов, восстановления водно-солевого баланса и укрепления иммунитета.

Проведенный нами 20-дневный курс приема витаминно-минерального комплекса “Валетек-СП Актив” благоприятно влияет на витаминный статус организма спортсменов. Данные табл.2 показывают статистическую значимость средних значений витаминов в организме спортсменов, принимавших БАД, только между 1-м и 3-м забором крови. При этом достоверные различия между двумя группами имеются в средних значениях аскорбиновой кислоты и токоферола.

Дисперсионный анализ показал статистически достоверное увеличение концентрации витаминов А, Е, С и В1 в сыворотке крови спортсменов под влиянием БАД уже на 11-й день приема (χ^2=0,000*). Кроме того, критерий Манна-Уитни показывает достоверную разницу между двумя группами к концу наблюдения (А – 0,049*; Е – 0,004*; С – 0,000*, В1 – 0,047*).

Полученные нами биохимические показатели крови выявили, что исходный средний уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) превышает нормальные значения у спортсменов, принимавших напиток, в 2,08, а в контрольной группе – в 1,87 раза (табл.4). К концу наблюдения уровень ЛДГ в обеих группах понизился по сравнению с исходными значениями. Повышение активности ЛДГ в сыворотке крови спортсменов, вероятно, обусловлено высокой скоростью утилизации кислорода и развивающейся гипоксией в работающих мышцах, т.к. высокая потребность мышц в энергетических субстратах в условиях дефицита кислорода удовлетворяется за счет анаэробного окисления глюкозы.

Средняя концентрация креатинкиназы (КК NAC) в 1-й день исследования в обеих группах также превышала норму: у спортсменов, принимавших напиток – в 1,75, в контрольной группе – в 2,16 раза. Через 10 дней после приема напитка у спортсменов, принимавших напиток, уровень превышал норму в 1,32 раза, а в контрольной группе был в пределах нормы. В конце исследования у спортсменов, принимавших напиток, средний уровень превышал нормальное значение в 1,61, а в контрольной группе – в 1,41 раза. У спортсменов, принимавших напиток, средний уровень КК МВ в 1-й день незначительно превышал нормальное значение – в 1,16, в контрольной группе – в 1,52 раза (p<0,05), а в конце исследования – в 1,08 и 1,16 раза соответственно.

Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) у спортсменов, принимавших напиток, до начала его приема была несколько выше нормальных величин. Через 10 дней средний уровень ЩФ отмечался на верхней границе нормы, а через 20 – повысился на 10% по сравнению с исходным значением. В контрольной группе средние значения активности ЩФ на протяжении всего исследования значительно превышали норму и значения были выше, чем у спортсменов, принимавших напиток. Наблюдается статистическая достоверность после 2-го забора крови в обеих группах.

После 10-дневного приема спортсменами напитка «Валетек-СП Актив», была отмечена тенденция к снижению уровня триглицеридов в сыворотке их

крови на 23%, а после 20 дней уровень триглицеридов вернулся к исходному значению. В контрольной группе спортсменов наблюдалась такая же закономерность. Некоторое снижение уровня триглицеридов после 10-дневного приема витаминного напитка, вероятно, связано с режимом тренировок. В это время спортсмены участвовали в соревнованиях, что приводит к большим энергетическим затратам и усиливает катаболизм липидов.

После 20-дневного приема напитка произошло понижение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($p<0,05$), что является очень хорошим результатом. Как известно, повышение АСТ в крови является показателем неадекватной физической нагрузки и развития утомления. Снижение активности АСТ отмечено в обеих группах.

Результаты биохимического исследования свидетельствуют об отсутствии значимых различий между спортсменами, принимавшими напиток, и контрольной группой.

Среднее значение общего холестерина на протяжении всего исследования в обеих группах колебалось в пределах нормы. Между тем в группе спортсменов, принимавших напиток, замечена тенденция к снижению уровня холестерина после 20-дневного приема напитка «Валетек-СП-Актив».

При анализе показателей липидного обмена у спортсменов, принимавших напиток, после 20-дневного приема был выявлен низкий коэффициент атерогенности (Ка), обусловленный повышением уровня ХС ЛПВП по сравнению с исходными значениями. В контрольной группе же коэффициент атерогенности при каждом исследовании повышался, а уровень ХС ЛПВП понижался. Уровень ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП в обеих группах был в пределах нормы, однако в группе, принимавших витаминный напиток заметна тенденция к снижению.

Обсуждая полученные данные биохимического исследования, необходимо отметить одинаковую закономерность изменения активности ферментов в обеих группах. Вместе с тем выраженное снижение Ка, обусловленное увеличением уровня ХС ЛПВП, свидетельствует о благоприятном влиянии витаминного напитка на организм спортсменов.

Улучшение показателей липидного обмена при одновременном снижении активности трансаминаз и увеличении концентрации витаминов А, Е и С свидетельствует о том, что витаминный напиток "Валетек-СП Актив" обладает гепатопротекторным действием, повышает восстановительный потенциал организма путем увеличения низкомолекулярного звена антиоксидантной системы.

Тот факт, что после 20-дневного курса витаминопрофилактики у части спортсменов сохранился гиповитаминоз Е, возможно, связан с кратковременным курсом приема или с относительно низкой дозой витамина Е в данном препарате. Известно, что низкие дозы не во всех случаях могут ликвидировать гиповитаминоз в короткие сроки, особенно при исходной недостаточности того или иного витамина. Вероятно, для спортсменов, тренирующихся в условиях Севера, необходимы более высокие дозы витамина Е, обладающего мембраностабилизирующими и антиоксидантными свойствами.

Таким образом, включение в рацион борцов вольного стиля витаминного напитка, содержащего около 80% рекомендуемого суточного потребления витаминов, сопровождалось достоверным улучшением обеспеченности организма спортсменов витаминами А, Е, С и В1 и улучшением липидного обмена. Результаты проведённого исследования свидетельствуют об эффективности использования витаминного напитка "Валетек-СП Актив" в практике вольной борьбы в качестве дополнительного источника витаминов и минералов для организма борцов.

Выводы

1. 20-дневный прием напитка «Валетек-СП Актив» улучшает обеспеченность организма спортсменов витаминами. Так, после 20 дней приема напитка содержание витамина А (до приема 46,25±2,52, после приема 66,30±3,34 мкг/дл) и витамина B_1 (6,56±0,18 и 8,24±0,22 нг/мл соответственно) в сыворотке крови спортсменов повысилось на 20%, витамина С (до приема 1,01±0,09, после приема 1,76±0,06 мг/дл) – на 43%, витамина Е (0,52±0,06 и 1,08±0,11 мг/дл соответственно) – на 52%.

2. 20-дневный курс приема витаминно-минерального напитка "Валетек-СП Актив" оказывает благоприятное действие на показатели липидного обмена спортсменов-борцов вольного стиля: отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина (U=0,036* после 10-дневного курса), повышение ХС ЛПВП (U=0,046* после 10 дней приема; U=0,047* после 20 дней приема).

Литература

1. Агаджанян Н.А. Экологический портрет человека на Севере / Н.А. Агаджанян, Н.В. Ермакова. – М.: Издательская фирма «КРУК», 1998. – 208 с.

Agadjanyan N.A. Ecological portrait of a man in the North / N.A. Agadjanyan, N.V. Ermakova. – M.: Publishing firm "KRUK". – 1998. – 208 p.

2. Безродных А.А. Данные о насыщенности организма коренного и приезжего населения Якутии аскорбиновой кислотой / А.А. Безродных, Н.Н. Березина // Вопросы адаптации и профилактики в условиях Севера. – Якутск, 1987. – С. 48-51.

Bezrodnych A.A. Data about the saturation of the organism of the indigenous and non-indigenous population of Yakutia with ascorbic acid / A.A. Bezrodnych, N.N. Berezina // The issues of adaptation and prevention in the North. – Yakutsk, 1987. – P. 48-51.

3. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. – Екатеринбург: УрО РАН, 2005. – 190 с.

Boiko E.R. Physiological and biochemical basis of human activity in the North / E.R. Boiko. – Ekaterinburg: UrO RAN, 2005. – 190 p.

4. Коденцова В.М. Обоснование уровня обогащения пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская, В.Б. Спиричев, Л.Н. Шатнюк // Вопросы питания. – 2010. – Т. 79. № 1. – С. 23-33.

Kodentsova V.M. Justification of level of food fortification with vitamins and minerals / V.M. Kodentsova, O.A. Vrjesinskaya, V.B. Spirichev, L.N. Shatnuk // Voprosy pitanija. – 2010. – V. 79. № 1. – P. 23-33.

5. Миронова Г.Е. Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера (значение оксидантного статуса больного и антиоксидантной терапии) / Г.Е. Миронова, Е.П. Васильев, Б.Т. Величковский. – Красноярск, 2003. – 169 с.

Mironova G.E. Chronic obstructive bronchitis in the Far North (the oxidative status of the patient and antioxidant therapy) / G.E. Mironova, E.P. Vasilyev, B.T. Velichkovsky. – Krasnoyarsk, 2003. – 169 p.

6. Оттавей П.Б. Обогащение пищевых продуктов и биологически активные добавки. Технология, безопасность и нормативная база / П.Б. Оттавей. – СПб.: Профессия, 2010. – 312 с.

Ottavey P.B. Food fortification and biologically active supplements. Technology, safety and regulatory framework / P.B. Ottavey. – Spb.: Professija, – 2010. – 312 p.

7. Сафонова С.Л. Некоторые особенности питания коренного населения Якутии в современных условиях / С.Л. Сафонова // Актуальные вопросы гастроэнтерологии в условиях Севера. – Якутск, 1981.– С. 149-154.

Safonova S.L. Some features of the indigenous population nutrition of Yakutia in modern conditions / S.L. Safonova // Aktual'nye voprosy gastrojenterologii v uslovijah Severa. – Yakutsk, 1981. – P. 149-154.

8. Спиричев В.Б. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и технология / В.Б. Спиричев, Л.Н. Шатнюк, В.М. Позняковский. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство. 2004. – 548 с.

Spirichev V.B. Food fortification with vitamins and minerals. Science and Technology / V.B. Spirichev, L.N. Shatnuk, V.M. Poznyakovsky. – Novosibirsk: Siberian university publishing house. – 2004. – 548 p.

9. Труфакин В.А. Здоровье населения Сибири и Севера и особенности его формирования / В.А. Труфакин, В.Т. Манчук // Врач. – 1997.– №12.– С. 28-32.

Trufakin V.A. Health of the population of Siberia and the North and the features of its formation / V.A. Trufakin, V.T. Manchuk // Vrach. – 1997. – № 12. – P. 28-32.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

А.В. Шевченко, Л.К. Аматняк, А.А. Шевченко

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ, СОТРУДНИКОВ И ПОСЕТИТЕЛЕЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК 616.995-084(061)

В последние 7 лет в противотуберкулезных учреждениях Хабаровского края реализуется программа международного общества Красного Креста и полумесяца ВОЗ по борьбе с туберкулезом. Одним из условий данной программы является создание комплекса эпидемиологических, клинических и санитарно-гигиенических мер, направленных на предотвращение распространения инфекционного заболевания, комплексной программы инфекционного контроля. Программа инфекционного контроля включает в себя 3 уровня контроля: административный, инженерный и персональный. Авторами описываются пути реализации инфекционного контроля на всех уровнях и высказывается мнение о необходимости использования подобных подходов в учреждениях общей лечебной сети, особенно амбулаторно-поликлинических учреждениях.

Ключевые слова: инфекционный контроль, туберкулёз.

In the last 7 years in Khabarovsk Krai antituberculosis institutions a program of the International Society of the Red Cross and WHO Crescent against TB has being realized. One of the conditions of this program is to create a set of epidemiological, clinical and hygienic measures aimed at preventing the spread of infectious disease, comprehensive infection control programs. Infection Control Program includes three levels of control: administrative, engineering and personal. The authors describe ways to implement infection control at all levels and express the view that the use of such approaches in general health care institutions, especially outpatient clinics.

Keywords: infection control, tuberculosis.

С учётом современной эпидситуации по заболеваемости туберкулезом, характеризующейся мировым распространением возбудителя туберкулёза, широкой лекарственной устойчивостью, снижением эффективности лечения и повышением смертности от данной инфекции, проблема усиления профилактики изучаемого заболевания, в том числе в части санитарно-противоэпидемических мероприятий является весьма актуальной [1,3].

В Хабаровском крае на базе противотуберкулезных учреждений более 7 лет реализуется программа международного общества Красного Креста и полумесяца ВОЗ по борьбе с туберкулезом. Одно из условий внедрения данной программы – это создание на основе используемых в международной практике эпидемиологических, клинических и санитарно-гигиенических мер, направленных на предотвращение распространения инфекционного заболевания, комплексной программы инфекционного контроля. Экспертами ВОЗ проводилась проверка программы инфекционного контроля, что позволило продолжить реализацию международной программы на территории Хабаровского края.

К эпидемиологическим особенностям туберкулеза в современных условиях относятся следующие:

– высокая заболеваемость туберкулезом в целом;

– распространение резистентных штаммов возбудителя туберкулеза, в т.ч. появление возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью, широкой лекарственной устойчивостью и устойчивостью к дезинфицирующим средствам;

– распространение ВИЧ-инфекции, сопровождающееся увеличением количества лиц, в гораздо большей степени подверженных как инфицированию МБТ, так и реактивации латентной туберкулезной инфекции с быстрым и злокачественным развитием активного заболевания;

– нозокомиальные вспышки туберкулеза. Повышенная заболеваемость туберкулезом медицинского персонала.

В связи с особенностями трансмиссии туберкулезной инфекции существенным фактором является нозокомиальная передача ТБ от пациента другому пациенту, сотруднику медицинского учреждения, посетителю. Исследования последних лет, проведенные в различных странах, показали, что медицинские работники лечебно-профилактических учреждений, в том числе противотуберкулезного профиля, контактирующие с больными, выделяющими в окружающую среду МБТ, относятся к группе повышенного риска инфицирования и заболевания ТБ. При отсутствии эффективных предупредительных мер существенным фактором распространения туберкулеза, в том числе его лекарственно-устойчивых форм, является трансмиссия возбудителя не только в противотуберкулезных учреждениях, но и в медицинских учреждениях другого профиля, а также в местах лишения свободы, приютах и местах совместного проживания бездомных [2,5].

Профилактика туберкулеза включает множество составляющих компонентов, имеющих различную значимость и требующих решения на различных уровнях. К ним относятся: раннее выявление и правильное лечение больных ТБ, обследование контактных лиц и своевременное выявление среди них инфицированных МБТ, правильная тактика изоляции и размещения больных в стационаре в зависимости от степени их эпидемиологической опасности – бациллярность, наличие лекарственной устойчивости, ВИЧ-статуса и пр., выполнение всех требований санитарно-противоэпидемического режима, в том числе мероприятий по снижению обсемененности воздуха, соблюдение требований респираторной защиты и личной гигиены и пр.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в профилактике нозоко-

Дальневосточный гос. мед. университет (г. Хабаровск): **ШЕВЧЕНКО Александр Васильевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, **АМАТНЯК Людмила Константиновна** – к.м.н., доцент, **ШЕВЧЕНКО Александр Александрович** – к.м.н., доцент, aleshev2@yandex.ru.

