

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



4(88) `2024

YAKUT MEDICAL JOURNAL



ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр
комплексных медицинских проблем»

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

Редакционная коллегия:
зам. гл. редактора и ответств. секретарь
Софронова С.И., к.м.н.,
научный редактор
Бурцева Т.Е., д.м.н.

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

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

Компьютерная верстка
Санниковой М.И.

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

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

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

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

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00579

*Подписной индекс: 78781
Цена свободная*

Журнал включен:

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

в Российский индекс научного цитирования

*в международную справочную систему «Ulrich's International Periodical
Directory»*

в международную базу цитирования «Web of Science»

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

Оригинальные исследования

- Аммосова Е.П., Климова Т.М., Семенов С.И., Кондакова Е.В., Иванченко М.В., Терентьева С.Г., Сивцева Т.М., Захарова Р.Н.
Факторы, влияющие на эпигенетический возраст у коренного населения РС (Я)
- Заводовский Б.В., Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е.
Взаимосвязь между уровнем антител к антигену RA-33 и вариантами течения ревматоидного артрита
- Мустафина И.А., Маркелов В.А., Солнцев В.А., Данилко К.В., Загидуллин Н.Ш.
Различный уровень экспрессии микроРНК (MIR-30C-5P, MIR-221-3P и MIR-375-3P) у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса
- Крылов А.В., Павлова Н.И., Боцуров А.А., Николаева Т.Я., Кононова С.К., Федорова С.А.
Поиск факторов, повышающих риск развития тревожных и депрессивных расстройств в якутской популяции
- Девивье Я.Д., Воронина Е.А., Строзенко Л.А., Дорохов Н.А., Скударнов Е.В.
Оценка качества жизни подростков Алтайского края
- Супрун С.В., Кудряшова О.С., Евсеева Г.П., Лебедько О.А.
Оценка активности глутатионного звена антиоксидантной системы у беременных женщин коренного и пришлого населения Приамурья с экологических и этнических позиций
- Летаева М.В., Королева М.В., Аверкиева Ю.В., Малышенко О.С., Богулко К.А., Голобокова Е.А.
Частота встречаемости модифицируемых факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста

Методы диагностики и лечения

- Кчибеков Э.А., Мельникова К.Ю., Зурнаджянц В.А.
Биохимический способ определения готовности ожоговой раны к аутодермопластике
- Гончарова А.С., Кечерюкова Т.М., Трифанов В.С., Максимов А.Ю., Гурова С.В., Галина А.В., Головинов И.В., Ходакова Д.В.
Оценка противоопухолевой эффективности доксорубина в монотерапии и в комбинации с ингибитором HIF-1α на модели гепатоцеллюлярной карциномы in vivo

Здоровый образ жизни. Профилактика

- Ноговицына А.Н., Находкин С.С., Кузьмина С.С., Федорова С.А.
Поиск средовых факторов, влияющих на черты темперамента у молодых людей якутской национальности

Организация здравоохранения, медицинской науки и образования

- Руголь Л.В., Меньшикова Л.И.
Обеспеченность медицинскими кадрами и меры по их закреплению в медицинских организациях государственной системы здравоохранения
- Зайкова З.А., Баянова Т.А., Зубринский К.Г.
Определение тенденций эпидемиологического процесса и качества медицинской помощи по раку молочной железы

Original research

- 5 Ammosova E.P., Klimova T.M., Semenov S.I., Terentyeva S.G., Ivanchenko M.V., Kondakova E.V., Sivtseva T.M., Zakharova R.N.
Factors impacting the epigenetic age in the indigenous population of the Republic of Sakha (Yakutia)
- 9 Zavadovsky B.V., Akhverdyan Yu.R., Papichev E.V., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E.
Relationship between the level of antibodies to the RA-33 antigen and the course of rheumatoid arthritis
- 12 Mustafina I.A., Markelov V.A., Solntsev V.A., Danilko K.V., Zagidullin N.Sh.
Different levels of microRNA expression (miR-30c-5p, miR-221-3p and miR-375-3p) in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction
- 16 Krylov A.V., Pavlova N.I., Bochurov A.A., Nikolaeva T.Ya., Kononova S.K., Fedorova S.A.
Search for factors increasing the risk of developing anxiety and depressive disorders in the Yakut population
- 21 Devivje J.D., Voronina E.A., Strozenko L.A., Dorokhov N.A., Skudarnov E.V.
Assessment of the quality of life of adolescents in Altai krai
- 25 Suprun S.V., Kudryashova O.S., Evseeva G.P., Lebedko O.A.
Evaluation of the activity of the glutathione link of the antioxidant system in pregnant women of the indigenous and arrived population of the Amur region from an environmental and ethnic perspective
- 29 Letaeva M.V., Koroleva M.V., Averkheva Yu.V., Malyshenko O.S., Bogulko K.A., Golobokova E.A.
Frequency of occurrence of modifiable risk factors for osteoporosis in young people

Diagnostic and Treatment Methods

- 32 Khibekov E.A., Melnikova K.Yu., Zurnadzhants V.A.
Biochemical method for determining the readiness of burn wounds for autodermaplasty
- 34 Goncharova A.S., Kecheryukova T.M., Trifanov V.S., Maksimov A.Yu., Gurova S.V., Galina A.V., Golovinov I.V., Khodakova D.V.
Evaluation of the antitumor efficacy of doxorubicin in monotherapy and in combination with a HIF-1α inhibitor in a vivo model of hepatocellular carcinoma

Healthy lifestyle. Prevention

- 38 Nogovitsyna A.N., Nakhodkin S.S., Kuzmina S.S., Fedorova S.A.
Search for environmental factors affecting temperament traits of young people of the Yakut nationality

Organization of Health, Medical Science and Education

- 44 Rugol L.V., Menshikova L.I.
Availability of medical personnel and measures for their retention in public health care institutions
- 50 Zaykova Z.A., Bayanova T.A., Zubrinsky K.G.
Determining trends in the epidemiological process and quality of medical care for breast cancer

Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

Hygiene, Sanitation, Epidemiology and Medical Ecology

- Боескорова С.Г., Афонская М.В., Аргунова В.М., Слепцова П.А., Бурцева Т.Е., Аммосова А.М., Евсеева С.А., Яковлев А.А., Костик М.М.
Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом у детей Республики Саха (Якутия): эпидемиологические данные и серия клинических наблюдений
Кузьмина А.А., Климова Т.М., Шамаева С.Х., Потапов А.Ф., Бушкова Э.А., Малогулова И.Ш.
Мониторинг распространенности и антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae* в многопрофильном стационаре
Долгих О.В., Никоношина Н.А., Алексеев В.Б., Лужецкий К.П.
Сравнительная оценка показателей иммунного профиля у детей в условиях воздействия бенз(а)пирена и холодового фактора в исследовании «случай-контроль» с моделированием и верификацией полученных результатов в эксперименте *in vivo*
Зайдуллин И.И., Каримова Л.К., Ларионова Т.К., Гимранова Г.Г., Масыгутова Л.М.
Влияние производственных и непроизводственных факторов риска на формирование стоматологической патологии у работников химического производства
- 54 Boeskorova S.G., Afonskaya M.V., Argunova V.M., Sleptsova P.A., Burtseva T.E., Ammosova A.M., Evseeva S.A., Yakovlev A.A., Kostik M.M.
Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in children of the Republic of Sakha (Yakutia): epidemiological data and a series of clinical observations
60 Kuzmina A.A., Klimova T.M., Shamaeva S.Kh., Potapov A.F., Bushkova E.A., Malogulova I.Sh.
Monitoring the prevalence and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains in a multidisciplinary hospital
63 Dolgikh O.V., Nikonoshina N.A., Alekseev V.B., Alekseev V.B., Luzhetsky K.P.
Comparative assessment of immune profile in children under the influence of benz(a)pyrene and cold factor in a case-control study with modeling and verification of the results obtained in an *in vivo* experiment
68 Zaidullin I.I., Karimova L.K., Larionova T.K., Gimranova G.G., Masyagutova L.M.
Impact of production and non-production risk factors on the formation of dental pathology among chemical industry workers

Актуальная тема

Topical Issue

- Чулакова Н.А., Потапов А.Ф., Иванова А.А., Чулаков К.В.
Сравнительный анализ факторов риска летального исхода у пациентов разных возрастных групп с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией
Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Холопова А.Ю., Хайдукова Ю.В., Шамаева Т.Н.
Особенности плацентарных повреждений у пациенток с перинатальными потерями при преждевременных родах и остром COVID-19
Лукьяненко Н.В., Киреев Д.Е., Лаповок И.А., Кириченко А.А., Шлыкова А.В., Фомина Д.В., Асманова М.А., Шевченко В.В.
Анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Алтайском крае в 2022 г.
- 71 Chulakova N.A., Potapov A.F., Ivanova A.A., Chulakov K.V.
Comparative analysis of risk factors for death in patients of different age groups with severe COVID-19-associated pneumonia
76 Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Kholopova A.Yu., Khaidukova Yu.V., Shamaeva T.N.
Features of placental damage in patients with perinatal losses during premature birth and acute COVID-19
80 Lukyanenko N.V., Kireev D.E., Lapovok I.A., Kirichenko A.A., Shlykova A.V., Fomina D.V., Asmanova M.A., Shevchenko V.V.
Analysis of the incidence of HIV infection in the Altai region in 2022

Арктическая медицина

Arctic Medicine

- Каббани М.С., Щеголева Л.С., Шашкова Е.Ю.
Соотношение иммунокомпетентных клеток и индекса NLR у мужчин экстремальных профессий (гидрографов) в Арктическом регионе РФ
Кононова И.В.
Сравнительный анализ статистических показателей рака шейки матки и их связь с доходами населения в субъектах Арктической зоны России в 2016-2022 гг.
- 84 Kabbani M.S., Shchegoleva L.S., Shashkova E.Yu.
Ratio of immunocompetent cells and NLR index in men of extreme professions (hydrographers) in the Arctic region of the Russian Federation
88 Kononova I.V.
Comparative analysis of statistical indicators of cervical cancer and their relations to the income of the population in the Arctic Zone of Russia in 2016-2022

Научные обзоры

Scientific Reviews

- Таппахов А.А., Лукачевская Я.А.
Послеоперационная когнитивная дисфункция: определение, классификация и факторы риска
Федорова М.С., Павлов В.С., Филатова А.А., Калинин Д.В.
Микробиом опухолей поджелудочной железы
- 93 Tappakhov A.A., Lukachevskaya Ya.A.
Postoperative cognitive dysfunction: definition, classification and risk factors
98 Fedorova M.S., Pavlov V.S., Filatova A.A., Kalinin D.V.
Microbiome of pancreatic tumors