миального ТБ [2], говоря о мерах контроля за распространением инфекции, разделяет их на три направления:

– административный контроль – комплекс административных мероприятий, направленных на предотвращение распространения инфекции из загрязненных помещений в чистые зоны, включающий в себя, в том числе, планирование помещений, организацию работы, обучение персонала методикам, обеспечивающим снижение риска распространения инфекции и пр.;

– инженерный контроль (инженерные меры обеспечения безопасности в помещениях и окружающей среде) – комплекс инженерных (проектных и технических) мер, направленных на снижение концентрации инфекционных аэрозолей в воздухе: принудительная вентиляция, использование эффективных устройств обеззараживания воздуха путем фильтрации, облучения и др.;

– персональный (индивидуальный) контроль – мероприятия, проводимые в отношении групп риска – восприимчивых контингентов (пациентов и медицинских работников) – и направленные на индивидуальную защиту их органов дыхания.

Меры административного контроля включают:

– регулярное проведение оценки риска распространения инфекции в различных подразделениях при различных процедурах и манипуляциях и для различных категорий сотрудников и посетителей;

– разработку, утверждение, исполнение и регулярную корректировку плана инфекционного контроля для учреждения в целом и/или отдельных его подразделений;

– применение протоколов своевременного выявления, изоляции, обследования и эффективного лечения потенциально заразных больных ТБ;

– разделение потоков больных (сортировка) при поступлении и раздельное их размещение в ЛПУ (впервые выявленные активные формы с бактериовыделением, МЛУ-туберкулез, сочетание ТБ с ВИЧ и парентеральными гепатитами, хронические формы ТБ без бактериовыделения и т.д.);

– разработку алгоритмов безопасного рабочего процесса; внедрение и контроль его выполнения персоналом, пациентами и посетителями учреждения (например, ограничение режима для больных-бактериовыделителей, соблюдение требований безопасности в лабораториях при работе с инфекционно опасным материалом в шкафах биологической безопасности и т.д.);

– проведение регулярного обучения всех сотрудников ЛПУ и санитарно-просветительскую работу с пациентами и населением;

– обследование сотрудников для выявления инфицированности и заболевания активным туберкулезом.

Мероприятия, проводимые в отношении источника инфекции, включают разработку Плана мероприятий по профилактике внутрибольничного инфицирования туберкулезом в противотуберкулезных учреждениях, содержащего, в том числе, планирование работы в помещениях, исключающее пересечение инфекционно опасных пациентов (материалов) со здоровыми или абациллированными людьми («чистыми» материалами), обследование в амбулаторных условиях лиц с подозрением на ТБ, изоляцию, сортировку и лечение больных ТБ, обучение и подготовку медицинских работников, санитарное просвещение больных и населения [2,5].

План мероприятий по инфекционному контролю должен детально описывать весь комплекс мероприятий, направленных на минимизацию риска инфицирования возбудителем туберкулеза медицинского и другого персонала, а также лиц, получающих медицинскую помощь в противотуберкулезных ЛПУ. План должен определять сроки и контрольные индикаторы эффективности и сроки исполнения его ключевых компонентов (количество новых случаев заболевания среди персонала, количество больных, самовольно покинувших территорию стационара, количество закупленных респираторов и хирургических масок, доля персонала, не использующего респираторы в зонах высокого риска и т.д.).

План утверждается приказом руководителя учреждения, в котором также назначаются лица, ответственные за выполнение плана ИК в целом и при необходимости отдельных его компонентов.

Направления инженерного контроля [2,5] включают: вентиляцию и кондиционирование; ультрафиолетовое облучение; автономные воздухоочистители различных типов (ультрафиолетовые, фильтрующие – HEPA, электростатические, электромагнитные и т.п.).

Приоритетное внимание при проведении контроля за состоянием окружающей среды уделяют помещениям и участкам с высоким риском распространения МБТ: боксы и палаты для бациллярных больных ТБ, особенно с МЛУ; отделения интенсивной терапии; помещения для индуцирования отделения мокроты; кабинеты бронхоскопические, стоматологические, рентгеновские; операционные; секционные залы; лаборатории противотуберкулезной службы. Конкретный выбор мер по контролю за состоянием окружающей среды в каждом учреждении зависит от планировки последнего, местных климатических условий.

Несмотря на осуществление мер административного и инженерного контроля, в ЛПУ часто возникают зоны повышенного риска инфицирования МБТ с высокой концентрацией в воздухе бациллярных аэрозолей. В этих случаях для профилактики инфицирования применяются меры индивидуальной респираторной защиты – третий уровень инфекционного контроля. Он реализуется за счет применения медицинскими работниками сертифицированных респираторов, а больными – хирургических масок. Индивидуальные средства респираторной защиты должны применяться медицинскими работниками в помещениях или условиях высокой концентрации инфекционных аэрозолей или аэрозолей МЛУ или ШЛУ инфекций, а бациллярными пациентами – при контакте со здоровыми людьми или другими, небациллярными пациентами.

Применение мер персональной защиты органов дыхания позволяет существенно снизить риск вдыхания инфицированного микобактериями туберкулеза воздуха. Эффективное использование этого компонента инфекционного контроля невозможно без необходимого административного обеспечения. Разработка и внедрение системы инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях показывают необходимость использования подобных подходов в учреждениях общей лечебной сети, особенно амбулаторно-поликлинических учреждениях.

Литература

1. Приказ Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

Order of the Russian Ministry of health no. 109 dated 21 March 2003 «On improvement of TB control activities in the Russian Federation».

2. Руководство по профилактике распространения туберкулеза в учреждениях системы здравоохранения при нехватке финансо-

вых ресурсов (WHO/TB/99/269). ВОЗ, 1999. – С.15-18.

Guidance on the prevention of the spread of tuberculosis in health institutions with a shortage of financial resources (WHO/TB/99/269). Who, 1999. – P 15-18.

3. Санитарные правила 3.1.1295-03 «Профилактика туберкулеза» от 25 июня 2003 г. – С. 11-14.

Sanitary rules 3.1.1295-03 «Tuberculosis control» dated June 25. – 2003. – P 11-14.

4. Санитарные нормы и правила 2.1.3.2630-10 «Санитарно-гигиенические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность». – М., 2010.

Sanitary rules and regulations 2.1.3.2630-10 Sanitary and hygiene requirements to the organizations, engaged in medical activities». – M., 2010.

5. Guidelines for the Prevention of Tuberculosis in the Health Care Facilities, with Special Consideration for High MDR-TB Settings WHO EUROPEAN REGION, 3.2.3. – P. 25.

УДК 613.39:378.172(571.56)

А.В. Тимофеева, М.В. Кривошапкина, Р.Н. Захарова, С.С. Сосина, А.Е. Михайлова

ОЦЕНКА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕПРЕЗЕНТАТИВНОЙ ВЫБОРКИ СТУДЕНТОВ

Представлены результаты изучения организации режима питания, пищевых привычек, качества питания у репрезентативной выборки студентов 1 курса всех факультетов и институтов СВФУ. Изучение имеющихся нарушений питания позволило исследовать исходное состояние здоровья студентов и выявить индивидуальные факторы риска заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: студенты, режим питания, пищевые привычки, пищевое поведение, качество питания, нарушения питания, факторы риска, структура заболеваемости, болезни органов пищеварения, здоровый образ жизни.

The paper presents the results of studying the organization of diet, eating habits, food quality in a representative sample of the 1st year students of all North Eastern Federal University named after M.K. Ammosov faculties and institutes. Studying of existing nutrition disorders allowed investigating the initial state of health of students and identifying individual risk factors of diseases of the gastrointestinal tract.

Keywords: students, diet, eating habits, eating behavior, nutrition, eating disorders, risk factors, morbidity structure, digestive diseases, healthy lifestyle.

Введение. Полноценность пищевого рациона во многом определяет состояние здоровья населения, оказывая влияние на рост и физическое развитие, трудоспособность, адаптационные возможности, заболеваемость и продолжительность жизни.

Проблемы в нарушении питания молодежи вызывают тревогу не только медицинских работников, но и правительства России. Так, Роспотребнадзор совместно с НИИ питания РАМН подготовил проект «Основы политики Российской Федерации в области здорового питания населения России на период до 2025 года». В этом документе особое внимание уделяется не только подготовке технических регламентов, направленных на обеспечение качества и безопасности пищевых продуктов, но и системе образовательных программ в области здорового образа жизни и питания [6].

В структуре заболеваемости студентов СВФУ одно из ведущих мест занимают заболевания органов пищеварения. В развитии болезней органов пищеварения современная нутрициология придает большое значение алиментарному фактору. Нарушения питания как количественного, так качественного характера существенным образом изменяют работу органов пищеварения и являются одним из факторов риска хронических заболеваний органов пищеварения.

Таким образом, наши исследования по выявлению имеющихся нарушений питания среди студентов 1 курса СВФУ станут основой для проведения оздоровительных мероприятий, пропаганды здорового питания и образа жизни.

Целью исследования явилось изучение режима питания, пищевых привычек студентов, а также распространенности болезней органов пищеварения.

Работа выполнялась в НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова. Клинико-функциональные исследования проводились в НИИ здоровья СВФУ на кафедре факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК МП СВФУ.

Материалы и методы исследования. У студентов перед включением их в исследование было получено информированное согласие, анкетирование проводилось анонимно. Для реализации программы методом случайных чисел в программе Excel была создана репрезентативная выборка студентов 1 курса всех институтов и факультетов СВФУ (3400 чел.) в количестве 800 чел. Из них в исследовании приняли участие 649 чел., что составило 81,1%. Из 649 участников исследования молодых людей было 292 (45%) в возрасте от 15 до 26 лет (18,8±1,5), девушек – 357 (55%) в возрасте от 16 до 30 лет (18,8±1,5). Соотношение девушек и молодых людей распределилось поровну, что соответствует генеральной совокупности студентов 1 курса всех факультетов и институтов СВФУ.

Анкета по пищеварительной системе содержала 26 вопросов по соблюдению режима питания, наличию жалоб и факторов риска развития заболеваний органов пищеварения.

Работа выполнена в рамках базовой части госзадания Минобрнауки РФ по теме: «Адаптационный потенциал и здоровье коренного населения Якутии в условиях модернизации социально-экономической системы».

Результаты и обсуждение. Из данных таблицы видно, что основной вклад в структуру заболеваемости болезней органов пищеварения вносят хронические гастриты, синдром раздраженного кишечника, дискинезия желчевыводящих путей и дисбактериоз кишечника. Также отмечается достаточно высокая распространенность таких хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, как холецистит и колит.

Результаты анкетирования показали грубые нарушения режима питания. Так, у 36,4% студентов отсутствовали

НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова: **ТИМОФЕЕВА Александра Васильевна** – к.м.н., с.н.с., tav_76@inbox.ru, **КРИВОШАПКИНА Марина Вадимовна** – зав. отделением, **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** – к.м.н., руковод. лаб., prn.inst@mail.ru, **МИХАЙЛОВА Анна Ефремовна** – к.м.н., с.н.с., nsvnsr.66@mail.ru; **СОСИНА Светлана Степановна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, sosinasveta@gmail.com.

Болезни органов пищеварения на 1000 студентов

Наименование нозологической формы	Показатель
Хронический гастрит	61,6
Функциональные расстройства желудка	1,5
Язвенная болезнь желудка	1,5
Эзофагит	1,5
Дискинезия желчевыводящих путей	16,9
Хронический холецистит	7,7
Дисбактериоз кишечника	16,9
Синдром раздраженного кишечника	20,0
Хронический колит	7,7
Хронический энтерит	1,5
Хронический панкреатит	1,5
Хронический вирусный гепатит	3,1
Всего	143,3

завтраки, у 64,4% – горячие обеды, 2,5% не обедали и 44,2% студентов отмечали наличие в режиме дня позднего ужина.

В рационе питания студентов преобладали углеводы, которые составили 69,4%, белки – 50,5, жиры – 29,9%.

Результаты изучения предпочитаемых блюд у студентов показаны на рис. 1. Как видно, студенты в основном предпочитали употребление жареных блюд: пирожки, жареный картофель, жареные мясо и рыбу. Пища, приготовленная на пару, воде (супы, каши), составляла всего 32,4%.

Соблюдение водного режима отражено на рис. 2. Студенты больше употребляли воду (70,5%) и газированные напитки (70,2%).

Изучение жалоб и объективный осмотр студентов выявили наличие диспептических расстройств и болевого синдрома в эпигастральной области, в правом подреберье и по ходу толстого кишечника. На наличие боли в эпигастральной области жаловались 27,9% респондентов, в правом и левом подреберье и пупочной области – по 19,1, правой подвздошной области – 11,8, левой подвздошной области – 0,3%. По характеру боли в основном были ноющие (42,7%), иногда колющие (30%) и тупые (27,3%).

Имелись следующие диспептические нарушения (%): нарушение глотания (3,8), рвота (13), срыгивание (13,6), слюнотечение (16,6), тошнота (26,9), изжога (38,1), отрыжка (42,6), вздутие живота (57), запоры (18,4), поносы (20,2).

Среди студентов, предъявлявших жалобы на наличие диспептических явлений в эпигастральной области, 12,4% респондентов отметили похудание, 37,2% – общую слабость.

Анализ факторов, провоцирующих боль, показал, что возникновение болевого синдрома было связано с употреблением (%): жирной (33,1), трудно перевариваемой (20,7), острой (14,5) и жареной пищи (13,1), кисломолочных продуктов (7,6), сладостей (6,2), сдобы (4,8).

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что в структуре общей заболеваемости заболевания органов пищеварения у студентов 1 курса СВФУ занимали 2 место и составили 143,3 на 1000 студентов.

Выявленная высокая распространенность у студентов 1 курса СВФУ заболеваний органов пищеварения согласуется с данными других авторов, проводивших аналогичные исследования среди студентов вузов [1, 2, 4, 6].

Следует отметить, что для подростков и молодежи в силу разных причин характерны нерегулярный прием пищи, большие перерывы между едой, сухоядение, однообразное питание и др. Так, анализ наших данных показал, что основные нарушения были связаны с нерегулярностью приема пищи, нарушением кратности приемов и разнообразности пищи. В основной массе студенты предпочтение отдавали «перекусам» бутербродами, сладким блюдам (пирожные, конфеты, шоколад и т.д.), что является причиной функциональных нарушений, а затем и развития болезней органов пищеварения. Среди студентов имелись грубые нарушения в соблюдении режима питания (отсутствие завтрака, горячего обеда и, наоборот, наличие позднего ужина) [8].

В г. Томске среди студентов вузов О.С. Сушко провел анализ общественного питания, в котором подтверждает, что питание молодежи характеризуется как нерациональное, т.е. несбалансированное и с нарушением режима питания.