- Падеров Ю.М., Мавиди Х.Л., Жуйкова Л.Д., Пикалова Л.В., Завьялова М.В., Письменный Д.С., Завьялов А.В., Кононова Г.А., Ананина О.А. Первично-множественные ненаследственные злокачественные новообразования 103 Paderov Yu.M., Mavidi Kh.L., Zhuikova L.D., Pikalova L.V., Zavyalova M.V., Pismenny D.S., Zavyalov A.V., Kononova G.A., Ananina O.A. Primary multiple non-hereditary malignant neoplasms
- Томтосова Е.В., Румянцев Е.К., Николаев В.М., Чирикова Н.К. Фитохимический анализ и антиоксидантные свойства экстрактов растений семейства *Rosaceae* 106 Tomtosova E.V., Rumyantsev E.K., Nikolaev V.M., Chirikova N.K. Phytochemical analysis and antioxidant properties of plant extracts of the *Rosaceae* family
- Павлова Н.И. Генетические факторы, влияющие на здоровье кожи 111 Pavlova N.I. Genetic factors affecting skin health
- Точка зрения Point of View**
- Охлопкова Е.Д., Ефремова С.Д., Григорьева А.А., Константинова Л.И., Олесева Л.Д., Софронова С.И. Уровень гормонов щитовидной железы у мужчин и женщин Южной Якутии в зависимости от вида употребляемой воды 115 Okhlopko E.D., Efremova S.D., Grigorieva A.A., Konstantinova L.I., Olesova L.D., Sofronova S.I. Thyroid hormone levels in men and women of southern Yakutia depending on the type of water consumed
- Софронова С.И., Романова А.Н. Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени у больных артериальной гипертензией с некоторыми кардио-метаболическими факторами риска 118 Sofronova S.I., Romanova A.N. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease in patients with arterial hypertension to certain cardio-metabolic risk factors
- Случай из практики Clinical Case**
- Пальшина А.М., Силина Н.Н., Окороква А.Б., Иванов К.И., Россейкин Е.В., Кобзев Е.Е., Борисов А.И., Гоголев В.А. Синдром Бланда-Уайта-Гарланда: клинические особенности течения и лечения у пациентки молодого возраста 122 Palshina A.M., Silina N.N., Okorokova A.B., Ivanov K.I., Rosseykin E.V., Kobzev E.E., Borisov A.I., Gogolev V.A. Bland-White-Garland syndrome: clinical features of the course and treatment in young patients
- Саввина М.С., Иванова О.Н., Мельчанова Г.М., Бурцева Т.Е., Иванова И.С., Слободчикова М.П. Клинический случай альбинизма у ребенка 12 лет 124 Savvina M.S., Ivanova O.N., Melchanova G.M., Burtseva T.E., Ivanova I.S., Slobodchikova M.P. A clinical case of albinism in a 12 year old child
- Тобохов А.В., Павлов И.Е., Федотов В.Н., Слепцов К.Н., Семенов А.П., Николаев В.Н. Клинические случаи эндоскопического удаления эндобронхиальных опухолей 127 Tobokhov A.V., Pavlov I.E., Fedotov V.N., Sleptsov K.N., Semenov A.P., Nikolaev V.N. Clinical cases of endoscopic removal of endobronchial tumors
- Саввина В.А., Шейкин И.Ю., Тарасов А.Ю., Николаев В.Н., Варфоломеев А.Р. Патологический свищ тонкой кишки, сформированный магнитными инородными телами 129 Savvina V.A., Sheikin I.Yu., Tarasov A.Yu., Nikolaev V.N., Varfolomeev A.R. Pathological fistula of the small intestine formed by magnetic foreign bodies



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.П. Аммосова, Т.М. Климова, С.И. Семенов,
Е.В. Кондакова, М.В. Иванченко, С.Г. Терентьева,
Т.М. Сивцева, Р.Н. Захарова

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.01

УДК 616.67, 612.68, 612.017.2

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ, У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Проведен анализ взаимосвязи факторов образа жизни и эпигенетического возраста у коренного населения Якутии в возрасте от 18 до 99 лет. Проанализированы факторы, которые могут влиять на ускорение эпигенетического возраста: ИМТ, абдоминальное ожирение, индекс соотношения талия/рост и талия/бедро, характер питания, гиподинамия, состояние здоровья, семейное положение, образование, курение, употребление алкоголя, бессонница, состояние здоровья. Оценена связь этих факторов с возрастной акселерацией, рассчитанной по 4 моделям биологических часов: PhenoAge, Horvath DNAm, Hannum DNAm, GrimAge. Выявлена тенденция к ускорению эпигенетического возраста у респондентов с высоким индексом массы тела, низким уровнем физической активности и нарушенным типом питания (склонных к перееданию, употреблению легко-усваиваемых и высококалорийных продуктов).

Ключевые слова: эпигенетический возраст, Horvath DNAm, PhenoAge, Hannum DNAm, GrimAge, возрастная акселерация, Якутия, коренное население, старение, индекс массы тела, питание.

An analysis of the relationship between lifestyle factors and epigenetic age in the indigenous population of Yakutia was carried out. We analyzed factors that can affect the acceleration of epigenetic age: BMI, abdominal obesity, waist/height and waist/hip ratio, diet, physical inactivity, health status, marital status, education, smoking, alcohol consumption, insomnia, health status. The relationship of these factors with age - related acceleration calculated using 4 biological clock models was assessed: PhenoAge, Horvath DNAm, Hannum DNAm, GrimAge. A tendency towards acceleration of epigenetic age was revealed in respondents with a high body mass index, low physical activity and an impaired diet (prone to overeating, consumption of highly refined carbohydrates and high-calorie foods).

Keywords: epigenetic age, Horvath DNAm, PhenoAge, Hannum DNAm, GrimAge, age acceleration, Yakutia, indigenous population, aging, body mass index, nutrition.

АММОСОВА Елена Петровна – к.м.н., в.н.с. НИЦ Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, ammosovael@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7973-6103; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент, с.н.с. НИЦ Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, г. Якутск, biomedikt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608; **СЕМЕНОВ Сергей Иннокентьевич** – д.м.н., в.н.с. НИЦ Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, insemenov@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8099-2270; **КОНДАКОВА Елена Владимировна** – к.б.н., с.н.с. НИИ нейронаук, с.н.с. Института информационных технологий, математики и механики, н.с. НИИ биологии старения Нац. иссл. Нижегородского гос. университета им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, elen_kondakova@list.ru, ORCID: 0000-0002-6123-8181; **ИВАНЧЕНКО Михаил Васильевич** – д.ф.-м.н., доцент, зам. директора НИИ биологии старения, зав. кафедрой, гл.н.с. Института информационных технологий, математики и механики Нац. иссл. Нижегородского гос. университета им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, ivanchenko@unn.ru, ORCID: 0000-0002-1903-7423; **ТЕРЕНТЬЕВА Сaina Григорьевна** – м.н.с. НИЦ Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, terentevvasg@s-vfu.ru, ORCID 0009-0007-6075-1155; **СИВЦЕВА Татьяна Михайловна** – к.б.н., в.н.с. НИЦ Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, tm.sivtseva@s-vfu.ru, ORCID: 0000-0002-1501-7433; **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** – к.м.н., в.н.с., руковод. НИЦ Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, prn.inst@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1395-8256.

Введение. Изучение процессов старения имеет огромное значение для сохранения здоровья и увеличения продолжительности жизни населения. Многочисленные исследования направлены на выявление причин и механизмов старения, разработку методов замедления или предотвращения угасания физиологических функций. Для оценки темпов возрастных процессов организма используются различные модели биологического возраста, которые служат показателем уровня здоровья и адаптационного резерва человека [2]. Анализ уровня метилирования цитозин-фосфат-гуаниновых сайтов (CpG), расположенных по всему геному, лежит в основе оценки эпигенетического возраста, который имеет большие перспективы для понимания механизмов старения и клинического применения [10]. Для расчёта эпигенетического возраста разработаны несколько моделей эпигенетических часов, наиболее известные и изученные из которых Hannum DNAm, Horvath DNAm, DNAm PhenoAge, GrimAge. Часы Hannum DNAm и Horvath DNAm были разработаны путем выявления наборов CpG, в которых мети-

лирование ДНК меняется с возрастом [3, 4]. Часы DNAm PhenoAge основаны на отдельном показателе биологического возраста, включающем возраст и 9 клинических биомаркеров, использующих один набор CpG [8]. Также биологический возраст PhenoAge может быть определен по параметрам общеклинического и биохимического анализа крови. Часы GrimAge представляют собой составной маркер, объединяющий 7 наборов CpG, каждый из которых оценивает концентрацию определенного белка плазмы, набор CpG, оценивающий историю курения, самооценку возраста и пол [11]. В настоящее время интенсивно изучается прогностическая ценность и возможность использования эпигенетических часов в определении предикторов, влияющих на скорость старения и профилактику возраст-зависимых изменений. Большинство исследований эпигенетического возраста и факторов, связанных с ним, проводилось у населения европейского происхождения, в то время как в других этносах на эпигенетическое ускорение могут влиять факторы окружающей среды, особенности образа жизни и генетика.

Коренное население Якутии характеризуется сложившимся полярным (северным) типом метаболизма, приспособленным к резко континентальному субарктическому климату [1, 9]. Впервые проведенные эпигенетические исследования якутской популяции выявили различия в уровне метилирования во многих областях генома по сравнению с жителями центральной России [7]. При этом представители якутской популяции демонстрировали статистически значимое ускорение эпигенетического возраста относительно центральной России по всем основным типам эпигенетических часов Horvath DNAm age, Hannum DNAm age, DNAm PhenoAge, GrimAge и их усовершенствованным моделям [7]. Наиболее заметна разница эпигенетического возраста между регионами при использовании часов Horvath DNAm (медианное ускорение 5,36 года). Интересно, что для более молодых (до 40 лет) и пожилых участников (после 80 лет) только ускорение возраста Horvath DNAm было статистически значимым между регионами. В настоящем исследовании мы расширили эти исследования и рассмотрели некоторые факторы, которые могут оказывать влияние на эпигенетический возраст в якутской популяции.

Целью настоящего исследования был анализ взаимосвязи факторов образа жизни и эпигенетического возраста у коренных жителей Якутии.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось среди разных возрастных групп (старше 18 лет) неорганизованного коренного населения Таттинского и Чурапчинского улусов Республики Саха (Якутия) и г. Якутска. Выборка для исследования составлена из добровольцев – представителей коренного этноса Республики Саха (Якутия) – якутов. В исследование включены 113 респондентов, из них мужчины составили 51 чел. (45,1%), женщины – 62 (54,9%). Средний возраст составил 66,9±23,6 года. Участие в исследовании было добровольным с оформлением информированного согласия. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Медицинского института СВФУ (протокол №34 от 30 марта 2022 г.). Критериями исключения служили некоренная национальность, острые и хронические заболевания в стадии обострения, беременность.

Респонденты были обследованы по программе, включающей: анкетирование (социодемографические параметры, частотный метод оценки питания,

вопросы, касающиеся образа жизни (курение, употребление алкоголя, оценка гиподинамии с использованием короткого международного опросника для определения физической активности IPAQ)), антропометрическое обследование (вес, рост, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ)), двукратное измерение артериального давления (АД), трехкратное измерение пульса, забор венозной крови натощак. Индекс массы тела (ИМТ), соотношение талия/ бедро, соотношение рост/бедро рассчитаны по стандартной методике. Ожирение оценивали по следующим критериям: индекс массы тела (≥ 30 кг/м²); значение отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ ОБ более 0,9 у мужчин и 0,85 у женщин); отношение окружности талии к росту (ОТ/рост $\geq 0,5$); для оценки абдоминального ожирения использовали величину окружности талии для азиатских популяций (более 80 см у женщин и 90 см у мужчин). Состояние здоровья оценено в соответствии с критериями групп здоровья согласно приказу Минздрава РФ от 13 марта 2019 г. N 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

Лабораторное исследование венозной крови проводилось натощак с определением: лейкоцитов, среднего объема эритроцитов (MCV), ширины распределения эритроцитов (RDW-CV), лимфоцитов, альбуминов, глюкозы, щелочной фосфатазы, креатинина, С-реактивного белка. На основе этих 9 клинических биомаркеров и хронологического возраста был рассчитан биологический возраст PhenoAge. Анализ метилирования ДНК был выполнен с помощью технологии Illumina Infinium MmethylatIonEPIC BeadChip, которая измеряет уровни метилирования ДНК по 866 836 геномным сайтам с разрешением в один нуклеотид [7]. После всех процедур предварительной обработки осталось 739 168 CpG-сайтов. Данные метилирования были оценены с помощью онлайн-калькулятора Хорвата (Horvath) (<https://dnamage.clockfoundation.org/>).

Статистический анализ данных был проведен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. При сравнении групп в зависимости от типа данных использовали: однофакторный дисперсионный анализ, таблица сопряженности Хи-квадрат Пирсона. Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%. Также использован метод кластериза-

ции К-средних. Возрастную акселерацию рассчитывали путем вычитания хронологического возраста из биологического. Чтобы проанализировать влияние внешних факторов на ускорение или замедление биологического возраста, мы ориентировались на медиану. При выявлении отклонения биологического возраста выше медианы считалось, что имеется тенденция к ускорению возраста, если меньше медианы – имеется тенденция в сторону замедления возраста.

Результаты и обсуждение. В табл. 1 представлена клинично-демографическая характеристика выборки респондентов и эпигенетическое ускорение в зависимости от возрастной группы.

В старших возрастных группах исследованной выборки было больше людей, не состоящих в браке, основную часть которых составляли вдовцы, и без высшего образования, также наблюдается преобладание количества людей с хроническими болезнями, требующими диспансерного наблюдения и высокотехнологичной помощи (табл. 1). Антропометрические параметры, такие как вес, ИМТ, объем талии, были статистически значимо ниже у людей старшего поколения, тогда как лица молодого возраста были склонны иметь избыточный вес и ожирение. В старших возрастных группах наблюдалось статистически значимое повышенное артериальное давление.

Максимальное ускорение возраста по PhenoAge наблюдалось в группе участников от 40-60 лет, по Horvath DNAm в группе до 40 лет, что соответствует литературным данным [5]. В старших возрастных группах 60-80 и старше 80 лет ускорение незначительно по всем биологическим часам или наблюдается замедление относительно хронологического возраста, что также было отмечено в других исследованиях и объясняется снижением темпов регенерации тканей [5, 16].

Учитывая ограниченность исследуемой выборки, невыраженное ускорение биологического возраста по эпигенетическим часам относительно хронологического, для выявления влияния внешних факторов на возрастную акселерацию ориентировались на медиану. При выявлении отклонения биологического возраста выше медианы считалось, что имеется тенденция к ускорению возраста, если меньше медианы – имеется тенденция в сторону замедления возраста. Нами проанализированы факторы, которые могут влиять на ускорение эпигенетического возраста: ИМТ, абдоминальное ожи-

Таблица 1

Характеристика респондентов и эпигенетическое ускорение в зависимости от возрастной группы

Показатели	До 40 лет Me (ДИ 95 %) n-20	40-60 лет Me (ДИ 95 %) n-25	60-80 лет Me (ДИ 95 %) n-22	Старше 80 лет Me (ДИ 95 %) n-51	p
Возраст, лет	29,5 (27,1;32,4)	50 (47,9; 52,8)	69,5 (67,7;72,8)	91 (89,5;91,7)	<0,001
Пол: м ж	10 (50) 10 (50)	12 (48) 13 (52)	10 (45,5) 12 (54,5)	19 (41,3) 27 (58,7)	0,908
Семейное положение: семейный не семейный	11 (55) 9 (45)	20(80) 5 (20)	13 (59,1) 9 (40,9)	12 (26,1) 34 (73,9)	<0,001
Образование: высшее не высшее	14 (70) 6 (30)	12 (48) 13 (52)	6 (27,3) 16 (72,7)	12 (26,1) 34 (73,9)	0,001
Группы здоровья: I II III а III б	7 (35) 7 (35) 5 (25) 1 (5)	2 (8) 3 (12) 19 (76) 1 (4)	1 (4,5) 2 (9,1) 18 (81,8) 1 (4,5)	42 (91,3) 2 (4,3)	<0,001
Курение (n-109): да нет	6 (31,6) 13 (68,4)	10 (43,5) 13 (56,5)	7 (33,3) 14 (66,7)	11 (23,9) 35 (76,1)	0,424
Употребление алкоголя чаще 1 раза в неделю (n-107): да нет	1 (5,6) 17 (94,4)	2 (9,1) 20 (90,9)	4 (19) 17 (81)	3 (6,5) 43 (93,5)	0,381
Вес, кг	63,5 (58,8;72)	72 (67,5; 80,6)	63,5 (61,7; 71,2)	51,5 (48,4; 54,6)	<0,001
ИМТ	22,3 (21,2; 25)	26,7 (25,3; 29,5)	25,9 (25; 28,4)	21,7 (20,8;22,8)	<0,001
Объем талии, см	81,5 (75,7; 85,1)	94 (90,9;102,5)	89,5 (86; 95,2)	84,5 (81,8;87,7)	<0,001
САД	125,5 (117,9; 133,16)	129,2 (122,5; 135,9)	133,9 (126,7; 141,1)	143 (136,6; 149,5)	0,002
ДАД	85,2 (78,5; 91,8)	85,6 (80,3 ; 91)	80,6 (74,4; 86,8)	78,7 (75,13; 82,3)	0,104
Эпигенетическое ускорение по PhenoAge	4,7 (0,6; 6,2)	5,3 (-0,2;8,4)	2,3 (-2,1; 6,0)	0,78 (-0,4; 4,4)	0,735
Эпигенетическое ускорение по Hannum DNAm	-2,5 (-4,0;-1,1)	-6,7 (-8,9; -5,7)	-13,4 (-14,3;-11,7)	-21,5 (-22,4 ; -19,9)	<0,001
Эпигенетическое ускорение по Horvath DNAm	12,1 (8,8; 13,2)	7,3 (5,2; 8,5)	2,4 (0,45;3,7)	-4,8 (-7,1;-4)	<0,001
Эпигенетическое ускорение по GrimAge	-4,8 (-6,3;-3,0)	-8,8 (-9,5;-6,9)	-13,5(-14,2; -11,4)	-18,8 (-17,8; -19,7)	<0,001

Примечание. Использованы статистические методы: однофакторный дисперсионный анализ, таблица сопряженности Хи-квадрат Пирсона. Группы здоровья: I – здоровые; II – лица, имеющие хронические заболевания и факторы риска; III а – лица, имеющие ХНИЗ, требующие диспансерного наблюдения и специализированной помощи; III б – лица, имеющие ХНИЗ, требующие диспансерного наблюдения и высокотехнологичной помощи. Жирным выделено наибольшее ускорение эпигенетического возраста в возрастных группах.

рение, индекс соотношения талия/рост и талия/бедро, характер питания (n=104), гиподинамия (n=32), состояние здоровья, семейное положение, образование, курение (n=109), употребление алкоголя (n=107), бессонница. Оценка характера питания частотным методом, курения на момент исследования, употребления алкоголя чаще одного раза в неделю и оценка гиподинамии с использованием международного опросника IPAQ выполнена только при наличии корректно заполненных ответов в анкете. Выявлена статистически значимая связь ускорения эпиге-

нетического возраста с ИМТ, питанием и гиподинамией (табл. 2).

У большинства респондентов с высоким ИМТ показатель ускорения возраста был выше медианы. Учитывая это, можно полагать, что, люди, имеющие высокий ИМТ, имели тенденцию к ускорению эпигенетического возраста. Статистическая значимость при этом наблюдалась по биологическим часам: Hannum DNAm, Horvath DNAm, GrimAge. Для анализа питания респонденты поделены на 2 кластера методом К-средних: в 1-й кластер вошли исследуемые, склонные к пере-

еданию, употреблению жареных продуктов, легкоусвояемых углеводов, во 2-й - попали люди с более консервативным типом питания, включающие чаще молочные и мясные продукты. Большая доля респондентов из 1-го кластера имела показатель ускорения возраста выше медианы по биологическим часам Hannum DNAm, Horvath DNAm, GrimAge. Таким образом, можем предположить, что характер питания в исследуемой выборке влиял на возрастную акселерацию. Также показана статистически значимая связь гиподинамии с показателем ускорения

Таблица 2

Ускорение эпигенетического возраста по PhenoAge, Hannum DNAm, Horvath DNAm, GrimAge в зависимости от ИМТ, характера питания, гиподинамии

Показатели	Ускорение эпигенетического возраста							
	PhenoAge (Me=2,4)		Hannum DNAm (Me=13,7)		Horvath DNAm (Me=1,5)		GrimAge (Me=-13,6)	
ИМТ	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)
<25	46(70,8)	19(29,2)	30(44,1)	38(55,9)	39(57,4)	29 (42,6)	29(42,6)	39(57,4)
25-29,9	19(67,9)	9 (32,1)	18 (62,1)	11 (37,9)	22(75,9)	7 (24,1)	18(62,1)	11 (37,9)
>30	13 (81,3)	3 (18,8)	11(73,3)	5 (26,7)	14(87,5)	2 (12,5)	12 (75)	4 (25)
p	0,623		0,036		0,033		0,031	
Питание (n=104)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)
1 кластер	36(73,5)	13(26,5)	43(82,7)	9(17,3)	49(94,2)	3 (5,8)	41(78,8)	11(21,2)
2 кластер	34(66,7)	17(33,3)	13(25)	39(75)	22(42,3)	30 (57,7)	14(26,9)	38 (73,1)
p	0,458		<0,001		<0,001		<0,001	
Гиподинамия (IPAQ) (n=32)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)
Да	5 (41,7)	7 (58,3)	10(71,4)	4 (28,6)	11(78,6)	3 (21,4)	9 (64,3)	5 (35,7)
Нет	8 (57,1)	6 (42,9)	4 (26,7)	11(73,3)	9 (60)	6 (40)	3(20)	12 (80)
p	0,431		0,016		0,280		0,016	

Примечание. Использованы статистические методы: таблица сопряженности Хи-квадрат Пирсона, линейно-линейная связь.