Известно, что негативное влияние на здоровье студентов оказывают изменения качества продуктов питания. Так, современный молодой человек потребляет много рафинированных и легкоусвояемых белков и углеводов, консервированных продуктов, что ведет к нарушению сбалансированности питания по основным пищевым ингредиентам. Большинство студентов отметили, что они не желают готовить, предпочитая фастфуды, чипсы, соки в тетрапакетах, газировки. В пищевом рационе у студентов наблюдается недостаток свежих фруктов и овощей, богатых витаминами, структурными макроэлементами (кальций, фосфор, магний), эссенциальными микроэлементами (цинк, медь, селен) и пищевыми волокнами, что согласуется с данными ряда других современных научных исследований [2, 3, 5, 10, 11], проведенных в других регионах Российской Федерации.

Изучение анамнеза и данные клинического обследования свидетельствуют, что нарушения режима и качества питания у студентов 1 курса ведут к нарушению функционального состояния органов пищеварения, а затем и к возникновению хронических заболеваний, что подтверждают аналогичные исследования, посвященные взаимосвязи режима питания и гастроэнтеральной симтоматики [7, 9, 12, 13, 14].

Заключение. Предварительное изучение режима питания, пищевых

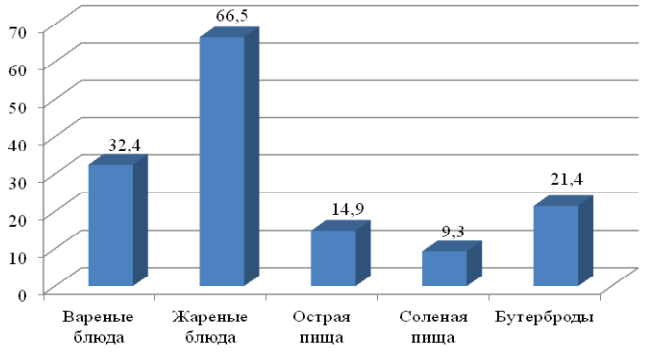


Рис.1. Качество питания

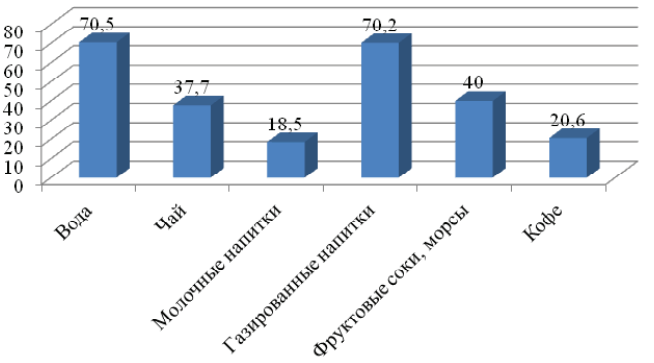


Рис.2. Соблюдение водного режима

привычек студентов 1 курса СВФУ показало наличие грубых нарушений в режиме и рационе питания. Для молодежи характерны нерегулярный прием пищи, большие перерывы между приемами пищи, сухоядение, однообразное питание, употребление в основном углеводистых продуктов, газированных напитков, распространена неправильная кулинарная обработка пищи.

Как результат несбалансированного питания прослеживается наибольшая частота алиментарно-зависимой заболеваемости болезнями пищеварительной, эндокринной, половой и других систем, что требует более глубокого изучения фактического питания и внедрения оздоровительных мероприятий.

Литература

1. Батурин А.К. Разработка систем оценки и характеристика структуры питания и пищевого статуса населения России: автореф. …д-ра мед. наук / А.К. Батурин. – М., 1998. – 45 с.

Baturin A.K. The development of the assessment systems and characteristic of food pattern and food status of the Russian population: MD thesis. - M., 1998. - 45 p.

2. Воробьев Г.Е. Анализ пищевого статуса студентов медицинского вуза / Г.Е. Воробьев, А.С. Поляшова, А.В. Леонов // Гигиена детей и подростков: матер. Всеросс. научно-практич. конф. – М., 2009. – С. 82-83.

Vorobiev G.E. Analysis of the nutritional status of medical students / G.E. Vorobiev, Polyashova A.S., Leonov A.V. // Hygiene of children and adolescents: materials of All-Russian theoretical and practical Conference. - M., 2009. - P. 82-83.

3. Ладнова Г.Г. Фактическое питание и витаминный статус школьников Орловской области / Г.Г. Ладнова, А.В. Истомин, А.В. Николаев // Гигиена и санитария. – 2001. – №3. – С. 54-57.

Ladnova G.G. Actual food and vitamin status of schoolchildren of Orel region / G.G. Ladnova, A.V. Istomin, A.V. Nikolayev // Hygiene and Sanitation. - 2001. - №3. - P. 54-57.

4. Лакшин А.М. Питание как фактор формирования здоровья и работоспособности студентов / А.М. Лакшин, Н.Г. Кожевникова // Вопросы питания. – 2008. – №1. – С. 43-45.

Lakshin A.M. Food as a factor of health and performance of students / A.M. Lakshin, N.G. Kozhanova // Problems of nutrition. - 2008. - №1. - P. 43-45.

5. Нотова С.В. Оценка питания студентов Оренбурга / С.В. Нотова, М.Г. Скальная, О.В. Баранова // Вопросы питания. – 2005. – №3. – С. 14-17.

Notova S.V. The assessment of nutrition of Orenburg students / S.V. Notova, M.G. Skalnaya, O.V. Baranova // Problems of nutrition. - 2005. - №3. - P. 14-17.

6. Перькова Л.Г. Состояние фактического питания студентов младших курсов Дальневосточного федерального университета / Л.Г. Перькова; ДВГУ Институт химии и прикладной экологии. chem@deans.dvgu.ru.

Perkova L.G. The condition of the actual food of junior students of the Far-Eastern federal university / L.G. Perkova; FESU Institute of Chemistry and Applied Ecology. chem@deans.dvgu.ru.

7. Решетников О.В. Роль режима и характера питания в развитии диспепсии: популяционное исследование / О.В. Решетников, С.А. Курилович // Вопросы питания. – 2007. – №4. – С. 35-37.

Reshetnikov O.V. The role of regime and nutrition disposition in the development of dyspepsia: a population-based study / O.V. Reshetnikov, S.A. Kurilovich // Problems of nutrition. - 2007. - №4. - P. 35-37.

8. Сушко О.С. Анализ общественного питания студентов в г. Томске / О.С. Сушко // Вопросы питания. – 2008. – №5. – С. 52-54.

Sushko O.S. The catering analysis of Tomsk students / O.S. Sushko // Problems of nutrition. - 2008. - №5. - P. 52-54.

9. Филимонов Р.М. Подростковая гастроэнтерология / Р.М. Филимонов // Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1990. – 189 с.

Filimonov R.M. Teenager gastroenterology / R.M. Filimonov // The guide for Physicians. - M.: Medcine, 1990. - 189 p.

10. Характеристика фактического питания и здоровья детей в регионах Российской Федерации / Е.Н. Беляев [и др.] // Вопросы питания. – 2000. – № 6. – С. 3-7.

The characteristic of actual nutrition and health of children in the Russian region / E.N. Beljaev [et al.] // Problems of nutrition. - 2000. - № 6. - P. 3-7.

11. Энергетические затраты и фактическое питание рабочих завода синтетических кож / Г.И. Бондарев, Я.Д. Лещик, А.Н. Мартинчик [и др.] // Вопросы питания. – 1985. – №4. – С. 12-15.

The energy consumption and the actual nutrition of workers of the synthetic leathers factory / G.I. Bondarev, Ya.D. Leshchik, A.N. Martinchik [et al.] // Problems of nutrition. - 1985. - №4. - P. 12-15.

12. Dinqer M.K. Physical activity and dietary in take amonq colleqe students / M.K. Dinqer // Am. J. Health St. – 1999. – Vol. 15. – P. 139-147.

13. Dispepsia in rural residents of Estonia / E. Lond, P. Varmann [et al.] // Scand. J. Gastroenteroloqy. – 1995. – Vol. 30. – P. 826-828.

14. Dyspepsia amonq the hiqhlanders of Niqeria: an epidemioloqical survery / C.H. Ihezue, F.S. Oluwole [et al.] // Afr. J.Med.Sci. – 1996. – Vol. 25 – P.23-29.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

УДК 617.7-007.681(571.56)(045)

Е.К. Захарова, В.В. Нероев, Т.Р. Поскачина, А.Н. Назаров, О.А. Киселева, А.М. Бессмертный, О.В. Робустова

РАЗВИТИЕ МОБИЛЬНОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ЯКУТИИ

В России в конце XIX в. для борьбы с трахомой были созданы первые летучие глазные отряды, они явились прототипом современных мобильных бригад для решения уже других проблем. В XX–XXI вв. в целях приближения высококвалифицированной офтальмологической помощи к месту жительства пациентов, обеспечения её доступности всем нуждающимся созданы передвижные операционные модули на базе различных видов транспорта. Подобный модуль в Республике Саха (Якутия) создан в 2002 г., что позволило приблизить квалифицированную офтальмологическую помощь к населению отдалённых районов республики, уменьшить экономические затраты и психоэмоциональную нагрузку на больного, а также ликвидировать очередь на плановое оперативное лечение для пациентов с катарактой в РС (Я).

Ключевые слова: трахома, глазные отряды, выездная офтальмохирургическая бригада.

The article presents the data about first mobile eye groups founded in Russia at the end of XIX for fight against trachoma that was a prototype of modern mobile crews for solving other problems. In order to approach the highly skilled ophthalmologic help to a residence of patients as well as to ensure its availability to any patient mobile operational modules on the basis of different types of transport were established. The similar module in the Republic of Sakha (Yakutia) was created in 2002 that allowed approaching the qualified ophthalmologic help to the population of remote areas of the republic, to reduce economic expenses and patient's psycho-emotional stress, and also to liquidate the list for planned treatment for cataract patients in RS (Y).

Keywords: trachoma, eye groups, mobile ophthalmosurgical team.

ГБУ РС (Я) «ЯРОБ»: **ЗАХАРОВА Екатерина Кимовна** – зав. стационаром, гл. внештат. офтальмолог МЗ РС (Я), katya1961@mail.ru, **НАЗАРОВ Анатолий Николаевич** – гл. врач; **ПОСКАЧИНА Тамара Романовна** – к.м.н., доцент, зав. курсом офтальмологии МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, doka14@list.ru. ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ: **НЕРОЕВ Владимир Владимирович** – д.м.н., проф., директор, **КИСЕЛЕВА Ольга Александровна** – д.м.н., руковод. отделения глаукомы, glaucoma@igb.ru, **БЕССМЕРТНЫЙ Александр Маркович** – д.м.н., с.н.с., glaucoma@igb.ru, **РОБУСТОВА Ольга Вячеславовна** – к.м.н., врач офтальмолог, olga_robustova@mail.ru.

Глазные заболевания были широко распространены среди населения России ещё до первой мировой войны. В 1910 г. в стране насчитывалось 300 тыс. слепых, в 21,4% случаев причиной слепоты была трахома, в 19,2 − глаукома, в 13,5 – болезни роговицы, в 12,1 − оспа, в 4,9 − бленнорея глаз новорожденных, в 4,8 − атрофия зрительного нерва, по 3,9% составляли заболевания центральной нервной системы и сосудистой оболочки глаза, по 3,7 − сифилис и повреждения глаз и в 1,8% случаев слепота была врожденной [1].

Организацией офтальмологической помощи в стране занималось Мариинское попечительство о слепых, основанное в 1881 г. статс-секретарем К.К. Гротом, названное в честь императрицы Марии Александровны. Действовало оно на благотворительной основе. Попечительство учредило лечебницы, организовало постоянные «окулистические» пункты, снабжало их наборами инструментов и стекол, лекарствами [8]. По инициативе проф. Л.Г. Беллярминова, являвшегося в течение 20 лет председателем особого отдела Попечительства, в 1893 г. утвержден проект организации глазных отрядов (ГО) для борьбы с распространением слепоты среди населения и осуществления хирургической помощи больным с заболеваниями глаз [12]. В том же году начали работу первые семь летучих ГО, в 1894 г. уже 21, в 1895 − 24, в 1896 − 31, в 1897 − 33. За четыре года (1893–1896 гг.) от имени Попечительства оказана помощь 150016 больным и проведено 38867 глазных операций [8]. В дальнейшем количество отрядов стало постепенно увеличиваться и достигло своего максимума в 1900 г. (38 ГО). Затем это число уменьшилось и колебалось между 30 и 32, за исключением 1904–1905 гг., когда оно понизилось до 17–19. В отчетах Попечительства о слепых указывалось, что за 20-летний срок было командировано 535 отрядов, работавших в Европейской России, Сибири и на Кавказе. Было принято 1008564 первичных больных, в среднем – 1885 на отряд. ГО было выполнено 177384 более крупных и 142316 мелких операций и оперативных пособий. В функции ГО также входила подготовка персонала для дальнейшей постоянной работы на месте [5].

В советское время в снаряжении и отправке летучих ГО принимали участие Наркомздрав РСФСР, Российское Общество Красного Креста и наркомздравы отдельных республик. ГО направлялись в автономные республики и местности, преимущественно пораженные трахомой, или в такие, где глазная помощь была поставлена особенно неудовлетворительно.

В Якутию первый глазной отряд, посланный Попечительством о слепых по ходатайству губернатора Якутской области Крафта и епископа Якутского Макария, прибыл в 1908 г. Отряд развернул свою деятельность в городах Олёкминск, Якутск и с. Намцы, было принято 2446 чел. [2].

Лишь в 1910 г. в г. Якутске был открыт специальный глазной пункт при Якутской гражданской больнице, действующий как постоянное отделение. С этого времени заведующая пунктом Гринёва-Плеская делает периодические выезды в другие округа. В период гражданской войны все эти начинания расстраиваются, и только в 1924 г. в Якутии снова появляется глазной отряд. Главная деятельность этого отряда, организованного Сибирским отделением Красного креста, сосредотачивается в Якутском округе, в улусах где наряду с амбулаторной и стационарной деятельностью отрядом во главе с доктором Титовым Степаном Александровичем проводятся массовые осмотры населения.