эпигенетического возраста по биологическим часам Hannum DNAm и GrimAge, но не PhenoAge, Horvath DNAm. С остальными параметрами, такими как: абдоминальное ожирение, индекс соотношения талия/рост, индекс соотношения талия/бедро, адаптационный потенциал, состояние здоровья, бессонница, курение, употребление алкоголя статистически значимой связи не обнаружено. Это может быть связано с основным ограничением данного исследования: небольшим размером выборки исследуемых.

Одними из наиболее значимых факторов ускорения эпигенетического возраста по данным систематического обзора являются ИМТ и физическая активность [12]. Также в последних исследованиях отмечается влияние курения и употребления алкоголя [13]. Однако в настоящее время связь между ИМТ и уровнем метилирования и ее механизмы пока недостаточно изучены. Индекс массы тела является результатом влияния многих факторов, включая пол, питание, гормональную передачу сигналов, психосоциальные факторы, курение и прием лекарств, ожирение, и неясно, какие из них могут опосредовать связь между ИМТ и эпигенетическим возрастом. Однако данные продольного исследования показывают, что ожирение является причиной, а не следствием изменений метилирования ДНК [15]. Нами выяв-

лена тенденция к ускорению процессов старения у лиц с высоким индексом массы тела по таким моделям, как Hannum, Horvath, GrimAge. По литературным данным, связь между физической активностью и эпигенетическими часами была неоднозначна [6]. По нашим данным, у лиц с гиподинамией по Hannum и GrimAge наблюдалась тенденция к ускорению старения. Одним из факторов, несомненно, играющих роль в ускорении эпигенетического возраста, является качество питания. Так, в крупном исследовании с участием женщин в постменопаузе в рамках Инициативы по здоровью женщин сообщается, что GrimAge и PhenoAge отрицательно коррелировали с уровнями каротиноидов в плазме (индикаторы потребления фруктов и овощей) [8, 11]. В метаанализе исследований Women's Health Initiative и Invecchiare nel Chianti (InCHIANTI) выявили значительную отрицательную корреляцию возрастной акселерации с потреблением птицы и рыбы [14]. В настоящем исследовании мы наблюдали тенденцию в сторону ускорения старения у лиц, склонных к переяданию и употреблению жареных, легкоусвояемых углеводов.

Закключение. В настоящем исследовании мы провели анализ взаимосвязи некоторых клинических факторов и факторов образа жизни с ускорением эпигенетического возраста в якутской популяции. Несмотря

на малый размер выборки, показано влияние на ускоренное эпигенетическое старение повышенного ИМТ типа питания, связанного с переяданием, употреблением жареных продуктов, легкоусвояемых углеводов и гиподинамией. Эти данные подтверждают роль питания, физической активности и поддержания массы тела в сохранении здоровья и увеличении продолжительности жизни. Использование такого инструмента, как эпигенетические часы, при дальнейшем расширении выборки и включении большего набора клинических параметров позволит выявить новые факторы ускоренного старения.

Исследование проведено в рамках базовой части государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект FSRG-2023-0003).

Литература

1. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН, 2005. С. 192.
Boyko E.R. Physiologic-biochemical basis of human life in the North. Ekaterinburg: RAU, 2005. P. 192.
2. Донцов В. И., Крутько В.Н. Биологический возраст как метод системной оценки онтогенетических изменений состояния организма // Онтогенез. 2015. Т. 46, № 5. С. 295. DOI 10.7868/S0475145015050031.
3. Dontsov V.I., Krutko V.N. Biological age as a method of systematic assessment of ontogenet-

ic changes in the state of the organism // Ontogenesis. 2015. T. 46. 5. P. 295. DOI 10.7868/S0475145015050031.

3. Hannum G, Guinney J, Zhao L [et al.] Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. Mol Cell. 2013. Vol. 49(2). P. 359–67.

4. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. Genome Biol. 2013. Vol. 14(10): P.115.

5. Horvath S, Pirazzini C, Bacalini MG [et al.] Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. Aging (Albany NY). 2015. Vol. 7. P. 1159–70.

6. Kresovich JK, Garval EL, Martinez Lopez AM [et al.] Associations of Body Composition and Physical Activity Level with Multiple Measures of Epigenetic Age Acceleration. American Journal of Epidemiology. 2021; 190 (6): 984–993.

7. Kalyakulina A., Yusipov I., Kondakova E [et al.] Epigenetics of the far northern Yakutian

population. Clin Epigenet 15, 189 (2023). DOI: 10.1186/s13148-023-01600-y

8. Levine ME, Lu AT, Quach A [et al.] An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. Aging (Albany NY). 2018; 10(4): 573–91.

9. Levy SB, Klimova TM, Zakharova RN [et al.] Brown adipose tissue, energy expenditure, and biomarkers of cardio-metabolic health among the Yakut (Sakha) of northeastern Siberia. Am J Hum Biol. 2018; 30(6). DOI: 10.1002/ajhb.23175.

10. Li A, Koch Z, Ideker T. Epigenetic aging: Biological age prediction and informing a mechanistic theory of aging. J Intern. Med. 2022; 292(5): 733–744. DOI: 10.1111/joim.13533.

11. Lu AT, Quach A, Wilson JG [et al.] DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. Aging (Albany NY). 2019; 11(2): P. 303–27.

12. Oblak L, Van der Zaag J, Higgins-Chen AT [et al.] A systematic review of biological, so-

cial and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. Ageing Res Rev. 2021; 69. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101348.

13. Philibert R, Lei MK, Ong ML [et al.] Objective Assessments of Smoking and Drinking Outperform Clinical Phenotypes in Predicting Variance in Epigenetic Aging. Genes (Basel). 2024; 15(7): 869. DOI: 10.3390/genes15070869.

14. Quach A, Levine ME, Tanaka T, Lu AT, Chen BH, Ferrucci L, Ritz B, Bandinelli S, Neuhouser ML, Beasley JM et al. Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors. Aging. 2017; 9(2): 419–46.

15. Sun D., Zhang T., Su S. [et al.] Body mass index drives changes in DNA methylation: a longitudinal study. Circ. Res. 2019; 125 (9): 824–833.

16. Tapio Nevalainen, Laura Kananen, Saara Marttila [et al.] Obesity accelerates epigenetic aging in middle-aged but not in elderly individuals Clin Epigenetics. 2017; 9: 20.

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

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ АНТИТЕЛ К АНТИГЕНУ RA-33 И ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИД- НОГО АРТРИТА

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.02

УДК 616.72

Изучена взаимосвязь между сывороточным уровнем антител к антигену RA-33 и особенностями течения ревматоидного артрита (РА). Была проведена оценка уровня анти-RA-33 в группе больных РА и здоровых доноров.

Повышение уровня анти-RA-33, по сравнению с донорами, являлось статистически значимым и наблюдалось у 12,5% больных РА. Повышение уровня анти-RA-33 в основном наблюдалось на начальных стадиях заболевания и при начальных рентгенологических изменениях. У пациенток с повышенным уровнем анти-RA-33 (более 20,5 ед/мл) чаще выявлялись выраженные функциональные нарушения. Таким образом, антитела к анти-RA33 потенциально могут обеспечить дополнительную диагностическую ценность при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, диагностика ревматоидного артрита, антитела к RA-33, гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин, HnRPA2B1.

The relationship between serum levels antibodies to the RA-33 antigen and the characteristics of the course rheumatoid arthritis (RA) has been studied. The level anti-RA-33 was assessed in a group of RA patients and healthy donors.

The increase in the level anti-RA-33, compared with donors, is statistically significant and was observed in 12.5% RA patients. In patients with an increased level anti-RA-33 (more than 20.5 U/ml), pronounced functional disorders were more often detected. Thus, antibodies to anti-RA33 can potentially provide additional diagnostic value in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, diagnostics of rheumatoid arthritis, antibodies to RA-33, heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, HnRPA2B1.

Введение. Относительно новым лабораторным маркером для диагностики ревматоидного артрита (РА) является определение антител к RA-33 (анти-RA-33) [3–5].

RA-33 (гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин A2/B1, HnRPA2B1) представляет собой белок массой 33 кДа, связывающий нуклеиновые кислоты и выполняющий множество функций: репарация ДНК, удлинение теломера, ремоделирование хроматина, процессинг, транспорт и трансляция мРНК. Патогенетическая роль антител к RA-33 в настоящее время не вполне ясна. Предполагается, что

анти-RA-33 и Т-клетки, направленные против RA-33, могут способствовать развитию воспаления и аутоиммунных состояний как путем образования иммунных комплексов, так и с помощью секреции цитокинов, которые могут инициировать и управлять патогенным процессом [8]. При РА происходит гиперэкспрессия RA-33 в синовиальной оболочке сустава. Это приводит к развитию аутоиммунного ответа и повышению в крови уровня анти-RA-33 [9]. Ряд исследований отмечает достаточно хорошую диагностическую эффективность антител к анти-RA33 в качестве серологического маркера РА [2, 9].

ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского», Волгоград: **ЗАВODOВСКИЙ Борис Валерьевич** – д.м.н., зам. директора по научной работе, зав. лаб., rebma@rebma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, **АХВЕРДЯН Юрий Рубенович** – к.м.н., с.н.с., doctor_2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, **ПАПИЧЕВ Евгений Васильевич** – к.м.н., н.с., <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, **ПОЛЯКОВА Юлия Васильевна** – к.м.н., н.с., <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, **СИВОРДОВА Лариса Евгеньевна** – к.м.н., в.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>.

По данным литературы, аутоанти-тела против RA-33 встречаются до 15-30% больных с РА и могут быть обнаружены уже на самых ранних стадиях заболевания [11]. Также анти-RA-33 встречаются при системной красной волчанке (у 20-30% больных) и других системных заболеваниях соединительной ткани (до 40%). Чувствительность теста в среднем оценивается в 31%, а специфичность – 90%, при этом при отсутствии клинических и лабораторных признаков этих заболеваний специфичность теста для РА возрастает до 96% [2]. Также в исследованиях отмечалось, что анти-RA33 редко встречаются при других артритах: остеоартрите, реактивном артрите, анкилозирующем спондилоартрите или псориатической артрите, а следовательно, они могут быть использованы для дифференциальной диагностики артритов, особенно у пациентов серонегативных по РФ или АЦЦП [6, 12].

Анти-RA-33 менее специфичны для РА, чем АЦЦП или РФ, и не коррелируют с этими антителами [1]. Однако присутствие анти-RA-33, особенно в отсутствие других аутоантител, может говорить о достаточно благоприятном прогнозе, который не связан с высокой активностью заболевания и эрозивными изменениями суставов. Следует отметить, что анти-RA33 обнаруживаются уже на самой ранней стадии заболевания или даже за несколько лет до начала фактического клинического заболевания [7]. Выявлено, что количество антител к RA-33 и СОЭ в группе пациентов с субклиническим синовитом было ниже, чем в группе больных с клиническими проявлениями синовита ($p = 0,004$) [10]. Отдельно подчеркивается полезность анти-RA-33 в диагностике раннего артрита при получении отрицательных результатов исследования АЦЦП и РФ, а также в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями соединительной ткани [1, 10]. Однако в настоящее время недостаточно изучена частота выявления анти-RA33 у больных РА, серонегативных по РФ и АЦЦП, а также его взаимосвязь с другими лабораторными показателями, отражающими тяжесть заболевания.

Цель работы: изучить взаимосвязь между сывороточным уровнем антител к антигену RA-33 и особенностями течения ревматоидного артрита.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского»,

г. Волгоград. В исследование включили 88 пациенток с диагнозом РА, соответствующим критериям ACR/EULAR, 2010: поражение суставов, исключая дистальные межфаланговые, первый плюснефаланговый, первый запястно-пястный; серологический тест (АЦЦП и РФ); маркеры острой фазы воспаления (СОЭ и СРБ), а также длительность симптомов заболевания. Все наблюдавшиеся участники исследования были женщинами ($n=100\%$), возраст варьировался от 22 до 81 года ($M \pm \sigma$, $54,3 \pm 12,1$ года), преобладали лица старшей возрастной группы (старше 50 лет).

Оценка состояния больных проводилась на основе опроса (сбор анамнеза и последующее выявление факторов риска РА), антропометрических параметров (пол, возраст, рост, вес), а также результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Рост обследуемых варьировал от 147 до 186 см ($M \pm \sigma$, $160,6 \pm 6,6$ см), вес – от 43 до 129 кг ($M \pm \sigma$, $73,3 \pm 15,4$), индекс массы тела – от 18,03 до 46,10 ($M \pm \sigma$, $28,71 \pm 6,26$).

Длительность РА составила 0,5–30 лет ($M \pm \sigma$, $11,2 \pm 8,6$ года), степень активности по DAS28: 0 степень активности – 19 (21,6%) пациенток, 1 степень – 10 (11,6%), 2 степень – 52 (59,1%), 3 степень активности – 7 (7,7%) больных.

Среди наблюдавшихся пациентов преобладали лица с III рентгенологической стадией заболевания (I стадия – 6 пациенток (6,8%), II – 33 пациентки (37,5%), III – 45 (51,1%), IV – 4 (4,6%).

По функциональной недостаточности (ФН) распределение больных было следующим: к ФН 0 относился 1 (1,1%) участник исследования, ФН I – 22 (25%), ФН II – 58 (65,9%), ФН III – 7 (8%). Среди наблюдаемых 14 (15,9%) пациентов страдали суставно-висцеральной формой РА с проявлениями в виде следующих системных расстройств: лихорадка, слабость и недомогание, анемия, ревматоидные узелки, а также церебральный васкулит.

Ревматоидный фактор был выявлен у 64 чел. (72,7%). Позитивными по АЦЦП были 59 (67,0%) участников исследования.

Осложнения РА были следующими: поражения легких у 18 (20,5%), поражения ЖКТ у 26 пациентов (29,5%). Остеопороз по данным денситометрии был выявлен у 37 больных (42%).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета «STATISTICA 12.5». Статистическая обработка данных включала опреде-

ление нормальности распределения данных методом анализа гистограмм и проведения теста Колмогорова-Смирнова. Показатели подверженные нормальному распределению представлены в форме $M \pm SD$ (95% доверительный интервал).

Качественные данные обрабатывали статистически с использованием критерия согласия Пирсона и точного критерия Фишера, результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Была проведена оценка уровня анти-RA-33 в группе больных РА и здоровых доноров. Уровень нормального значения анти-RA-33 у здоровых лиц, рассчитываемый как $M \pm \sigma$, составил $10,3 \pm 10,2$ ед/мл (от 0,1 ед/мл до 20,5 ед/мл). Средний уровень анти-RA-33 у больных РА составил $12,7 \pm 31,6$ ед/мл (от 0 ед/мл до 44,3 ед/мл). Повышение уровня анти-RA-33, по сравнению с донорами, наблюдалось у 12,5% больных РА и является статистически значимым ($p=0,025$).

Учитывая сложность постановки диагноза РА при серонегативных формах заболевания, была изучена частота выявления анти-RA-33 у больных РА, серонегативных по РА и АЦЦП. Под наблюдением находилось 24 пациентки серонегативных по РФ, из них у 2 больных имелись анти-RA-33. Позитивность по анти-RA-33 у больных серонегативных по РФ составила 8,3%. РА серонегативный по АЦЦП наблюдался у 29 пациентов, 2 из которых оказались серопозитивными по анти-RA-33, что составило 6,9% случаев.

Также проводилось определение уровня анти-RA-33 у больных с РА в зависимости от клинической картины заболевания. Статистически значимые различия среднего уровня анти-RA-33 наблюдались у больных РА в зависимости от клинической стадии заболевания (начальная клиническая стадия $9,1 \pm 2,9$ ед/мл, развернутая стадия $0,3 \pm 0,3$ ед/мл, $p=0,034$) и тяжести рентгенологических изменений (I стадия $2,6 \pm 3,2$ ед/мл, III рентгенологическая стадия $0,3 \pm 0,5$ ед/мл, $p=0,043$).

Для выяснения клинко-патогенетического значения определения уровня анти-RA-33 у пациентов с РА, больные были разделены на 2 группы, в каждой из которых изучались клинические и лабораторные проявления РА. Первая группа ($n=77$) – пациенты с показателями анти-RA-33, соответствующими пределам нормы (менее 20,5 ед/мл), вторая ($n=11$) – с повышенным уровнем анти-RA-33 (более 20,5 ед/мл).

Взаимосвязь между позитивностью по RA-33 и клиническими проявлениями РА

Показатель	РА-33 (<20,5 ед/мл) n = 77	РА-33 (>20,5 ед/мл) n = 11	Статистическая значимость
Серопозитивность РА			
Серонегативный	10 (12,9)	1 (9,1)	p* = 0,592
Серопозитивный	67 (87,0)	10 (90,9)	
Клиническая стадия			
Начальная	2 (2,6)	1 (9,1)	$\chi^2 = 2,05$ p = 0,358
Развернутая	6 (7,8)	0 (0)	
Поздняя	69 (89,6)	10 (90,9)	
Активность заболевания			
0	18 (23,4)	1 (9,1)	$\chi^2 = 4,38$ p = 0,224
I	10 (13,0)	0 (0)	
II	44 (57,1)	8 (72,7)	
III	5 (6,5)	2 (18,2)	
Рентгенологическая стадия			
Стадия I	5 (6,5)	1 (9,1)	$\chi^2 = 2,30$ p = 0,509
Стадия II	31 (40,3)	2 (18,2)	
Стадия III	38 (49,4)	7 (63,6)	
Стадия IV	3 (3,9)	1 (9,1)	
Функциональный класс			
I	21 (27,6)	2 (18,2)	$\chi^2 = 8,33$ p = 0,039
II	49 (64,5)	8 (72,7)	
III	6 (7,9)	2 (18,2)	
Форма заболевания			
Суставная	20 (26,0)	5 (45,5)	p* = 0,160
с внесуставными проявлениями	57 (74,0)	6 (54,5)	
Внесуставные проявления			
Анемия	54 (70,1)	6 (54,5)	p* = 0,168
Остеопороз	30 (39,0)	7 (63,6)	p* = 0,113
Поражение легких	16 (20,8)	2 (18,2)	p* = 0,604
Сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет	7 (9,3)	1 (9,1)	p* = 0,727
Артериальная гипертензия	52 (67,5)	6 (54,5)	p* = 0,302
Заболевания ЖКТ	23 (29,9)	3 (27,3)	p* = 0,576

Примечание. χ^2 – критерий согласия Пирсона; p* – точный критерий Фишера.

Проводилось исследование уровня анти-RA-33 в зависимости от клинической картины заболевания и показателей лабораторных методов исследований. Результаты исследования представлены в таблице.

Из данных, представленных в таблице, можно сделать вывод о повышении уровня анти-RA-33 у больных с более выраженными функциональными нарушениями при РА.

Выводы. Известно, что в клинической практике особое место занимает ранняя диагностика РА, которая предоставляет окно терапевтических возможностей и улучшает прогноз заболевания. Следовательно, лабораторные маркеры, позволяющие выявлять пациентов на ранних стадиях, а

тем более потенциальных пациентов в группах риска являются чрезвычайно актуальными. Учитывая, что, по данным литературы, анти-RA-33 могут появляться в крови пациентов с РА на самых ранних стадиях и даже за несколько лет до начала манифестации заболевания, изучение уровня данных антител представляется перспективным. В нашем исследовании было выявлено повышение уровня анти-RA-33 именно на начальных стадиях заболевания и при начальных рентгенологических изменениях. Более того, в определенном проценте случаев анти-RA-33 были выявлены на фоне отсутствия других маркеров РА (РФ и АЦЦП, в 8,3% и 6,9% случаев соответственно). Полученные ре-

зультаты свидетельствуют о том, что определение анти-RA-33 может быть использовано для ранней диагностики РА, в том числе у лиц, серонегативных по РФ и АЦЦП. При этом, по нашим данным, серопозитивность по анти-RA-33 чаще встречалась у больных РА с выраженными функциональными нарушениями. Можно предположить, что оптимальный вариант диагностического использования определения анти-RA-33 – это обследование пациентов с имеющимися нарушениями функции суставов, которые еще не успели привести к рентгенологическим изменениям и серонегативных по РФ и АЦЦП. Для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие исследования на более значительном объеме выборки пациентов.

Таким образом, можно сделать вывод, что антитела к анти-RA33 потенциально могут обеспечить дополнительную диагностическую ценность при РА.

Литература

1. Авдеева А.С., Черкасова М.В., Насонов Е.Л. Различное клиническое значение антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2022. Т. 60, № 2. С. 181-187. doi: 10.47360/1995-4484-2022-181-187
2. Volkova M.V., Kunder E.V., Roggenbuck D. Different clinical relevance of anti-citrullinated proteins antibodies in RA patients // Rheumatology Science and Practice. 2022;60(2):181-187. doi: 10.47360/1995-4484-2022-181-187
3. Дибров Д.А. Новые лабораторные биомаркеры ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2021. №2. С. 201-207. doi: 10.47360/1995-4484-2021-201-207
4. Мазуров В.И., Гайдукова И.З. Ревматоидный артрит – основы диагностики и лечения. Методические рекомендации // Российское научное медицинское общество терапевтов. 2021. 19 с.
5. Mazurov V.I., Gajdukova I.Z. Rheumatoid arthritis – diagnostic and treatment principles. Methodical recommendations // Russian Scientific Medical Society of Therapists. 2021. 19 s.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит». М., 2021.

Clinical recommendations «Rheumatoid arthritis». М., 2021.

6. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Дибров Д.А. Ревматоидный артрит как клиничко-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания // Научно-практическая ревматология. 2023. №3. С. 276–291. doi: 10.47360/1995-4484-2023-276-291.

Nasonov EL, Avdeeva AS, Dibrov DA. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: focus on the seronegative subtype of the disease // Rheumatology Science and Practice. 2023; 61(3):276–291. doi: 10.47360/1995-4484-2023-276-291.