В 1925 г. высокая смертность якутского населения и колоссальное распространение трахомы побудило Комиссию Академии наук СССР организовать врачебно-санитарный отряд по изучению здоровья населения Якутской Автономной Социалистической республики (ЯАССР). В состав отряда был включён врач окулист Дорофеев В.Н., работа отряда была расчитана на 1,5 года. Ввиду обширности территории республики изучение края сосредоточилось в первую очередь на центральных районах республики: Вилюйском и Олёкминском. В результате проведённого исследования среди 2667 больных с патологией глаз выявлена высокая заболеваемость трахомой у коренного населения, особенно среди женщин. Процент поражённых трахомой женщин якуток в Вилюйском округе достигал 49,22% , в Олёкминском – 27,75. Трахома являлась основной причиной слепоты на один глаз, в Вилюйском округе составляя 72%, в Олёкминском – 33,3. В результате исследования были разработаны мероприятия борьбы с трахомой [2]. В 1925 г. в Якутске организован трахоматозный диспансер со стационаром на 15 коек, что послужило началом организации сети глазных учреждений в Якутии, качественным образом изменив профиль работы. Наряду с оказанием лечебной помощи активно проводилась диагностическая и профилактическая работа, осуществляемая с помощью ГО в районах республики. ГО выезжали ежегодно с 1925 г. по 1942 г., приближая глазную помощь к населению отдалённых районов республики. При диспансере работал постоянно действующий ГО, располагающий штатом и бюджетом. В результате плодотворной работы трахома, одна из социальных болезней прошлого, в 1962 г. была ликвидирована как массовое заболевание [13].

После ликвидации трахомы время выдвинуло новые, не менее сложные проблемы: глаукому, имеющую важное значение в патологии органа зрения и ставшую в последние годы основной причиной слепоты; катаракту – заболевание людей пожилого возраста; охрану зрения детей; оказание помощи больным с травмой глаз; обеспечение нуждающихся всеми видами коррекции; внедрение современных технологий в диагностике и в лечении глазных болезней; подготовку высококвалифицированных специалистов; широкую массовую профилактическую работу среди населения на уровне новых и современных требований.

До 1957 г. в республике не вели учёта больных глаукомой. По данным амбулаторного приёма трахоматозного диспансера, в 1955 г. было зарегистрировано 314 пациентов с глаукомой, в 1961 г. числилось уже 910 больных. Особенно активизировалась работа по выявлению глаукомы после выхода в 1964 г. приказа Министерства здравоохранения РСФСР № 275 «О мерах по раннему выявлению больных с глаукомой». С целью раннего выявления глаукомы профилактические осмотры населения старше 40 лет стали массовыми [13].

В целях приближения высококвалифицированной офтальмологической помощи к месту жительства пациентов, обеспечения ее доступности каждому нуждающемуся в 1986 г. С.Н. Федоровым была реализована идея создания межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» (МНТК «МГ»). Материальной базой новой формы офтальмологической помощи стали оснащенные современной техникой офтальмологические клиники – головной НИИ МНТК «МГ» и его филиалы в 11 городах России: Чебоксары, Хабаровск, Новосибирск, Иркутск, Краснодар, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Оренбург, Волгоград, Тамбов, Калуга [3].

Идея о быстрейшем внедрении и распространении по регионам новейших технологий, доступной офтальмологической помощи, послужила стимулом к созданию передвижных операционных модулей. Проведение офтальмологических операций в таких модулях было начато в 70-е гг. XX в. американскими хирургами в клинике «Орбис» на базе самолета. В нашей стране подобного рода операционная была создана в 1978 г. в МНТК «МГ». По проекту научно-исследовательской лаборатории экспериментальной и клинической хирургии глаза финской фирмой «Kiitokori» был построен первый передвижной автобус-операционная [11]. В последующем появилось три поколения таких модулей. Самый последний выполнен фирмой “Carrus” на базе автобусов “Volvo”, где расположены современная операционная и диагностический отсек. Такие модули позволяют выполнять около 70% всех видов операций, разработанных в МНТК.

В настоящее время каждый филиал МНТК имеет в своих регионах лечебно-диагностические отделения, консультативные кабинеты, реабилитационно-диагностические пункты, мобильные диагностические лаборатории и операционные на базе различных видов транспорта. Основные задачи региональных отделений – приблизить качественную офтальмологическую помощь к месту проживания пациентов, обеспечить раннее выявление болезни, осуществлять амбулаторное лечение и реабилитацию [7].

Несмотря на огромный потенциал, которым располагает система МНТК «МГ», даже с мобильными структурами потребность в высокотехнологической медицинской помощи (ВМП) в регионах России оставалась достаточно высокой. С целью доступности ВМП, опыт мобильных структур в своей работе стали применять клиники республиканского уровня. Например: мобильная офтальмологическая бригада Кемеровской областной клинической офтальмологической больницы ежегодно выполняет до 100 выездов врачебно-сестринских бригад в отдаленные сельские районы [4-10]; передвижным медицинским микрохирургическим отрядом Областного офтальмологического диспансера Тюменской области осуществлено 145 выездов [6].

Территория РФ обширна, и, несмотря на усилия специалистов в области организации здравоохранения, остается актуальной проблема доступа жителей отдаленных населенных пунктов к качественному медицинскому обслуживанию с применением современного лечебного и диагностического оборудования, а также с использованием новейших методик и подходов к профилактике и лечению различных заболеваний глаза.

Республика Саха (Якутия) – субъект России, по своим природным и территориальным условиям не имеющий аналогов на планете. Учитывая особенности региона, огромную территорию (3,1 млн. км^2), находящуюся в зоне вечной мерзлоты, с труднодоступными путями сообщения и малой плотности населения (0,3 на 1 км^2), для оказания организационно-методической, консультативной и лечебно-профилактической помощи населению отдалённых районов республики в 2002 г. на базе Якутской республиканской офтальмологической больницы (ЯРОБ) созданы выездные бригады в составе 2 хирургов и 1 операционной медсестры. В период с 2002 по 2008 г. выезды осуществлялись в районы, где на базе центральных районных больниц существовали оснащённые офтальмологические кабинеты и врач офтальмолог, проводящий подбор и подготовку больных к операции, а также наблюдение пациентов после оперативного лечения. Хирургия катаракты выполнялась методом экстракапсулярной экстракции с имплантацией жёсткой интраокулярной линзы (ИОЛ), с последующим наложением шва. Больным с глаукомой выполнялась операция проникающего типа – глубокая склерэктомия с задней трепанацией склеры. За указанный период выполнено 1111 операций, из них по поводу катаракты 74%, глаукомы – 8,5, прочие – 17,5%. Учитывая высокую затратность работы выездных бригад, выездная работа проводилась в рамках добровольного медицинского страхования (ДМС). Переломным в работе мобильных бригад в РС (Я) можно считать 2008 г., когда в хирургии катаракты была внедрена методика ультразвуковой факоэмульсификации (ФЭ) с имплантацией гибких моделей ИОЛ. В хирургии глаукомы, учитывая необходимость длительного пребывания мобильной бригады для послеоперационного ведения больных, операцией выбора стала непроникающая глубокая склерэктомия. Т.к. данный вид операции выполняется только при открытоугольной форме ПГ и малоэффективен при закрытоугольной, количество операций, выполняемых по поводу глаукомы, сократилось. С внедрением высокотехнологичных методов в работе мобильной бригады общее количество операций, выполняемых на выезде, в 2010 г. в сравнении с данными 2008 г. увеличилось на 131%, по поводу катаракты – на 195, а хирургия глаукомы снизилась на 17% [10].

Организационные формы предоставления мобильных офтальмологических услуг сложны, но вполне осуществимы. Помимо преимуществ в качественном и квалифицированном оказании офтальмологической помощи большое значение имеют социально-экономические аспекты, что позволяет пациентам экономить немалые средства на дорожные расходы и способствует повышению уровня доступности высококачественной медицинской помощи социально незащищенным слоям населения [11].

Несмотря на рост хирургической активности, удовлетворение потребности в оперативном лечении катаракты оставалось недостаточным, т.к. работа мобильной бригады оказывалась в рамках ДМС, вследствие чего существовала очередь на плановое хирургическое лечение. В целях повышения доступности высокотехнологичной офтальмологической помощи населению республики 10 февраля 2011 г. приказом Министерства здравоохранения РС (Я) № 01-8/4-117 «Об организации выездной офтальмохирургической бригады, оказывающей медицинскую помощь в рамках Территориальной Программы обязательного медицинского страхования (ТП ОМС) РС (Я)» утверждено положение о выездной офтальмохирургической бригаде (ВОХБ). В состав бригады вошли: врач офтальмолог-хирург – 2, врач офтальмолог-диагност – 1, врач анестезиолог – 1, медсестра операционная – 2, медсестра анестезист – 1, медицинский техник – 1, водитель – 2. Финансирование медицинских услуг, оказанных ВОХБ, производилось страховыми медицинскими организациями по тарифам и способам оплаты, утверждёнными Генеральным соглашением на оплату медицинских услуг, оказываемых в объёме ТП ОМС РС (Я). Оплата медицинских услуг за «законченный случай» лечения производилась по стандартам медицинской помощи, утверждённым МЗ РС (Я). В работе ВОХБ утверждены стандарты по следующим нозологиям: катаракта, глаукома, аномалии развития и положения век, птеригиум. За 2011 и 2012 гг. мобильной бригадой выполнено 1078 операций. Внедрение стандартов и «законченного случая» лечения в работе ВОХБ на бесплатной основе позволило увеличить общее количество

операций на 31%; в хирургии катаракты на 44,2%, глаукомы на 24,2%. Всего за 11 лет работы ВОХБ ЯРОБ выполнила 3011 операций, из них 84,3% по поводу катаракты. Количество операций, выполняемых в год, увеличилось в 3 раза. С 2011 г. для оказания консультативной помощи населению отдалённых районов республики выезды осуществляют врачи поликлиники ЯРОБ, всего за два года, 2011–2012-й, осмотрен 1781 больной [9].

Приближение квалифицированной офтальмологической помощи к населению отдаленных районов республики способствовало уменьшению экономических затрат и психоэмоциональных нагрузок на больного, а также ликвидации очереди на плановое оперативное лечение для пациентов с катарактой в РС (Я). Учитывая высокую стоимость работы мобильных структур, в отдалённых районах Арктического региона необходимо организовать постоянно действующую выездную специализированную службу на базе ЯРОБ, оказывающую медицинскую помощь в рамках Территориальной Программы обязательного медицинского страхования (ТП ОМС) РС (Я).

Литература

1. Головин С.С. О слепоте в России / С.С. Головин. – Одесса, 1910. – 124 с.

Golovin S.S. About blindness in Russia / S.S. Golovin. – Odessa, 1910. – 124 p.

2. Дорофеев В.Н. Болезни глаз среди населения Вилюйского и Олёкминского округов /В.Н. Дорофеев// Материалы комиссии по изучению ЯАССР / АН СССР. – Л., 1930. – Вып.13.– С. 6–10, 22–23, 230–233.

Dorofeyev V.N. Eye diseases among the population Vilyuyskiy and Olyokma districts / V.N. Dorofeyev // Materials of the commission on studying of the Yakut Autonomous Soviet Socialist Republic. Academy of Sciences of the USSR. Leningrad. – 1930 . – Issue 13. – P.6 – 10, 22 – 23, 230 – 233.

3. Егорова Э.В. Филиалы МНТК «Микрохирургия глаза» − новая форма организации офтальмологической помощи /Э.В.Егорова, З.И. Кромская, В.В Ильин// Офтальмохирургия. – 1998. − № 2. – С. 60-64.

Egorova E.V. Branches ISTC "Eye Microsurgery" as a new form of the organization of ophthalmologic aid / E.V. Egorova, Z.I. Kromskaya, V.V. Ilyin // Ophthalmologic surgery. – 1998 . − No. 2. – P. 60-64.

4. Емельянова Р. Ноу-хау кузбасских офтальмологов/ Р.Емельянова// Кто есть кто в медицине. – 2008. − № 2 (31). – С. 56-57.

Yemelyanova R. Know-how of Kuzbass ophthalmologists / R.Yemelyanova//Who is who in medicine. – 2008 . − No. 2 (31). – P. 56-57.

5. Информационный портал www.bigmeden.ru.Information portal of www.bigmeden.ru.

6. Информационный портал www.oofd-tmn.ru.Information portal of www.oofd-tmn.ru.

7. Кромская З.И. Новые формы организации высококвалифицированной офтальмологической помощи в филиалах ГУ МНТК «Микрохирургия глаза»/ З.И. Кромская, Э.В.Егорова, В.В. Ильин// VII съезд офтальмологов России: Тез. докл. – М., 2000. – Ч. 2.− С. 248.

Kromskaya Z.I. New forms of organization of highly skilled ophthalmologic aid in ISTC «Eye Microsurgery» / Z.I. Kromskaya. Branches of state institution. Z.I. Kromskaya, E.V. Egorova, V.V. Ilyin // VII congress of ophthalmologists of Russia: Abstracts. – M., 2000. – P. 2.− P. 248.

8. Купреев Д.В. Возникновение попечительств о слепых и глухонемых в дореволюционной России /Д.В. Купреев // Теория и практика общественного развития. – 2006. − № 1. – С. 64-65.

Kupreev D.V. Emergence of popechitelstvo about blind and deaf-and-dumb in prerevolutionary Russia / D.V. Kupreev // Theory and practice of social development. – 2006 . − No. 1. – P. 64-65.

9. Новые формы организации офтальмологической помощи в РС (Я): создание выездной офтальмологической хирургической бригады и передвижного операционно-диагностического комплекса /Е.К. Захарова [и др.]// Якутский медицинский журнал. – 2012. – № 1 (37). – С. 55-57.

New forms of organization of ophthalmologic aid in RS (Y): establishment of mobile ophthalmologic surgical team and mobile operational and diagnostic complex / E.K. Zakharova [et. al.] // Yakut medical magazine. – 2012 . – No. 1 (37). – P. 55-57.

10. Одиннадцатилетний опыт работы выездной офтальмохирургической бригады Якутской республиканской офтальмологической больницы /Е.К. Захарова [и др.]// Практическая медицина. – 2013. – № 1-3(70). – С.60-62.

Eleven years' experience of mobile ophthalmosurgical team of the Yakut republican ophthalmologic hospital / E.K. Zakharova [et. al.] // Applied medicine. – 2013. – No. 1-3(70). – P. 60-62.

11. Особенности клинической работы в передвижной операционной / С.Н. Федоров [и др.] // Офтальмохирургия. – 1994. − № 3. – С. 34-38.

Features of clinical work in mobile operational / S.N. Fedorov [et. al.] // Oph-thalmosurgery. – 1994. − No.3. – P.34-38.

12. Поляк Б.Л. К 100-летию со дня рождения Л.Г. Беллярминова /Б.Л.Поляк // Вестник офтальмолога. – 1959. − № 2. – С. 50 -51.

Polyak B.L. To the 100 anniversary of birthday of L.G. Bellyarminov / B.L. Polyak // Messenger of the ophthalmologist. – 1959 . − No.2. – P. 50–51.

13. Удалова Н.Т. Офтальмология Якутии – 80 лет: этапы и перспективы ликвидации устранимой слепоты / Н.Т. Удалова // Сборник материалов НПК «Офтальмология Якутии-80: этапы и перспективы устранимой слепоты». – Якутск, 2005. – С. 15-33.

Udalova N.T. Ophthalmology in Yakutia is 80 years: stages and prospects of elimination of recoverable blindness / N.T. Udalova // Collection of materials SC «Ophthalmology of Yakutia is 80: stages and prospects of recoverable blindness». – Yakutsk, 2005. – P. 15-33.