7. Cush JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Di-

agnosis and Treatment // Med Clin North Am. 2021 Mar; 105(2):355-365. doi: 10.1016/j.mcna.2020.10.006.

8. Deane KD, Holers VM. Rheumatoid Arthritis Pathogenesis, Prediction, and Prevention: An Emerging Paradigm Shift. // Arthritis Rheumatol. 2021 Feb;73(2):181-193. doi: 10.1002/art.41417.

9. Diagnostic performance of anti-RA33 antibody as a serological marker for rheumatoid arthritis / Syed Mohamed Suhail SM, Nur Atiqah I, Nur Salimi Zakirah ZA, Lailatul Syazwani Z, Batis WW, Md Monoto EM, Abdul Wahab A, Mohd Shahrir MS. // Malays J Pathol. 2019 Dec;41(3):259-265.

10. Diagnostic value of semi-quantitative

grading of musculoskeletal ultrasound in wrist and hand lesions of subclinical synovitis in rheumatoid arthritis / Huang Y, Liu KJ, Chen GW, Liu JF, Mo FQ, Xie YH. // Am J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Feb 15;12(1):25-32.

11. Kolarz B, Podgorska D, Podgorski R. Insights of rheumatoid arthritis biomarkers. // Biomarkers. 2021 May;26(3):185-195. doi: 10.1080/1354750X.2020.1794043.

12. Seronegative rheumatoid arthritis: one year in review 2023. / De Stefano L, D'Onofrio B, Gandolfo S, Bozzalla Cassione E, Mauro D, Manzo A, Ciccia F, Bugatti S. // Clin Exp Rheumatol. 2023 Mar;41(3):554-564. doi: 10.55563/clinexp Rheumatol/go7g26.

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.03

УДК 616.12-008.46

И.А. Мустафина, В.А. Маркелов, В.А. Солнцев, К.В. Данилко, Н.Ш. Загидуллин

РАЗЛИЧНЫЙ УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ микроРНК (miR-30c-5p, miR-221-3p И miR-375-3p) У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ И СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Проведен сравнительный анализ экспрессии генов микроРНК miR-148b-3p, miR-30c-5p, miR-221-3p, miR-328-3p, miR-146a-5p, miR-375-3p, miR-22-3p, miR-15b-3p, miR-148a-3p, miR-590-5p в мононуклеарах периферической крови (PBMC) и эпикардальной жировой ткани больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сердечной недостаточностью (СН) и без неё (без СН).

Среди больных ИБС с СН сравнивались группы со сниженной/умеренной и сохраненной фракцией выброса (СНн/уФВ и СНсФВ соответственно). Выявлено статистически значимое увеличение экспрессии микроРНК miR-30c-5p, miR-221-3p и miR-375-3p в PBMC больных СНн/уФВ и СНсФВ в сравнении с группой больных ИБС без СН. Соответственно относительный уровень экспрессии miR-30c-5p в PBMC пациентов СНн/уФВ статистически значимо выше относительно пациентов без СН ($P < 0,0001$). Экспрессия данной микроРНК в PBMC пациентов СНсФВ относительно пациентов без СН статистически значимо выше ($P < 0,0001$). Уровень экспрессии miR-221-3p в PBMC пациентов СНсФВ увеличен в 4,04 раза относительно пациентов без СН ($P < 0,0001$). В PBMC пациентов СНн/уФВ выявлено увеличение экспрессии miR-221-3p в 2,63 раза ($P < 0,0001$). Экспрессия микроРНК miR-375-3p в PBMC больных СНн/уФВ и СНсФВ в сравнении с пациентами без СН статистически значимо выше ($P < 0,0001$). Для всех прочих исследуемых микроРНК не было выявлено значимых изменений экспрессии в PBMC. Аналогично нами не было выявлено значимых изменений экспрессии ни для одного из исследуемых генов микроРНК в эпикардальной жировой ткани больных ИБС.

Таким образом, полученные данные могут быть использованы для определения роли исследуемых микроРНК в патогенезе СН у больных ИБС.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохранённая фракция выброса, пониженная фракция выброса, микроРНК.

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа: **МУСТАФИНА Ирина Аликовна** – к.м.н., доцент, н.с. НИИ кардиологии, irinmustaf@yandex.ru, ORCID 0000-0002-8314-9032, **МАРКЕЛОВ Виталий Андреевич** – м.н.с. Института фундаментальной медицины, marckelow.vitalick2017@yandex.ru, РИНЦ SPIN-код: 6066-8277, ORCID 0000-0002-0663-7219, **СОЛНЦЕВ Вадим Алексеевич** – м.н.с. Института фундаментальной медицины, vadim.solncev@inbox.ru, ORCID 0009-0001-1004-917X, **ДАНИЛКО Ксения Владимировна** – к.б.н., зав. лаб. Института фундаментальной медицины, kse-danilko@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4374-2923, **ЗАГИДУЛЛИН Науфаль Шамильевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, znaufal@mail.ru, ORCID 0000-0003-2386-6707.

A comparative analysis of the gene expression of microRNAs miR-148b-3p, miR-30c-5p, miR-221-3p, miR-328-3p, miR-146a-5p, miR-375-3p, miR-22-3p, miR-15b-3p, miR-148a-3p, miR-590-5p in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and epicardial adipose tissue of coronary heart disease (CHD) patients with and without HF (Non-HF) was carried out.

Among CHD patients with HF, the groups with mildly reduced/reduced and preserved ejection fraction (HFmr/rEF and HFpEF, respectively) were compared. Our study revealed a significant increase in the expression of miR-30c-5p, miR-221-3p and miR-375-3p microRNAs in PBMCs of patients with HFmr/rEF and HFpEF compared with the group of CHD patients without HF. Accordingly, the relative level of miR-30c-5p expression in PBMC of HFmr/rEF patients was significantly higher by 1.99 times in comparison with patients without HF ($P < 0.0001$). The expression of this microRNA in PBMC of HFpEF patients relative to patients without HF is significantly higher by 2.94-fold ($P < 0.0001$). The expression level of miR-221-3p in PBMC of HFpEF patients was increased 4.04-fold relative to patients without HF ($P < 0.0001$). A 2.63-fold increase in miR-221-3p expression was detected in PBMC of HFmr/rEF patients ($P < 0.0001$). The expression of miR-375-3p in PBMCs of HFmr/rEF and HFpEF patients compared with Non-HF patients was significantly higher by 2.09- and 1.77-fold ($P < 0.0001$). For all other investigated microRNAs, no significant expression changes were detected in PBMC. Similarly, we did not detect significant expression changes for any of the investigated microRNA genes in the epicardial adipose tissue of CHD patients.

Thus, the obtained data can be used to determine the role of the investigated microRNAs in the pathogenesis of HF in CHD patients.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, reduced ejection fraction, microRNA.

Введение. Сердечная недостаточность (СН) является одной из наиболее частых причин стационарного лечения и смертности во всем мире [2]. Данная патология увеличивает инвалидизацию и смертность населения [1, 6]. СН является клиническим синдромом, проявляющимся наличием типичных симптомов и признаков, вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке [1]. Европейское общество кардиологов предоставляет рекомендации для определения СН на основе физического обследования, определения уровня натрийуретического пептида в плазме и эхокардиографического обследования, которое позволяет использовать фракцию выброса (ФВ) как основу для деления СН на три группы: СН с низким показателем ФВ - СНнФВ (ФВ $\leq 40\%$), с умеренно сниженной ФВ - СНусФВ (40% < ФВ < 50%) и сохраненным показателем ФВ - СНсФВ (ФВ $\geq 50\%$) [1, 8]. В то же время современные данные в области молекулярной биологии и генетики сердечно-сосудистых заболеваний диктуют необходимость их интеграции в исследовательскую и клиническую практику [7, 10].

Таким образом, анализ не кодирующих РНК, среди которых особенно выделяется группа микроРНК, может привести к углублению понимания механизмов развития СН с сохраненной и сниженной фракцией выброса. **Целью** исследования является анализ экспрессии генов микроРНК в мононуклеарах периферической крови и образцах эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) у пациентов с СН с сохраненной и сниженной фракцией выброса.

Материал и методы. Настоящее исследование носило одномоментный характер. Было включено 175 пациентов с ИБС и атеросклерозом коронарных артерий, которым показано проведение коронарного шунтирования. Из них у 138 пациентов была выявлена СН. Вследствие выраженного клинического сходства пациентов с СНнФВ с ФВ < 40% и СНусФВ с 40% < ФВ < 50% мы объединили их в одну группу СНн/усФВ с ФВ менее 50%. Соответственно пациенты были сгруппированы в три когорты: 1-я группа – пациенты без СН

(n=37), 2-я группа – СНн/усФВ (n=44), 3-я группа – СНсФВ (n=94).

СН с сохраненной и сниженной ФВ была диагностирована в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической СН 2021 г. Критериями включения в 1-ю группу были: отсутствие симптомов СН, ФВ по эхокардиографии $\geq 50\%$, нормальный уровень натрийуретического пептида. Критериями включения в 2-ю группу были: симптоматическая СН $\geq$ II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, сниженная ФВ левого желудочка < 50%, структурные изменения по эхокардиографии, повышенный уровень натрийуретического пептида. Критериями включения в группу 3 были: симптоматическая СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца $\geq$ II класса, сохраненная ФВ левого желудочка $\geq 50\%$, структурные изменения по эхокардиографии, повышенный уровень натрийуретического пептида.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №11 от 15.11.2022). Всем пациентам проводили стандартное биохимическое обследование сыворотки крови с определением показателей липидного спектра, глюкозы, креатинина. Уровень натрийуретического пептида сыворотки крови исследовали иммуноферментным методом до оперативного лечения. Всем больным проводилось измерение индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и бедер, выполнялось эхокардиографическое обследование. Все пациенты с ИБС регулярно получали терапию антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ/сартанами, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии со стандартами лечения ИБС. Образцы ЭЖТ были получены (в количестве 3-5 г) при операции коронарного шунтирования из жировых депо, локализованных преимущественно вокруг правых отделов сердца в начале оперативного лечения. Жировая ткань была иссечена с использованием скальпеля.

Сбор периферической венозной крови осуществлялся методом рутинной венепункции. Изоляция РВМС с отбором плазмы осуществлялась по методу Bouym [3]. Форменные элемен-

ты крови разделяли центрифугированием на градиенте фиколла $\rho = 1,077$. Выделение РНК осуществлялось в соответствии с протоколом выделения тотальной РНК с использованием реагента «ExtractRNA» (Евроген, Россия) с последующим контролем качества РНК. Определение экспрессии микроРНК и гена «домашнего хозяйства» проводилось двумя этапами. Первый этап включал синтез комплементарной ДНК с использованием набора MMLV RT kit (Евроген, Россия). Второй этап выполнялся согласно инструкциям к наборам праймеров и зондов для ПЦР в реальном времени (ДНК-Синтез, Россия), с использованием неспецифических реагентов Евроген (Россия). Амплификация осуществлялась на приборе StepOne Plus (Applied Biosystems, США).