М.В. Лядова

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

УДК 616.839-089

Проведен анализ историй болезни больных с сочетанной черепно-мозговой травмой (СЧМТ), поступивших в ГКБ №1 (г. Москва) за последние 5 лет. Произведена оценка качества догоспитальной и госпитальной помощи, проведен анализ основных ошибок на уровне приемного отделения, в результате которого внедрена система комплексного осмотра пациентов, получивших по механизму высокоэнергетическую травму. Тактика лечения переломов длинных костей осуществлялась в зависимости от тяжести ЧМТ. Предварительные результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что наличие у пострадавшего тяжелой ЧМТ при современном подходе и достаточной технической оснащенности не является противопоказанием к выбору активной тактики лечения переломов длинных трубчатых костей.

Ключевые слова: экстренная квалифицированная помощь, сочетанная черепно-мозговая травма, качество медицинской помощи.

The article deals with the analysis of disease histories of patients with combined craniocerebral trauma which were treated in the State Hospital No 1 (Moscow) for last five years. The quality of

ЛЯДОВА Мария Васильевна – к.м.н., врач травматолог ортопед ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, ассистент кафедры РНИМУ им. Н.И. Пирогова, mariadoc1@mail.ru.

pre-hospital and clinical aid was assessed, the mistakes of Reception Department were analyzed, on the results of analysis the system of complex inspection of patients with high-energy trauma was embed.

The tactics of treatment of long bone fractures was performed depending on the severity of head injury. Preliminary results of this study let us to conclude that using of this modern approach and sufficient technical equipment allow considering the head injury as not a contraindication to the active choice of tactics of treatment of fractures of long tubular bones.

Keywords: emergency medical aid, combined craniocerebral trauma, quality of medical help.

Одной из наиболее актуальных проблем современной травматологии была и остается проблема сочетанной травмы.

Отмечено, что в возрастной группе 20-60 лет смертность от травм вдвое превышает смертность в результате сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний вместе взятых [6]. Наиболее часто встречающейся разновидностью сочетанной травмы является сочетанная черепно-мозговая травма (СЧМТ), которая возникает вследствие поражения механической силой не только черепа и мозга, но и других, внечерепных, органов. Она составляет 80-85% всех сочетанных травм и от 18,3 до 68,5% летальных исходов [3].

В концепции развития системы здравоохранения РФ до 2020 г. одним из приоритетных направлений является поддержание и укрепление общественного здоровья и повышение качества медицинской помощи [1]. Лечение больных с СЧМТ сопряжено не только с определенными клиническими трудностями, но и со значительными материальными затратами [5]. Именно поэтому основная задача, стоящая перед врачами при лечении данного контингента больных, – это оценка степени повреждения, что позволит прогнозировать характер патологических изменений, четко спланировать и разработать оптимальную стратегию оказания квалифицированной медицинской помощи таким больным. В настоящее время стандартизация лечения больных с СЧМТ недостаточно разработана. Как отмечалось многими исследователями, для создания каких-либо стандартов в лечении необходима единая терминологическая и классификационная корректность. Городская клиническая больница №1 г. Москвы, согласно предложенной в 2008 г. В.В. Щедреноком и Е.К. Гуманенко систематизации стационаров, по кадровому составу и системе работы с пациентами считается травматологическим центром первого уровня, т.е. представляет собой многопрофильный стационар с мощной диагностической и клинической базой. В состав дежурных бригад входят специалисты разного профиля и имеются условия для оказания специализированной медицинской помощи при любых повреждениях [7].

Нами проведен анализ историй болезни 400 больных с СЧМТ, поступивших в ГКБ №1 за последние 5 лет. Большая часть пациентов была доставлена в стационар в первые сутки после травмы.

Основной причиной СЧМТ являются дорожно-транспортные происшествия (56,75%), причем характер и локализация повреждений зависят от вида транспортного средства и роли пострадавшего в качестве участника дорожного движения. Так, множественные внечерепные повреждения наиболее часто встречаются у пострадавших пешеходов (30,3%).

На втором месте среди причин СЧМТ стоит кататравма (35,3%), что, прежде всего, связано с ростом производственного травматизма при строительстве высотных зданий и несоблюдением при этом элементарной техники безопасности. Не менее частой причиной СЧМТ (21,5%) становятся криминальные травмы (избиения), а также так называемая «алкогольная травма», т.е. травма, полученная лицом, находящимся в алкогольном опьянении.

В основу классификации СЧМТ положены два принципа:

1) локализация внечерепных повреждений;

2) соотношение черепно-мозгового и внечерепных повреждений по степени их тяжести.

С учетом локализации внечерепных повреждений, накладывающей свой отпечаток на клиническую картину и хирургическую тактику, поступившие пациенты распределились следующим образом (рис.1).

Помимо локального фактора, особенности диагностики, терапии, исходы во многом определяются соотношением повреждений по степени их тяжести. Это обосновывает практическую необходимость разделения каждого вида СЧМТ на 4 группы.

1. 7,0% – тяжелая ЧМТ (ушибы головного мозга средней и тяжелой степени, сдавление мозга вдавленными переломами черепа, внутричерепными гематомами, гидромами) и тяжелые внечерепные повреждения (перелом бедра, таза, повреждения внутренних органов).

2. 18,0% – тяжелая ЧМТ и нетяжелые внечерепные повреждения (закрытые переломы костей предплечья, стопы, 1-3 ребер без повреждения легкого).

3. 27,0% – нетяжелая ЧМТ (СГМ, ушиб легкой степени) и тяжелые внечерепные повреждения).

4. 48,0% – нетяжелая ЧМТ и нетяжелые внечерепные повреждения.

Симптоматика при СЧМТ существенно отличается от таковой при сочетанных повреждениях другой локализации. Травматический шок у пострадавших с внутричерепными повреждениями своеобразен вследствие того, что механизмы ЧМТ и травматического шока разнонаправлены. Не случайно происходящий патологический процесс в литературе получил название «синдрома взаимного отягощения» [2].

Таким образом, отек и набухание вещества головного мозга являются сами по себе проявлениями травматического его поражения. Поэтому при СЧМТ центральная нервная система (ЦНС) получает как бы «двойной удар» [4].

Для адекватной оценки тяжести пострадавшего с сочетанной травмой и выбора методов лечения необходима единая система объективной оценки, которая позволит сопоставить результаты лечения этих больных.

В 70-80 гг. XX столетия как отечественными, так и зарубежными исследователями были предложены различные шкалы и схемы оценок травм.

В данной работе использовали шкалу тяжести TS (Trauma Score), предложенную в 1982 г. американским исследователем H.Champion. Она ориентирована лишь на общую тяжесть пострадавшего, без учета характера и локализации повреждений. Общая сумма баллов может быть от 1 до 16, оценка тяжести выражается в процен-

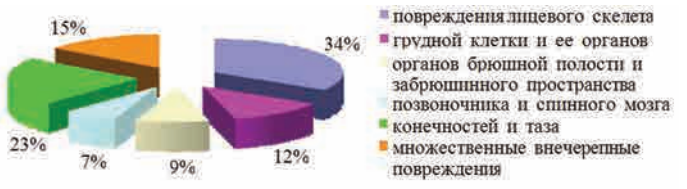


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации повреждения внечерепного компонента

тах. Эта шкала удобна в повседневном практическом обращении. Важным является то, что она отражает и состояние ЦНС, так как в нее включена шкала ком Глазго. Для характеристики больных с СЧМТ и переломами длинных костей важно дать общую характеристику травмы, с учетом наличия или отсутствия у пострадавшего травматического шока и тяжести повреждения ЦНС.

Произведена оценка качества догоспитальной и госпитальной помощи. Оценка качества первичной помощи проведена на основании анализа 200 сопроводительных листов бригад скорой медицинской помощи у пациентов с СЧМТ. Выявлены следующие ошибки: отсутствие иммобилизации переломов у пациентов с СЧМТ – 15,0% случаев; отсутствие указания на наличие травмы опорно-двигательного аппарата при ее наличии – 23,0%, недооценка тяжести ЧМТ – 7,0% случаев. Данные ошибки связаны с отсутствием жалоб у пациентов в связи с нарушением сознания и недостаточно объективным осмотром пострадавшего.

Далее проведен анализ основных ошибок на уровне приемного отделения: отсутствие записи осмотра травматолога в историях болезни – 5,5% случаев, недооценка тяжести ЧМТ – 7,0% историй болезни. При осмотре травматологом пропущенные «мелкие» переломы опорно-двигательной системы у 9,0% осмотренных пациентов.

В связи с указанными проблемами на уровне приемного отделения в ГКБ №1 внедрена система комплексного осмотра пациентов, получивших по механизму высокоэнергетическую травму: ДТП, кататравму а также криминальную травму. При этом вне зависимости от предъявляемых жалоб пациенты осматриваются нейрохирургом, травматологом и хирургом. Данная система применяется уже на протяжении последних пяти лет и позволила значительно снизить количество врачебных ошибок, связанных с гиподиагностикой повреждений у пациентов с СЧМТ.

Внедрение компьютерной томографии (КТ) с так называемой программой «сочетанная травма», когда пациенту, получившему высокоэнергетическую и тяжелую криминальную травму, выполняется КТ головного мозга, грудной клетки и таза, позволила выявить переломы ребер у 13,7% пациентов, переломов таза в 8,3% случаев, наличие КТ признаков ушиба головного мозга в 22,8% случаев.

Тактика лечения переломов длинных костей осуществлялась в зависимости от тяжести ЧМТ. Лечение переломов у пациентов с легкой ЧМТ не представляет трудностей. У данной категории больных производилась стабилизация повреждения переломов с коррекцией лечения ЧМТ по рекомендациям нейрохирурга, при этом использовались стандартные методы остеосинтеза, вне зависимости от наличия ЧМТ.

Трудности представляет категория больных с тяжелой ЧМТ, сопровождающейся сдавлением головного мозга гематомами и требующая оперативного нейрохирургического вмешательства. В нашей клинике последние 10 лет активно применяется принцип одноэтапного оперативного лечения несколькими хирургическими бригадами, с предварительным согласованием тактики оперативного пособия и консилиумом специалистов в составе реаниматолога, анестезиолога, травматолога, нейрохирурга. Оцениваются операционный риск, объем предполагаемой кровопотери, длительность оперативного пособия. Если состояние больного по шкале TS не менее 10 баллов, объем предполагаемой кровопотери при интракраниальном вмешательстве не превышает 500 мл и имеется повреждение одного сегмента, то применяется полноценный остеосинтез с использованием стандартных молоинвазивных методик. Объем ЧМТ у данной категории больных был следующий: ушиб головного мозга средней и тяжелой степени со сдавлением суб- и эпидуральных гематом – 24 пациента, вдавленные переломы костей свода черепа – 26, переломы основания черепа с профузной базальной ликвореей – 4. Одноэтапные операции выполнялись последовательно или параллельно. При тяжелой ЧМТ с повреждением вещества головного мозга в виде значительных очагов ушиба и внутримозговых гематом использовались методы остеосинтеза, которые не требуют больших временных затрат и не сопровождаются кровопотерей – это накостный остеосинтез, наложение стержневых аппаратов наружной фиксации вне зависимости от состояния по шкале TS. Причем данный вид вмешательства считаем необходимой жизнеспасающей манипуляцией, выполнено 32 операции пациентам с тяжелой ЧМТ.

Интерес представляет клиническое наблюдение одномоментного оперативного лечения пациента Ж., 25 лет, травма в результате ДТП, сбит автомашиной. Диагноз: тяжелая сочетанная травма, открытая ЧМТ, ушиб головного мозга тяжелой степени, вдавленный многооскольчатый перелом теменной и височной костей слева с переходом на основание в области передней и средней черепной ямки, эпидуральная гематома (рис.2), открытый перелом обеих костей правой голени с тяжелым повреждением мягких тканей (IIB степени по Каплану). Состояние при поступлении 10 баллов по шкале TS, уровень сознания сопор 9 баллов по ШКГ. В первые сутки с момента травмы выполнено одномоментное опера-

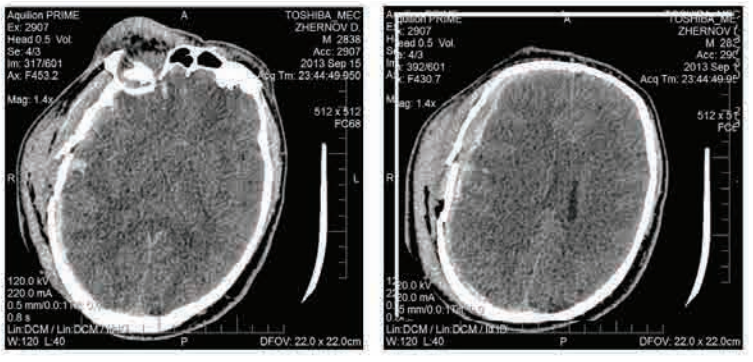


Рис. 2. КТ пациента Ж., 25 лет, при поступлении

а б в

Рис. 3. Внешний вид голени пациента Ж., 25 лет, при поступлении (а), через 1,5 недели (б), через 3 недели с момента поступления (в)

тивное вмешательство: резекционная трепанация черепа с удалением копремирующих отломков и эпидуральной гематомы объемом 80 мл, ПХО раны голени и фиксация отломков в стержневом аппарате. В последующем производились перевязки раны голени водо-растворимой мазью, кожные пластики местными тканями и расщепленным лоскутом (рис. 3). В результате аппарат был демонтирован к концу 3-й недели, состояние пациента по ЧМТ к концу 3-й недели стабилизировалось (рис. 4). Выполнен стабилизирующий остеосинтез большеберцовой кости интрамедуллярным штифтом стержнем с дистальным и проксимальным блокированием (рис. 5).

Таким образом предварительные результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что наличие у пострадавшего тяжелой ЧМТ при современном подходе и достаточной технической оснащенности не является противопоказанием к выбору активной тактики лечения переломов длинных трубчатых костей, выбор этот определяется совокупностью параметров, включающих учет степени тяжести травмы и степени нарушения витальных функций пострадавшего, что позволяет не только улучшить качество жизни пострадавшего, но и уменьшить сроки его пребывания в стационаре.

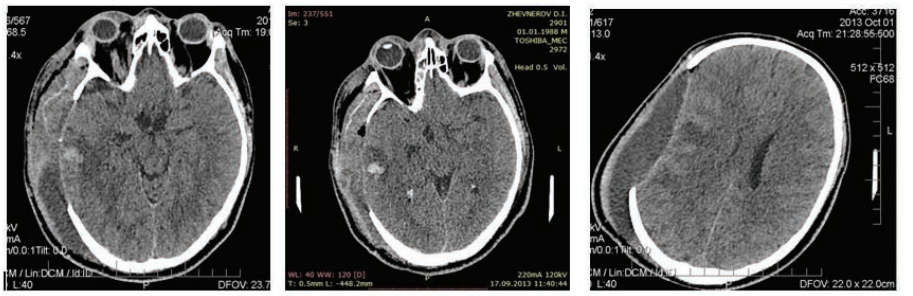
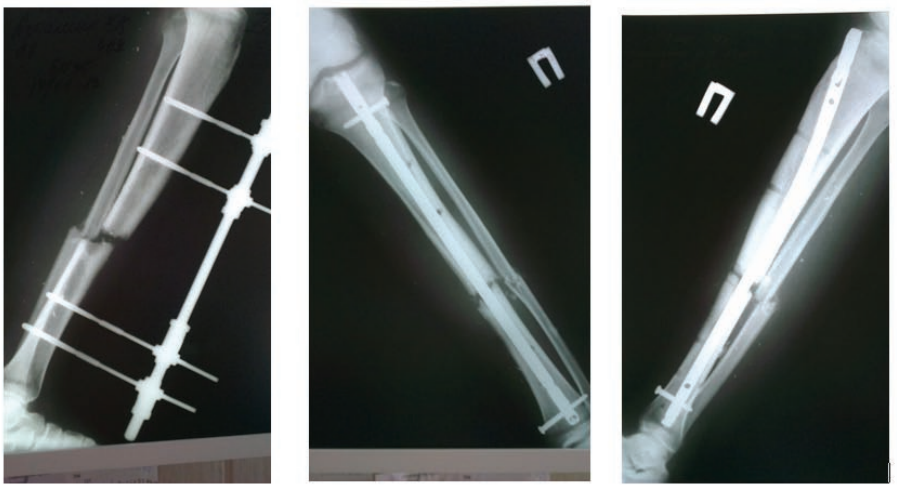


Рис. 4. КТ головного мозга пациента Ж., 25 лет, после трепанации черепа через трое суток с момента поступления



а б в

Рис. 5. Рентгенограммы костей голени пациента Ж., 25 лет, после наложения аппарата внешней фиксации (а), после выполнения стабильного остеосинтеза штифтом с блокированием (б,в)

Литература

1. Вялков А.И. Управление качеством в здравоохранении / А.И. Вялков // Проблемы управления здравоохранением.– 2003.– №1.– С.5-12.

Vyalkov A.I. Quality management in health care / A.I. Vyalkov // Problemi upravlenia zdravoohraneniem. – 2003. – № 1. – P.5– 12.

2. Григорьев М.Г. Сочетанная черепно-мозговая травма / М.Г. Григорьев, Н.А. Звонков, Л.Б. Лихтерман, А.П. Фраерман; под. ред. проф. М.Г. Григорьева. – Горький, Волго-Вятское кн. Из-во, 1977. – 240 с.

Grigoriev M.G. Combined traumatic brain injury / M.G. Grigoriev, N.A. Zvonkov, L.B. Likhterman, A.P. Fraerman // Under . Ed. Prof. M.G.Grigorev. – Gorkii, Volga– Vyatka publ. house, 1977. – 240 p.

3. Лебедев В.В. Черепно-мозговая травма: клинич. руководство / В.В. Лебедев, В.В. Крылов, В.А. Соколов, Н.В. Лебедев; под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – М., 2001. – Т.2. – С.523-559.

Lebedev V.V. Traumatic brain injury: clinical guidelines / V.V. Lebedev, V.V. Krylov, V.A. Sokolov, N.V. Lebedev; Ed. A.N. Konovalov, L.B. Lihterman, A.A. Potapov . – M., 2001. – V.2. – p. 523 -559.

4. Пушков А.А. Сочетаная травма. Взгляд практического хирурга / А.А. Пушков. – Р-н-Д: Изд-во Феникс, 1998. – 320 с.

Pushkov A.A. Combined injury. View of the practical surgeon / A.A. Pushkov. – Rostov-on-Don: Izd Phoenix, 1998. – 320 p.

5. Разумный Н.В. Медико-экономические подходы к формированию стандартов медицинской помощи пострадавшим с травмами, сопровождающимися шоком: автореф. дис. …канд.мед. наук /Н.В.Разумный. – СПб, 2011.

Razumni N.V. Medico– economic approaches to the formation of the standard of medical aid to victims with injuries, accompanied by a shock: author. dis. ...cand. med. scie. / N.V.Razumny. – SPb., 2011.

6. Федоткина С.А. Травмы и отравления среди причин смертности молодежи в России / С.А. Федоткина //Здравоохранение Российской Федерации. – 2011.-№2.– С. 20-24.

Fedotkina S.A. Injury and poisoning among the causes of death of young people in Russia / S.A.Fedotkina // Zdravoohranenie Rossiiskoy Federazii. – 2011. – № 2. – p. 20-24.

7. Щедренок В.В. Клинико-организационные аспекты сочетанной черепно-мозговой травмы / В.В. Щедренок, И.В. Яковенко, О.В. Могучая – СПб: Изд-во ФГУ «РНХИ им. проф. А.Л.Поленова Росмедтехнологий», 2010. – 435с.

Shchedrenok V.V. Clinical and organizational aspects of combined craniocerebral injury / V.V. Schedrenok, I.V. Yakovenko, O.V. Moguchaya. – SPb: Izd FSI «RNHI named after prof. A.L.Polenov Ross. Med. Technologies», 2010. – 435 p.

В.В. Епанов, Г.А. Пальшин, А.А. Епанова, А.Н. Комиссаров, А.Е. Иванов

УДК 616.71-007.234(571.56-25)

АКТУАЛЬНОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ОСТЕОПОРОЗА И МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

В статье представлен обзор литературы по проблеме эпидемиологии и диагностики остеопороза как в РФ, так и за рубежом. Результаты исследования указывают на высокую значимость создания регистра пациентов с остеопорозом и референтной базы данных минеральной плотности костной ткани на региональном уровне.

Ключевые слова: остеопороз, эпидемиология, минеральная плотность костной ткани.

We present the review of current literature on epidemiology and diagnostic challenges of osteoporosis in Russia and other countries. Abnormalities of peak bone mass formation are one of the risk factors of osteoporotic fractures. This review points out the importance of osteoporosis patient database creation, as well as reference database of mineral bone density on the regional level.

Keywords: osteoporosis, epidemiology, bone mineral density.

Остеопороз (ОП) – это хроническое системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета или клинический синдром при других заболеваниях, характеризующийся снижением плотности костной ткани, нарушением микроархитектоники и повышением хрупкости костей в силу нарушения баланса обмена костной ткани с преобладанием процессов рассасывания над процессами образования, понижением прочности кости и нарастающим риском переломов [18].

Во всем мире, в том числе и в России, остеопороз - чрезвычайно распространенное заболевание. Каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина в возрасте старше 50 лет страдают от остеопороза. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, обусловливающими значительный подъём заболеваемости, инвалидности и смертности и, соответственно, большие материальные затраты. Среди городского населения России у 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше отмечается, по крайней мере, один клинически выраженный перелом [8].

ЕПАНОВ Виктор Владимирович – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, vv.epanov@s-vfu, **ПАЛЬШИН Геннадий Анатольевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ СВФУ, palgasv@mail.ru, **ЕПАНОВА Анастасия Александровна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, epanova_aa@mail.ru, **КОМИССАРОВ Анатолий Николаевич** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, viola@mail.ru, **ИВАНОВ Антон Егорович** – врач рентгенолог, м.н.с. учебно-науч. лаб. клиники МИ СВФУ, elfen@mail.ru.

Наиболее тяжёлые медико-социальные последствия остеопороза обусловлены переломами проксимального отдела бедренной кости. Как показали эпидемиологические исследования, частота переломов проксимального отдела бедренной кости среди населения России в разных возрастных группах составляет в среднем 174,78 на 100 000 населения (174,78 у мужчин и 275,92 среди женщин), частота переломов дистального отдела предплечья — 426,2 (201,1 среди мужчин и 563,8 среди женщин) [1]. Частота остеопоротических переломов значимо повышается с возрастом, а частота переломов проксимального отдела бедренной кости растёт экспоненциально [8].

В США переломы бедра составляют более чем 432 000 госпитализаций, около 2,5 млн. посещений врачей в год. Стоимость лечения переломов бедра в 2005 г. была оценена в 17 млрд. дол.; на переломы бедра приходится 14% всех переломов, возникших в результате падения, и 72% всех затрат, выделенных на лечение переломов. По мнению американских врачей, в связи со старением населения количество переломов бедра и связанные с ними расходы могут удвоиться или утроиться к 2040 г. [19].

Стоимость годового лечения перелома бедра с включением госпитального периода и последующей реабилитацией в Бельгии составляет 15 тыс. евро, в Великобритании — 12 тыс. фунтов стерлингов, в Канаде — 26,5 тыс. канадских дол. Стоимость только стационарного лечения пациентов с переломами бедра в 2000г. (Ярославль) составила 1 166 765 руб. в год [8].

По данным департамента здравоохранения правительства Москвы, продолжительность жизни пациентов при 40%-ном суммарном риске остеопоротических переломов равна продолжительности жизни больных с кардиоваскулярными заболеваниями [9].

В регионах Российской Федерации, в частности в Саратовской области, в г. Саратов, по данным исследования [10], отмечается ежегодное нарастание заболеваемости остеопорозом: в 2006 г. всего было выявлено 255 чел., в 2007 отмечается увеличение количества пациентов на 138,4%, что составляет 353 пациента. В 2008 г. происходит дальнейшее увеличение числа пациентов на 165,8%, что составляет 423 пациента. Динамика переломов проксимального отдела бедра в Саратовской области имеет волнообразный характер, в 2007 г. по сравнению с 2006 г. (4315 пациентов) количество переломов лучевой кости уменьшилось на 44% и составило 2849 пациентов. В 2008 г. отмечается увеличение количества переломов лучевой кости на 4,3% по сравнению с показателями 2006 г., что составляет 2907 случаев.

В четырех городах Российской Федерации (Брянск, Владимир, Первоуральск и Ярославль), участвовавших в многоцентровом эпидемиологическом исследовании по изучению относительной инцидентности переломов проксимального отдела бедра [1] (включая переломы шейки бедра, чрезвертельные и подвертельные переломы), по сравнению с предыдущим подобным исследованием отмечается увеличение числа переломов проксимального отдела бедра в 2,5 раза.

По данным А.Н. Комисарова и Г.А. Пальшина [11], в Республике Саха (Якутия) за 15 лет наблюдения (1995-

2010 гг.) прослежен рост числа переломов проксимального отдела бедренной кости на фоне остеопороза в 4,8 раза. Выявлено нарастание частоты переломов с возрастом. Отмечены более высокие показатели у женщин в возрастных группах старше 65 лет и мужчин старше 75 лет. Заболеваемость растет на фоне роста удельного веса числа пожилых людей в структуре населения с одновременным уменьшением его общей численности.

Территория России располагается в основном севернее 55-й параллели с.ш., что является существенным фактором риска развития у населения страны дефицита витамина D из-за недостаточной инсоляции в зимние месяцы.

Население России недостаточно потребляет кальций с продуктами питания, что продемонстрировано научными исследованиями на различных группах населения. Так, дети 10-15 лет в среднем употребляют меньше стакана молока или молочных продуктов в день [2]. В московской популяции только у 6% мальчиков-подростков показатели потребления кальция соответствовали норме, девочек с нормальным уровнем потребления кальция не было. При этом уровень потребляемого кальция влиял на показатели минерализации кости [6]. Существенное снижение алиментарного потребления кальция отмечено среди студентов [17], женщин-врачей репродуктивного возраста [4], женщин в постменопаузе [14]. Интересно, что наиболее низкими оказались показатели в дни церковного православного поста.

Институтом питания РФ РАМН был также проведен анализ фактического питания различных возрастных групп населения РФ по данным Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения за 8 лет (1994-2003 гг.) на выборке более 9000 чел. Самый низкий уровень потребления кальция с пищей отмечен у мужчин и женщин старше 55 лет, а также в группе 18-30 лет. Потребление молочных продуктов было ниже у городского населения [7].

Город Якутск, расположенный на 62-й параллели с.ш., где продолжительность зимы достигает до 7 мес. в году с её коротким световым днем, не способствует достаточной инсоляции и выработке витамина D в организме, что ухудшает усвоение потребляемого кальция [11]. У здоровых детей и подростков в Якутии зимой средний уровень витамина D составил 14 нг/мл. При этом зимой дефицит витамина D отмечается у 60% здоровых детей, летом – у 10%. Зимой у 32,5% здоровых детей регистрируется вторичный гиперпаратиреоз [3], что в целом соответствует частоте рахита среди российских детей раннего возраста от 54 до 66%.

В России в 2010 г. стартовала социальная программа «Остеоскрининг Россия», основной предпосылкой для ее проведения стало несоответствие данных официальной статистики по распространенности остеопороза с результатами эпидемиологических исследований. Изучались факторы риска остеопороза с помощью анкетирования, проводился скрининг минеральной плотности костной ткани. Проведенный анализ показал, что 20% обследованных лиц имели показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ), соответствующие остеопорозу, и почти 28% – остеопении в области предплечья. Как известно, снижение МПКТ в области предплечья на каждое 1 стандартное отклонение приводит к увеличению риска переломов в этой области позвонков – в 1,7 раза, бедра – в 1,8 раза [20].Также было выявлено среди жителей различных регионов России в возрасте 50 лет и старше наличие трех и более факторов риска остеопороза. Кроме того, обнаружено, что большинство обследованных лиц потребляли ежедневно менее половины требуемого по возрасту количества кальция с продуктами питания, что нуждается в проведении коррекции диеты или назначения кальция в виде фармакологических добавок [12].

Согласно рекомендациям Российской Ассоциации по остеопорозу (2009), стандартным методом для определения плотности костной ткани является рентгеновская двухэнергетическая абсорбциометрия DXA [16].

В Российской Федерации имеются 167 двухэнергетических рентгеновских денситометров. При этом они неравномерно распределены по стране: половина (52%) установлена в Москве, а остальные – в крупных больницах областных центров. Даже в Московской области только 63% опрошенных врачей имеют возможность направлять пациентов на денситометрию [4]. В городах Сибири и Дальнего Востока работают лишь 16 аппаратов. В целом оснащенность денситометрами составляет в Москве 8,6, в остальных регионах – 0,6 на 1 млн. населения [12].

В современной клинической практике индивидуальная МПКТ сравнивается с референтной базой данных, установленной производителем денситометра (США). Из-за различных методов измерения в зависимости от различной аппаратуры наиболее приемлемый способ оценки МПКТ – оценка с использованием T- и Z-критериев [5].

Как отмечают С.С. Родионова и А.В. Кривова [13], использование американских нормативных денситометрических референтных баз в других странах может стать причиной искажения данных о распространении остеопороза. Актуальным в этой связи является получение данных, касающихся региональной популяционной нормы минеральной плотности костной ткани.

В результате проведенного исследования Храповой Ю.В. [15] была выявлена вариабельность средних значений МПКТ в исследуемых половозрастных группах жителей Новосибирска, Москвы, Санкт-Петербурга и белых граждан США. В поясничном отделе позвоночника у новосибирских девочек 14 лет и мальчиков после 15 лет МПКТ ниже, чем у американских сверстников, в среднем на 7,0%. С 14 лет у девочек и с 15 лет у мальчиков МПКТ всего скелета выше, чем у американцев, на 8,0 и 8,4% соответственно.

Таким образом, на сегодняшний день в России недостаточно объективных данных об истинной распространенности ОП, необходимых для правильного и всестороннего планирования и организации помощи населению.

Исходя из вышеизложенного, появляется необходимость в создании референтной базы пациентов с остеопорозом на региональном уровне. Изучая МПКТ среди жителей Республики Саха (Якутия), методом сравнения ее со стандартными значениями популяции белых граждан США (база Lunar) можно будет определить группы риска и разработать региональную программу по профилактике остеопороза и связанных с ним переломов.

Литература

1. Белова К.Ю. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования / К.Ю. Белова, М.В. Белов, О.Б. Ершова // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 3 (07).

Belova K.Y. Epidemiology of fractures of the proximal femur in the urban population of the Russian Federation: Results of a multicenter study / K.Y. Belova, M.V. Belov, O.B. Yershova / / Pain. Joints. Spine. - 2012 . - № 3 (07).

2. Вахлова И.В. Клинические и лабораторные признаки дефицита кальция у подростков / И.В. Вахлова, О.В.Осипенко, Е.Б.Трифонова

// Вопросы современной педиатрии. – 2009.– № 4. – С.42-48.

Vahlova I.V. Clinical and laboratory signs of calcium deficiency in adolescents / I.V. Vahlova, O.V.Osipenko, E.B.Trifonova / / Current Pediatrics (Rus). - 2009. - № 4. - P.42 -48.

3. Кривошапкина Д.М. Сезонный дефицит витамина Д и вторичный гиперпаратиреоз у детей и подростков г. Якутска/Д.М. Кривошапкина, М.В. Ханды // II Российский конгресс по остеопорозу: научная программа и тезисы. – Ярославль: Литера, 2005. – С. 135-136.

Krivoshapkina D.M. Seasonal vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in children and adolescents in Yakutsk / D.M . Krivoshapkina, M.V. Handu / / II Russian Congress on Osteoporosis. The scientific program and abstracts. - Yaroslavl: Litera, 2005. - p. 135-136.

4. Марченкова Л.А. Оценка медицинской помощи больным остеопорозом по результатам анкетирования врачей Московской области / Л.А. Марченкова, А.В. Древаль, И.В. Крюкова // Врач. – 2009. – № 11. – С. 95-102.

Marchenkova L.A. Evaluation of medical care on osteoporosis physicians' survey of the Moscow Region data / L.A. Marchenkova, A.V. Dreval, I.V. Kryukov / / Vrach. - 2009. - № 11. - P. 95-102.

5. Мирина, Е.Ю. Остеопороз. Принципы диагностики и лечения / Е.Ю. Мирина // РМЖ. – 2012. – № 13 – С. 638-640.

Mirina E.J. Osteoporosis. Principles of diagnosis and treatment / E.J. Mirina / / RMJ. - 2012. - № 13. - p. 638-640.

6. Михайлов Е.Е. Потребление кальция и минерализация кости у подростков / Е.Е. Михайлов, Т.А. Короткова, Н.В. Демин, Л.И. Беневоленская // II Российский конгресс по остеопорозу: научная программа и тезисы. – Ярославль: Литера, 2005.– С. 138-139.

Mikhailov E.E. Calcium intake and bone mineralization in adolescents / E.E. Mikhailov, T.A. Korotkova, N.V. Demin, L.I. Benevolenskaya / / II Russian Congress on Osteoporosis. The scientific program and abstracts. - Yaroslavl: Litera, 2005. - p. 138-139.

7. Оглоблин Н.А. Оценка потребления кальция у различных групп населения России / Н.А. Оглоблин // II Российский конгресс по остеопорозу: научная программа и тезисы. – Ярославль: Литера, 2005.– С. 94.

Ogloblin N.A. Evaluation of calcium intake in different population groups in Russia / N.A. Ogloblin // II Russian Congress on Osteoporosis. The scientific program and abstracts. - Yaroslavl: Litera, 2005. - p. 94.

8. Остеопороз / под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 – 272 с.

Osteoporosis / ed. L.I. Benevolenskaya, O.M. Lesnyak. - 2nd ed., Rev. and add. - M.: GEOTAR Media, 2009 - 272 p.

9. Остеопороз в общемедицинской практике: методич. рекомендации. – М.: Департамент здравоохранения правительства Москвы, 2008. – 47 с.

Osteoporosis in general practice guidelines. - M.: Department of Health of the Government of Moscow, 2008. – 47 p.

10. Остеопороз в Саратовской области: распространенность и профилактика / Г.А. Блувштейн, Н.В. Чупахин, В.А. Щульдяков [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал – 2010. – № 2. – С. 415-419 .

Osteoporosis in the Saratov region: prevalence and prevention / G.A. Bluvshtejn, N..V Chupahin, V.A. Schuldyakov [et al.] / / Saratov Medical Journal. - 2010. - № 2. - p. 415-419.

11. Пальшин А.Г. Патоморфоз переломов проксимального отдела бедренной кости, связанных с остеопорозом за период наблюдения 1995-2010 гг. / Г.А. Пальшин, А.Н. Комиссаров // Травматология и ортопедия Севера и Дальнего Востока: высокие технологии и инновации: мат-лы II съезда травматологов-ортопедов Дальневосточ. федерального округа. – Якутск, 2012. – С. 129.

Pal'shin A.G. Pathomorphosis of the proximal femur fractures associated with osteoporosis during the observation period 1995-2010 years / G.A. Pal'shin, A.N. Kommisarov // Traumatology and Orthopedics of the North and the Far East: high technology and innovation: II Congress of Orthopedic Trauma Far Eastern Federal District. - Yakutsk, 2012. -p. 129.

12. Первый результат программы «Остеоскрининг Россия» / С.Г. Аникин, Н.В. Елоева, Н.В. Торопцова [и др.] // Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века: мат-лы науч.-практ. конф. – СПб., 2012. – С. 31-33.

The first result of the program "Osteoscreening in Russia" / S.G. Anikin, N.V. Eloeva, N.V. Toroptsova [et al.] // Proceedings of the scientific - practical conference "Osteoporosis - the most important multi-disciplinary public health problem of the XXI century».- St. Petersburg.- 201 . - P. 31-33.

13. Родионова С.С. Создание региональных баз возрастной нормы минеральной плотности кости как составляющая адекватной профилактики остеопороза / С.С. Родионова, А.В. Кривова // Травматология и ортопедия Севера и Дальнего Востока: высокие технологии и инновации: мат-лы II съезда травматологов-ортопедов Дальневосточ. федерального округа. – Якутск, 2012. – С. 131.

Rodionova S.S. Creation of regional databases of age norm in bone mineral density as a component of an adequate prevention of osteoporosis / S.S Rodionova, A.V. Krivova // Traumatology and Orthopedics of the North and the Far East: high technology and innovation: II Congress of Orthopaedic Trauma Far Eastern Federal District. - Yakutsk, 2012. - p. 131.

14. Рожинская Л.Я. Применение кальция и витамина D для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе / Л.Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2001. – № 1 – С. 29-33.

Rozhinskaya L.Y. Use of calcium and vitamin D to prevent osteoporosis in postmenopausal women / L.Y. Rozhinskaya // Osteoporosis and osteopathy. - № 1.- 2001. - pp. 29-33.

15. Храпова Ю.В. Нормативные показатели минеральной плотности костной ткани у детей и подростков г. Новосибирска: автореф. дис. канд. мед. наук / Ю.В. Храпова. – Новосибирск: Новосибирский НИИТО Росздрава, 2007. – 123 с.

Khrapova Y.V. Standard values of bone mineral density in children and adolescents of Novosibirsk: dissertation of the candidate of medical sciences / Y.V. Khrapova. – Novosibirsk: Novosibirsk NIITO Roszdrav, 2007. - 123 p.

16. Шелехова Т.В. Эпидемиология остеопороза в саратовской области / А.Н. Леванов, Т.В. Шелехова // Бюл. мед. интернет-конф. – 2012. – Т. 2, № 10 – С. 802-812.

Shelekhova T.V. Epidemiology of osteoporosis in Saratov region/ T.V. Shelekhova, A.N. Levanov // Bulletin of Medical Internet conferences. - 2012. – Vol. 2.- № 10. - p. 802-812.

17. Шилин А.Д. Алиментарное потребление кальция среди студентов-медиков Москвы / А.Д. Шилин, Д.Е. Шилин // III Российский конгресс по остеопорозу с международным участием. – Екатеринбург: Издательский дом «Алфавит+», 2008. – № 34.

Shilin A.D. Nutritional calcium intake among medical students in Moscow / A.D. Shilin, D.E. Shilin // III Russian Congress on Osteoporosis with international participation.- Ekaterinburg: Publishing House «Alphabet +», 2008. - № 34.

18. Яблучанский Н.И. Остеопороз — тихая эпидемия. В помощь практикующему врачу / Н.И. Яблучанский, Н.В. Лысенко. – Харьков: Medicus Amicus, 2011. – 172 с.

Yabluchansky N.I. Osteoporosis - silent epidemy. To help the practitioner / N.I. Yabluchansky, N. V. Lysenko. - Kharkov: Medicus Amicus. - 2011. - 172 p.

19. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation (NOF). – Washington, DC NOF, 2010. – 38 p.

20. Johnell O. Meta-analiysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures / O. Johnell, D. Marshall, H. Wedel // BMJ. – 1996. – May 18. – P. 1254-1259.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ

Ф.А. Платонов, Д.Г.Тихонов, В.П. Николаев

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИИ 1-го ТИПА И НЕКОТОРЫЕ ЕЕ НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Наследственные мозжечковые атаксии (НМА) представляют собой гетерогенную группу болезней, распространенных во всем мире. До выяснения наследственных форм атаксии и форм с преимущественным поражением мозжечка под «атаксией» обозначалась группа заболеваний с нарушением координации движений.

Термин «атаксия» происходит от греческого слова ἀταξία – беспорядок, отсутствие дисциплины, неразбериха; беспорядочность [1]. Ведущий специалист по атаксиям в России известный невролог С.Н. Иллариошкин с соавторами Г.Е. Руденской, И.А. Ивановой-Смоленской, Е.Д. Марковой и С.А. Клюшниковым утверждают, что этот термин используется в медицине еще со времен Гиппократа [5]. Термин «атаксия» как иностранное слово, вошедшее в употребление в русский язык, упоминается в словаре А.Д. Михельсона от 1865 г.

Николаус Фридрейх (1825–1882 гг.)

Впервые описал наследственную форму атаксии в 1863 г. немецкий невролог и патологоанатом Николаус Фридрейх, но в течение долгих лет научное сообщество неврологов не признавали описанную Фридрейхом атаксию как самостоятельную нозологическую форму. В 1886 г. была опубликована статья доктора Джадсона Бари в журнале «Brain» с описанием 100 случаев болезни Фридрейха под названием «Вклад в изучение симптоматологии болезни Фридрейха» [8]. Таким образом, окончательное признание наследственной формы атаксии состоялось спустя 4 года после смерти её открывателя.

Своеобразную форму наследственной атаксии с атрофией мозжечка описал ряд исследователей: в 1891 г. немецкий невролог Макс Нонне (1861-1959 гг.), в том же году немецкий врач, впоследствие ставший известным палеоботаником, Пауль Менцель (1864-1927 гг.) и в 1892 г. американский невролог Сэнгер Браун (1852-1928 гг.).

В 1893 г. французский невролог, Пьер Мари, анализируя описанные ранее в литературе случаи атаксии в 4 семьях, обратил внимание на сохранность (оживленность) сухожильных рефлексов, что не укладывалось в классическую атаксию Фридрейха. Это обстоятельство, а также отличия в возрасте проявления признаков заболевания и в патоморфологической картине позволили Пьеру Мари выделить эти случаи из атаксии Фридрейха в отдельную нозологическую форму и определить область поражения (мозжечок), ответственную за неврологические проявления. Его статья называлась «О мозжечковой наследственной атаксии» [15].

Нозологическая дифференциация для данной группы патологии стала возможной только с появлением генетических методов исследования. Пионером в выявлении генетической связи НМА можно считать H.Yakura [18], который при исследовании японской семьи, подверженной атаксии, впервые выявил ассоциацию болезни с локусом HLA на шестой паре хромосом. В последующем J.F.Jackson et al. [14], N.E. Morton et al. (1980), H.Zoghbi et al. (1991) также подтвердили ассоциацию системы HLA на шестой хромосоме и одного из типов атаксии, распространенной в Миссисипи.

Клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность НМА подтолкнули J.F. Jackson сделать заключение, что форма спиноцеребеллярной атрофии, у которой они обнаружили связь с HLA [14], есть обозначаемая ранее оливопонтоцеребеллярная атаксия первого типа (OPCA1). В дальнейших исследованиях для данного типа атаксии был предложен локусный символ «SCA1» (спиноцеребеллярная атаксия). Исследователи предположили, что доказательство данной связи может играть решающую роль в описании запутанной категории атаксий.

В связи с развитием в 80-х гг. прошлого столетия компьютерной томографии и магнитно-резонансных методов исследования нервной системы были получены новые данные о характере поражений нервной системы. С учетом этих данных английским неврологом Анитой Хардинг (1952-1995 гг.) была предложена новая классификация аутосомно-доминантных мозжечковых атаксий [11, 12].

Пьер Мари (1853–1940 гг.)

Но вскоре в изучении патологии произошли кардинальные изменения. С 1990 г. на базе гранта Национального атаксийного фонда (NAF) США ученые Гарри Орр и Худа Зогби с группой исследователей начали специальные исследования по локализации и выделению гена spinocerebellar ataxia 1 (SCA1). В 1993 г. исследовательские работы завершились, был выделен ген, ответственный за SCA1. Результаты работ Гарри Орр и Худы Зогбиі и физическое картирование локуса SCA1, проведенное Banfi S. et al. [13] показали, что основной дефект при спиноцеребеллярной атаксии 1 типа заключается в экспансии тринуклеотидных CAG-повторов. Методом секвенирования была найдена структура этого аллеля, представляющая собой “цепочку”, состоящую из повторяющихся тринуклеотидов CAG в виде: CAG...CAG-CAT-CAG...CAG или CAG...CAG-CATCAGCAT-CAG…CAG. Все

ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич – д.м.н., директор НИИ здоровья СВФУ; **ТИХОНОВ Дмитрий Гаврильевич** – д.м.н., проф., гл. н.с. НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН tikhonov.dmitri@yandex.ru; **НИКОЛАЕВ Валериан Парфеньевич** – д.м.н., гл. н.с. НИИ здоровья СВФУ.

Худа И. Зогби (1955 г.р.)

нормальные аллели имели разрыв CAG-повторов в виде триплета CAT (цитозин-аденин-тимин) или цепочки CAT-CAG-CAT и сохраняли стабильность при наследовании. Характер мутации проявляется в исчезновении тринуклеотида CAT в цепочке CAG-повторов и увеличении количества тринуклеотидов CAG. Причем если у нормальных аллелей число CAG-повторов колеблется от 19 до 36, то у больных с формой доминантной атаксии – от 43 до 81.

Следует отметить, что Национальный атаксийный фонд США был учрежден в 1957 г. врачом неврологом Джоном Шутом (1920-1972 гг.), его братом Генри Шутом и их единомышленниками, для того, чтобы больным атаксией предоставить бесплатные экспертизы, генетическое консультирование и помощь в понимании генетических рисков. Джон Шут был неврологом и был болен атаксией. В 1951 г. он написал статью об атаксии, где отметил, что наследственной формой атаксии уже заболели 45 членов его семьи [17]. В 1970 г. их было уже 59 чел. После расшифровки гена атаксии в настоящее время в многочисленной семье Шутов остались два человека носителя мутантного гена и после них семья Шутов освободится окончательно от атаксии, впервые возникшей в их роду еще у предков, приехавших в США из Голландии в 1866 г.

Научные исследования SCA1 в Якутии начались в 70-х гг. 20 в. группой исследователей во главе с доктором медицинских наук, старшим научным сотрудником Московского института полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН Львом Гольдфарбом.

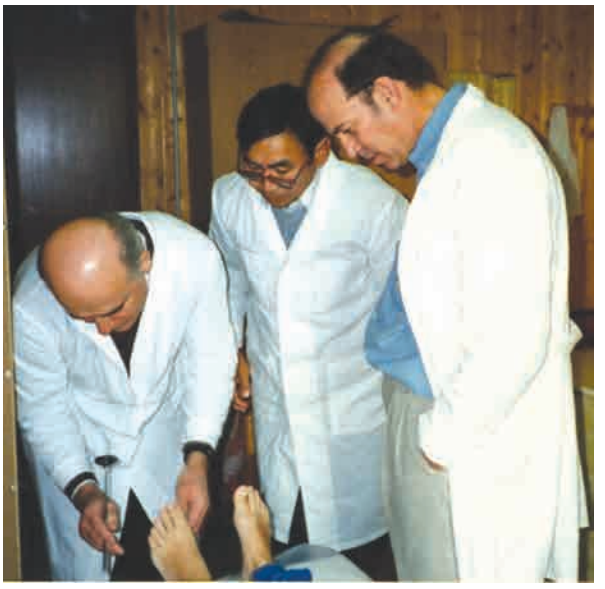
Изучение НМА в Якутии имеет своеобразную историю. В начале второй половины 20 в. среди жителей бассейна среднего течения р. Вилюй было обнаружено неизвестное науке поражение центральной нервной системы, обозначенное собственным названием «вилюйский энцефаломиелит» (ВЭМ) [7]. В последующем ВЭМ стали диагностировать и в других регионах Якутии. Эпидемиологические исследования ВЭМ выявили отдельные географические очаги его распространения. Клинические проявления ВЭМ характеризовались весьма широким полиморфизмом. Заболевание встречалось в разных возрастных интервалах, имело разнообразие неврологической и психопатологической симптоматики. Клинические классификации ВЭМ, предлагаемые исследователями, включали в себя множество вполне определенных синдромов поражения ЦНС. Неврологическая дифференциальная диагностика ВЭМ, получившая развитие в трудах П.А. Петрова, А.И. Владимирцева, Г.Л. Зубри, Л. Гольдфарба и др. ученых и клиницистов в 1950-1970 гг., привела к выделению группы больных, схожих по клинике с больными вилюйским энцефаломиелитом, отличавшихся, однако, от последних семейным характером пораженности. Так впервые в Якутии одномоментно для большой группы больных была диагностирована «наследственная мозжечковая атаксия типа Пьера Мари». Об этом в 1972 г. было доложено в трудах Института полиомиелита и вирусных энцефалитов. Статья коллектива авторов «Дифференциальная диагностика вилюйского энцефаломиелита …» [2] положила начало исследованиям НМА клинико-генеалогического характера, результаты которых были отражены в нескольких последующих статьях. В 1975 г. Г.Л. Зубри, Л.Г. Гольдфарб и др. впервые в литературе опубликовали сведения о причинах НМА в якутской популяции и о клинических проявлениях и патоморфологии НМА [3]. В 1989 г. в статье Л.Г. Гольдфарба, М.П. Чумакова, П.А. Петрова и др. «Оливопонтоцеребеллярная атаксия в большой якутской семье в Восточной Сибири» подведены итоги исследований по клинической дифференциации и распространенности НМА в Якутии за 1970-1985 гг. [16].

Комплексное изучение наследственной мозжечковой атаксии в Якутии было начато в 1992 г. в ходе реализации научной программы «Биология вилюйского энцефаломиелита». Молекулярно-генетические исследования НМА проводились в рамках науч-

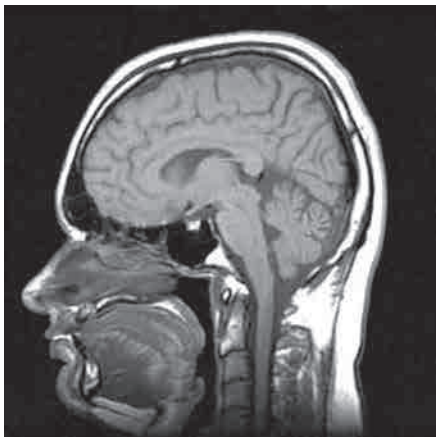
Гарри Т. Орр (1939 г.р.)

ного проекта «Идентификация генов и генетических механизмов, вызывающих наследственные неврологические заболевания», разрабатываемого Отделом нейрогенетики Национального Института нервных болезней (NINDS/NIH) США. Якутскими учеными было установлено, что в Якутии имеется крупнейший в мире очаг накопления мутации гена SCA1.

Успешная реализация Программы, расшифровка гена SCA1 в 1993 г. позволили идентифицировать наследственную мозжечковую атаксию, распространенную в якутской популяции, как spinocerebellar ataxia type 1. В исследованиях была продемонстрирована аллельная ассоциация заболевания с полиморфизмом локусов, известных как фланкирующие локус SCA1 на 6р. Ассоциация была абсолютной в случае микросателлита D6S274, тогда как задействование аллеля D6S89 наблюдалось лишь в 2 семьях, предполагая историческую рекомбинацию между полиморфным локусом D6S89 и геном болезни. Они происходили из различных ветвей в пределах родос-



Д.м.н. Л. Гольдфарб (США), д.м.н. Ф.А. Платонов, доктор медицины Г. Липтон (США) проводят неврологический осмотр больного с дегенеративным заболеванием мозга в Институте здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова в г. Якутске



МРТ-изображение головного мозга и мозжечка без патологии

ловной якутской популяции – одна семья из северной, другая из юго-западной, и это указывало на давность распространения заболевания.

При SCA1 происходят необратимые изменения в области мозжечка и моста мозга. Как давно возникла нейродегенеративная мозжечковая атаксия среди якутской популяции – неизвестно. Судя по наличию якутских слов, обозначающих симптомы хронических нейродегенеративных заболеваний мозга (бокоорор, босхоннуур, туθhэйбит, сал5а), а также наличие народной традиции запрета брака между родственниками и кровосмешения, наследственные заболевания среди якутской популяции были известны давно. ….

Нами совместно с зарубежными коллегами установлено, что якутская мутация в гене SCA1 возникла в гаплотипе, отличном от гаплотипа популяций монголов, китайцев и америндов [6]. Проводился также расчет предполагаемого времени распространения мутации в гене SCA1 среди предков якутов. При этом, согласно формуле, предложенной M. Slatkin [19], число поколений, прошедших от предка, внесшего мутацию, было 36.6, и если длину поколения принять за 25-30, мутация гена SCA1 появилась 915-1110 лет назад, т.е. в 894-1089 гг. н.э. Это был период раннего средневековья в Европе, в России – время от княжения великого киевского князя Олега до основания Рязани, в Азии – это начало киданьского государства и его распада (907-1125 гг.), на территории Якутии – археологический период среднего железного века. Другую трактовку появления мутации SCA1 в якутской популяции дает И.П. Гурьев из ЯНИИСХа [10]. По его расчетам, эта мутация появилась примерно 60-70 поколений назад (1500-1750 лет назад). Автор пишет, что исторически появление этого гаплотипа совпало с периодом, когда саками была завоевана Восточная и Центральная Азии. Поэтому он предполагает, что основателем мутации был сак. 1500-1750 лет назад – это, примерно, 254-504 гг. н.э., на территории Якутии – археологический период раннего железного века.

Возможна ли элиминация мутации среди якутской популяции? По результатам компьютерного моделирования генетиков, для элиминации мутации в якутской популяции за счет сокращения продолжительности жизни больных и снижения у них уровня рождаемости понадобится около 1290 лет. При оказании медико-генетической помощи населению, в результате которой рождаются только потомки без мутации в гене SCA1, в объеме 1% от числа носителей мутантного аллеля на момент 2000 года, этот период сокращается до 180 лет [4].

Задача первичной и вторичной профилактики SCA1 среди якутской популяции представляет серьезную проблему современной Якутии. Пример семьи Шутов из США показывает, что эта семья за 20 лет фактически подошла ко времени освобождения от этой болезни. Другой пример – фактического искоренения вилюйского энцефаломиелита на территории Якутии, благодаря реализации с 1992 г. научной программы «Биология вилюйского энцефаломиелита», утвержденной первым Президентом Республики Саха (Якутия) М.Е.Николаевым, - диктует необходимость принятия соответствующей президентской программы по реальной первичной профилактике спиноцеребеллярной атаксии 1 типа, что позволит снизить груз наследственной патологии в регионе, улучшить качество жизни населения республики, а также увеличить показатели средней продолжительности жизни на Севере.

Литература

1. Дворецкий И.Х. Древнегреческо-русский словарь / И.Х. Дворецкий. – М., 1958, т.1. – С.256.

Dvoreski I.H. Ancient Greek-Russian dictionary / I.H. Dvoreski. – M., 1958, Vol 1. - p. 256.

2. Дифференциальная диагностика вилюйского энцефаломиелита: Изучение наследственной мозжечковой атаксии в Якутии / Г.Л. Зубри, Л.Г. Гольдфарб, П.А. Петров [и др.] // Актуальные проблемы вирусологии и профилактики вирусных заболеваний. – АМН СССР, 1972. – С.201-210.

Differential diagnosis of Viliuiski encephalomyelitis: study of hereditary cerebellar ataxia in Yakutia / G.L. Zoubri, L.G. Goldfarb, P.A. Petrov [et al.] //Actual problems of virology and preventing viral disease. - Academy of Medical Sciences, 1972. - p.201-210.

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

Zoubri G.L. Hereditary cerebellar ataxia in Yakutia / G.L. Zoubri, L.G. Goldfarb, A.P. Savinov, M.N. Korotov // First All-Union Conference on Medical Genetics: abstracts. -M., USSR Academy of Medical Sciences. - 1975. - P.60-62.

4. Конева Л.А. Прогнозирование распространения спиноцеребеллярной атаксии I типа в смоделированных якутских популяциях / Л.А. Конева, А.В. Конев, А.Н. Кучер // Якутский медицинский журнал. – 2009. – №2. – С. 42-45.

Koneva L.A. Spinocerebellar ataxia type I prediction in the modelled Yakut populations / L.A. Koneva, A.V. Konev, A.N. Kucher // Yakut Medical Journal. - 2009, № 2. - p. 42-45.

5. Наследственные атаксии и параплегии / С.Н. Илларионшкин, Г.Е. Руденская, И.А. Иванова-Смоленская [и др.]. – М.: МЕДпресс_информ, 2006. – 416 с.

Hereditary ataxias and paraplegias / S.N. Illarioshkin, G.E. Rudenskaya, I.A. Ivanova-Smolenskaya [et al.]. - M.: MEDpress_inform, 2006. – 416 p.

6. Осаковский В.Л. К вопросу происхождения SCA1-мутации в якутской популяции / В.Л. Осаковский, Л.Г. Гольдфарб, Ф.А. Платонов // Бюл. СО РАМН. – 2004. – № 1. – С. 103-104.

Osakovski V.L. On the question of the origin of SCA1-mutations in the Yakut population / V.L. Osakovski, L.G. Goldfarb, F.A. Platonov / Bulletin SB RAMS. - 2004. - № 1. - p. 103-104.

7. Петров П.А. Вилюйский энцефалит / П.А. Петров. – Новосибирск: Наука, 1987.– 134 с.

Petrov P.A. Viliuiski encephalitis / P.A. Petrov. - Novosibirsk: Nauka, 1987. – 134 p.

8. Bury J.S. A contribution to the symptomatology of Friedreich's disease / J.S. Bury // Brain. - 1886;9:145–77.

9. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1 / H.T. Orr, M.Y. Chung, S. Banfi [et al.] // Nat Genet. - 1993; 4: 221–6.

10. Gouriev I.P. Genetic Archeological Perspective on the Origin of Yakuts / I.P. Gouriev // Genetika. - 2004, v 40(4). – P. 560-564.

11. Harding A.E. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: a study of 11 families, including descendants of the o «Drew family of Walworth» / AE. Harding // Brain. – 1982, 105 : 1.

12. Harding A.E. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias / A.E. Harding // Lancet. - 1983; 1: 1151–5.

13. Identification and characterization of the gene causing type 1 spino-cerebellar ataxia / S. Banfi, A. Servadio, M-Y. Chung [et al.] // Nature genet. –1994. – #7. – P.513-520.

14. Jackson J. Spinocerebellar ataxia and HLA linkage: risk prediction by HLA typing / J. Jackson, R. Currier, P. Terasaki, N. Morton // N. Engl. J. Med. – 1977; 296:1138-4.

15. Marie P. Sur l'hérédo-ataxie cérébelleuse. Clinique des maladies nerveuses / P. Marie // La semaine médicale. - Paris, 1893. - 13: 444-447.

16. Olivo-pontocerebellar ataxia in a large Iakut kinship in eastern Siberia / L.G. Goldfarb, M.P. Chumakov, P.A. Petrov [et al.] // Neurology. – 1989;39:1527-4.

17. Schut J.W. Hereditary Ataxia A Survey of Certain Clinical, Pathologic and Genetic Features with Linkage Data on Five Additional Hereditary Factors / J.W. Schut // The American Journal Human Genetics. – 1951, Vol.3, No.2. – 93–110.

18. Yakura H. Hereditary ataxia and HLA genotypes / H. Yakura, A. Wakisaka, S. Fujimoto, K. Itakura // N. Engl. J. Med. – 1974; 291:154-12.

19. Slatkin M. Estimating allele age / M. Slatkin, B. Rannala // Annu Rev Genomics Hum Genet. - 2000; 1: 225-249.