Уровень экспрессии генов микроРНК miR-22-3p, miR-15b-3p и miR-590-5p нормализовали относительно уровня экспрессии гена фермента глицеральдегид 3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH). По причине более высокой стабильности для дальнейшего анализа экспрессии генов микроРНК 148b-3p, 30c-5p, 221-3p, 328-3p, 146a-5p и 375-3p использовался референсный ген бета-актина (ACTB). Дальнейшая оценка относительной экспрессии исследуемых генов микроРНК проводилась с использованием метода $2^{-\Delta\Delta CT}$ (Livak, 2008) [11].

Последующая статистическая оценка полученных результатов выполнялась с использованием программы GraphPad Prism 8.0.1 (244). Для статистической обработки клинических данных использовалась программа SPSS Statistics 26. Количественные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для выявления статистических различий нормально распределенных данных применяли критерий Стьюдента и ANOVA для независимых выборок. Если данные не соответствовали условиям нормального распределения, использовали критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Распределение по полу было одинаковым во всех трех группах ($p=0,14$). В 1-й и 2-й группах частота курения была выше, чем в 3-й группе ($p=0,026$). Распределение сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет,

хроническая обструктивная болезнь лёгких, инсульт, не различалось между всеми сформированными группами. Остальные лабораторные показатели были сопоставимы во всех группах исследования. Во 2-й группе по данным эхокардиографии выявлено значимое повышение показателей массы миокарда левого желудочка и объёма левого желудочка. Все клинические данные представлены в таблице.

с экспрессией *SIRT1* и таким образом может усиливать воспалительную реакцию и апоптоз клеток миокарда [14]. Поскольку статистически значимых различий в экспрессии miR-30с-5р между 2-й и 3-й группами в нашем исследовании не обнаружено, можно предположить, что увеличение экспрессии miR-30с-5р обладает диагностическим потенциалом в отношении пациентов с СНн/уФВ.

Уровень экспрессии miR-221-3р в РВМС 3-й группы увеличен в 4,04 раза по сравнению с 1-й группой ($P < 0,0001$). В РВМС пациентов 2-й группы также выявлено увеличение экспрессии miR-221-3р в 2,63 раза ($P < 0,0001$).

Повышенная экспрессия miR-221-3р выявлена в сердечной ткани пациентов с СН, что объясняется его регуляторной функцией в отношении фактора 1, индуцированного гипоксии.

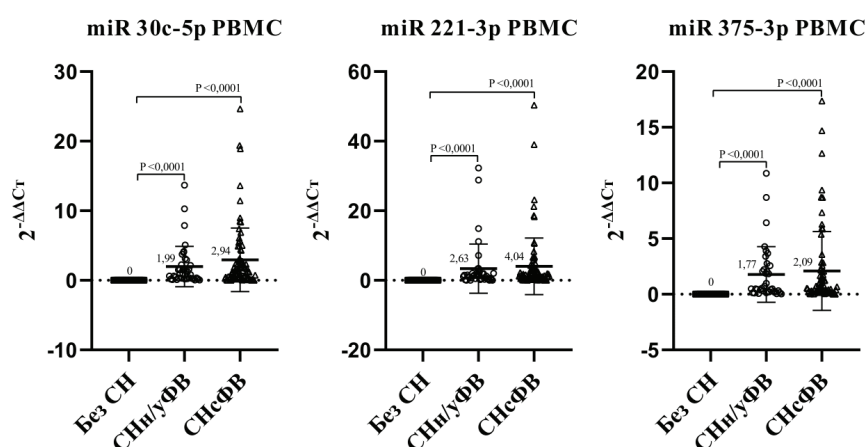
Результаты клинического обследования исследуемых больных, включая лабораторные и эхокардиографические показатели

Параметры	1-я группа (Г1) Без СН n=37	2-я группа (Г2) СНн/уФВ n=44	3-я группа (Г3) СНсФВ n=94	Г1/Г2	Г1/Г3	Г2/Г3
	P					
Возраст, лет	59,52±8,41	62,19±8,82	67,47±7,10	0,17	0,001	0,001
Мужской пол, %	30 (81)	35 (79,5)	63 (67)	0,14		
ИМТ, кг/м²	28,20±4,51	32,94±13,41	29,08±4,37	0,25	0,55	0,11
Сахарный диабет, %	10 (27)	17 (38,6)	23 (24,5)	0,16		
Фибрилляция предсердий, %	0 (0)	2 (4,54)	9 (9,6)	0,13		
Курение, %	12 (32,4)	12 (27,3)	13 (13,8)	0,026		
ХОБЛ, %	10 (27)	18 (40,9)	35 (37,2)	0,38		
ОНМК, %	4 (10,8)	7 (15,9)	11 (11,7)	0,68		
Лабораторные показатели						
Натрийуретический пептид, пг/мл	237,17±75,63	1273,19±607,53	1125,92±749,52	0,001	0,001	0,33
Креатинин, мкмоль/л	102,89±17,39	101,65±21,94	106,24±20,54	0,84	0,52	0,39
Глюкоза, ммоль/л	7,30±3,04	7,18±2,74	6,23±2,14	0,12	0,096	0,89
Холестерин, ммоль/л	5,34±1,44	4,65±1,16	4,59±1,08	0,85	0,023	0,11
Эхокардиографические показатели						
Фракция выброса, %	60,75±5,18	41,15±5,53	60,63±4,72	0,001	0,90	0,001
Масса миокарда левого желудочка	221,40±48,97	268,55±64,43	210,89±48,31	0,001	0,28	0,001
Индекс массы миокарда левого желудочка	116,74±31,46	151,31±27,46	110,79±26,47	0,005	0,52	0,001
Конечный систолический объём, мл	47,93±12,39	91,05±28,96	44,91±11,29	0,001	0,21	0,001
Конечный диастолический объём, мл	122,90±20,16	162,79±32,04	117,85±20,11	0,001	0,22	0,001

Примечание. Клинические показатели приведены в виде среднего и стандартного отклонения. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

В нашем исследовании выявлено статистически значимое увеличение экспрессии микроРНК miR-30с-5р, miR-221-3р и miR-375-3р в РВМС пациентов 3-й и 2-й групп в сравнении с 1-й группой (рисунок). Соответственно относительный уровень экспрессии miR-30с-5р в РВМС 2-й группы статистически значимо выше в 1,99 раза относительно 1-й группы ($P < 0,0001$). Экспрессия данной микроРНК в РВМС 3-й группы относительно 1-й группы статистически значимо выше в 2,94 раза ($P < 0,0001$).

Изменение экспрессии miR-30с-5р обладает высоким диагностическим потенциалом в отношении СНсФВ (3-я группа) [4]. Вероятно, это связано с тем, что повышенная экспрессия miR-30с-5р отрицательно коррелирует



Сравнительный анализ экспрессии miR-30с-5р, miR-221-3р и miR-375-3р в РВМС среди различных групп пациентов с ИБС с СН и без неё. Графики демонстрируют достоверное изменение относительного уровня экспрессии miR-30с-5р, miR-221-3р и miR-375-3р в РВМС пациентов с ИБС с СН относительно пациентов с ИБС без СН

ей (HIF-1) [12]. Помимо этого, miR-221-3p подавляет экспрессию гена *SIRT2* и таким образом стимулирует старение кардиомиоцитов [16], а также способствует фиброзу сердца [9]. Соответственно, результаты нашего исследования могут указывать на системный эффект увеличения уровня экспрессии miR-221-3p. Учитывая отсутствие изменений экспрессии miR-221-3p в ЭЖТ, можно предположить отсутствие паракринного влияния. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований с целью уточнения конкретных механизмов развития данного состояния.

В нашем исследовании экспрессия микроРНК miR-375-3p в РВМС пациентов 3-й и 2-й групп была увеличена в 2,09 и 1,77 раза соответственно по сравнению с 1-й группой ($P < 0,0001$). MiR-375-3p может усиливать гипертрофию сердца и, таким образом, способствовать развитию СН [13]. Соответственно, наблюдаемое в нашем исследовании статистически значимое увеличение объемов левого желудочка у пациентов с СНн/уФВ и значимое повышение экспрессии miR-375-3p в РВМС у пациентов с СНн/уФВ, вероятнее всего, взаимосвязаны. Дополнительным подтверждением этого является то, что угнетение miR-375-3p усиливает функцию левого желудочка, снижая апоптоз кардиомиоцитов, и, таким образом, обладает терапевтическим эффектом в отношении СН [15].

Таким образом, полученные нами результаты в целом согласуются с литературными данными. В то же время в нашем исследовании экспрессия miR-375-3p не демонстрировала статистически значимых различий между группами СНсФВ и СНн/уФВ ($P = 0,7565$). Хотя существующие литературные источники указывают на различия в экспрессии miR-375-3p у пациентов с СНсФВ и СНнФВ [5], данное несоответствие, вероятно, связано с объединением пациентов с СНусФВ и СНнФВ в единую исследуемую группу. Необходимо указать, что для всех прочих исследуемых микроРНК не было выявлено значимых изменений экс-

прессии в РВМС. Ни одна из исследуемых микроРНК не показала значимых изменений экспрессии в ЭЖТ.

Выводы. В результате нашего исследования выявлено статистически значимое повышение экспрессии микроРНК miR-30c-5p, miR-221-3p и miR-375-3p в РВМС у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной и сниженной/умеренной фракцией выброса (СНсФВ и СНн/уФВ) по сравнению с пациентами без СН. Экспрессия miR-30c-5p в РВМС у пациентов с СНн/уФВ была в 1,99 раза выше по сравнению с группой пациентов без СН, тогда как в группе пациентов с СНсФВ уровень экспрессии данной микроРНК был выше в 2,94 раза ($P < 0,0001$). Экспрессия miR-221-3p в РВМС у пациентов с СНсФВ была увеличена в 4,04 раза, а у пациентов с СНн/уФВ – в 2,63 раза ($P < 0,0001$). Экспрессия miR-375-3p была статистически значимо выше в 2,09 раза в группе пациентов с СНн/уФВ и в 1,77 раза – в группе с СНсФВ ($P < 0,0001$). Значимых изменений экспрессии других исследуемых микроРНК в РВМС, а также экспрессии всех исследуемых микроРНК в эпикардальной жировой ткани не наблюдалось.

Полученные данные обладают ценностью для понимания роли изучаемых микроРНК в патогенезе СН у пациентов с ИБС. Наши результаты могут быть использованы для проведения дальнейших исследований механизмов развития СН. Лучшее понимание патогенетических процессов, связанных с микроРНК, может быть использовано для создания новых стратегий оценки риска развития СН у пациентов с ИБС.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00065.

Литература

1. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart

Fail. 2022; 24(1): 4-131. DOI: 10.1002/ehf.2333.

2. Banerjee A, Mendis S. Heart failure: the need for global health perspective. Curr Cardiol Rev. 2013; 9(2): 97-8. DOI: 10.2174/1573403x11309020001.

3. Böyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. Introduction. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1968; 97: 7.

4. Parvan R, et al. Diagnostic performance of microRNAs in the detection of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2022; 24(12): 2212-2225. DOI: 10.1002/ehf.2700.

5. Zhang L, et al. Diagnostic value of circulating microRNA-19b in heart failure. Eur J Clin Invest. 2020; 50(11): e13308. DOI: 10.1111/eci.13308.

6. Groenewegen A, et al. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020; 22(8): 1342-1356. DOI: 10.1002/ehf.1858.

7. Hahn MW, Wray GA. The g-value paradox. Evol Dev. 2002; 4(2): 73-5. DOI: 10.1046/j.1525-142x.2002.01069.x.

8. Savarese G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2022; 19(2): 100-116. DOI: 10.1038/s41569-021-00605-5.

9. Jin Z. Q. MicroRNA targets and biomarker validation for diabetes-associated cardiac fibrosis. Pharmacol Res. 2021; 174:105941. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105941.

10. Liu G, Mattick JS, Taft RJ. A meta-analysis of the genomic and transcriptomic composition of complex life. Cell Cycle. 2013; 12(13): 2061-72. DOI: 10.4161/cc.25134.

11. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. Methods. 2001; 25(4): 402-8. DOI: 10.1006/meth.2001.1262.

12. Ning BB, et al. Luteolin-7-glucuronide attenuates isoproterenol-induced myocardial injury and fibrosis in mice. Acta Pharmacol Sin. 2017; 38(3): 331-341. DOI: 10.1038/aps.2016.142.

13. Feng H, et al. MicroRNA-375-3p inhibitor suppresses angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy by promoting lactate dehydrogenase B expression. J Cell Physiol. 2019; 234(8): 14198-14209. DOI: 10.1002/jcp.28116.

14. Chen J, et al. Rno-microRNA-30c-5p promotes myocardial ischemia reperfusion injury in rats through activating NF-κB pathway and targeting SIRT1. BMC Cardiovasc Disord. 2020; 20(1): 240. DOI: 10.1186/s12872-020-01520-2.

15. Garikipati VNS, et al. Therapeutic inhibition of miR-375 attenuates post-myocardial infarction inflammatory response and left ventricular dysfunction via PDK-1-AKT signalling axis. Cardiovasc Res. 2013(8): 938-949. DOI: 10.1093/cvr/cvx052.

16. Ruddick-Collins LC, et al. Timing of daily calorie loading affects appetite and hunger responses without changes in energy metabolism in healthy subjects with obesity. Cell Metab. 2022; 34(10): 1472-1485.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.08.001.

А.В. Крылов, Н.И. Павлова, А.А. Бочуров, Т.Я. Николаева,
С.К. Кононова, С.А. Федорова

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.04

УДК 575

ПОИСК ФАКТОРОВ, ПОВЫШАЮЩИХ РИСК РАЗВИТИЯ ТРЕВОЖНЫХ И ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Исследование посвящено изучению факторов, повышающих риск развития тревожных и депрессивных расстройств в популяции якутов. Анализ показателей тревожности и депрессии по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) проведен в выборке мужчин и женщин без неврологических и психических заболеваний. Установлено, что показатели HADS статистически значимо выше у женщин в сравнении с мужчинами, повышены в группах респондентов в возрасте более 25 лет, в группах лиц с инвалидностью, у женатых/замужних. Был осуществлен анализ частот распределения аллелей (S и L) и генотипов (SS, SL, LL) полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4*. Результаты показали высокую степень сходства с популяциями Восточной Азии (японцы, китайцы, корейцы) и значительные расхождения с европеоидными группами. Проведен поиск ассоциаций частот аллелей S и L в группах с различными показателями тревожности и депрессии по HADS. Выявлена статистически значимая связь аллеля L с субклинической тревогой без депрессии.

Ключевые слова: 5-HTTLPR, депрессия, тревожность, переносчик серотонина, психогенетика

The survey is devoted to the study of factors increasing the risk of developing anxiety and depressive disorders in the Yakut population. An analysis of anxiety and depression indicators according to the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) was conducted in a sample of 150 men and 183 women without neurological and mental diseases. It was found that HADS indicators are significantly higher in women compared to men, increased in groups of respondents over 25 years old, in groups of people with disabilities, in married people compared to single people. An analysis of the distribution frequencies of alleles (S and L) and genotypes (SS, SL, LL) of the 5-HTTLPR polymorphism of the *SLC6A4* gene was carried out. The results showed a high degree of similarity with the populations of East Asia (Japanese, Chinese, Korean) and significant discrepancies with Caucasian groups. A search for associations of the S and L allele frequencies was conducted in groups with different indicators of anxiety and depression according to the HADS. A statistically significant association of the L allele with subclinical anxiety without depression was revealed.

Keywords: 5-HTTLPR, depression, anxiety, serotonin transporter, psychogenetics.

Введение. Тревожные и депрессивные расстройства являются одними из наиболее распространенных заболеваний во всем мире, имеющих негативное влияние на качество жизни и уровень общественного здоровья [1]. Тревожные расстройства регламентированы в международном класси-

фикаторе болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) под шифром F41, а депрессивные расстройства классифицируются в нескольких шифрах: F06.3, F31, F32, F33, F34 [10; 13]. Хотя тревожное расстройство и депрессия считаются двумя различными заболеваниями, тревожная депрессия (депрессия и сопутствующая ей тревожность) является относительно распространенным синдромом [8, 11]. Сопутствующие депрессия и тревожное расстройство встречаются у 25% пациентов общей практики. Около 85% пациентов с депрессией испытывают значительную тревожность, а 90% пациентов с тревожным расстройством страдают депрессией, поэтому симптомы могут казаться неопределенными и неспецифическими [11]. Эти психические состояния со сложным патогенным механизмом во многих исследованиях связывают с нарушением уровня серотонина, а его транспортер, кодируемый геном *SLC6A4*, играет ключевую роль в регулировании активности серотонинергической системы [1, 16, 20]. Предполагается, что в ближайшие годы изучение генов, влияющих на поведение, станет ключевым в психиатрии: анализ связей между генами и поведением на

психическом уровне кардинально изменит исследования, связанные с психологическим состоянием личности и, соответственно, лечение тревожных и депрессивных расстройств [4, 13].

Обширные данные ранних исследований функционирования серотонинергической системы, особенно полиморфизмов гена переносчика серотонина (*SLC6A4*), свидетельствуют о их связи с различными психическими расстройствами [1, 16, 18]. Некоторые исследования последних лет показывают, что ген *SLC6A4* играет роль в развитии депрессии [14]. В частности, функциональный полиморфизм 5-HTTLPR (44-BP INS/DEL; rs774676466), являющийся инсерцией/делецией 44 пар оснований в области промотора гена *SLC6A4*, имеет два варианта: короткий аллель S и длинный аллель L, из них S приводит к более низкой транскрипции гена и предположительно связан с депрессивными и тревожными расстройствами [1]. Первые исследования указали на то, что носители короткой версии (S) аллеля 5-HTTLPR подвержены большему риску возникновения депрессивных и тревожных расстройств, особенно при наличии стрессовых событий в жизни

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **КРЫЛОВ Алексей Васильевич** – м.н.с., alexkrulovwork@gmail.com, ORCID 0009-0005-5977-5518, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.–руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, ORCID 0000-0001-7862-1876, **БОЧУРОВ Алексей Алексеевич** – м.н.с., binbaher@mail.ru, ORCID 0009-0008-5414-4102, **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., гл.н.с.–руковод. отдела, konsard@rambler.ru, ORCID 0000-0002-2143-0021.

НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна – д.м.н., зав. кафедрой ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с.–руковод. отдела ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», с.н.с. Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», sardaanafedorova@mail.ru.

[16]. Эта связь объясняется тем, что пониженная экспрессия белка, отвечающего за транспортировку серотонина в нейронах, приводит к нарушению функционирования серотонинергической системы мозга, что, в свою очередь, увеличивает подверженность негативным воздействиям стресса [17]. Однако результаты метаанализа не смогли подтвердить эту связь [24]. Доказательства, подтверждающие связь полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* с аффективными расстройствами, в настоящее время представляются недостаточными [22].

Целью данной работы является поиск факторов, повышающих риск развития тревожных и депрессивных расстройств и вклада генетического полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* в их развитие в популяции якутов.

Материалы и методы. В общей сложности 333 участника (150 мужчин и 183 женщины) были протестированы на психоэмоциональное состояние с помощью «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS). Исследование проводилось с письменного согласия участников. Анкетные данные включали социально-демографические вопросы (состояние здоровья, курение, употребление алкоголя, семейное положение и генетические заболевания) и антропометрические данные. Шкала составлена из 14 утверждений, и включает две части: тревога (I часть) и депрессия (II часть). Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Каждый испытуемый заполнял анкету индивидуально и самостоятельно. Интерпретация результатов проводилась отдельно без участия испытуемых.

Набор материала и заполнение анкетных данных был произведен во время экспедиционных выездов в районы Республики Саха (Якутия). Все образцы входят в коллекцию биоматериала ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег. № USU_507512). Генетическое исследование и биоинформационная обработка данных проведены в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Всего протестировано 155 чел. якутской национальности, из них 33 мужчин и 122 женщины. Этническая принадлежность участников учитывалась до третьего поколения. В исследование включены пациенты, подписавшие информированное согласие на проведение генетических исследований с января по декабрь 2023 г.

Для молекулярно-генетического анализа была проведена экстракция ДНК из цельной крови с использованием коммерческого набора для выделения ДНК "Newteryx" (Россия, г. Якутск) в соответствии с инструкциями производителя. Концентрация ДНК в каждом образце определялась на спектрофотометре Implen Nano Photometer (Германия). Анализ полиморфизма 5-HTTLPR (44-BP INS/DEL) гена *SLC6A4* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Амплификация области гена, содержащего полиморфный вариант, проводилась праймерами производства ООО «Люмипроб РУС», г. Москва. Реакционная смесь: праймер прямой и обратный по 1 мкл; буфер – 2,5 мкл; бетаин – 5 мкл; dNTPs – 4 мкл; Taq-полимераза – 0,25 мкл; деионизированная вода – 10,25 мкл и ДНК – 1 мкл. Условия проведения амплификации представлены в табл. 1.

личия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При оценке показателей госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) респондентов разделили на группы по половому признаку, возрастным группам, семейному положению и наличию инвалидности. При сопоставлении групп по полу установлены статистически значимые различия между ними как по уровню тревожности, так и по депрессии ($p < 0,001$). Так, в группе женщин тревожные расстройства встречаются в 3 раза чаще, чем в группе мужчин (ОШ=3,044; ДИ 95% 1,890-4,903), а депрессия – более чем в 2,5 раза (ОШ=2,748; ДИ 95% 1,713-4,409) (табл. 2).

Для произведения дальнейших расчетов респондентов разделили по возрастным группам, основываясь на двух типах периодизации развития человека (Петровский А.В.; Эриксон

Таблица 1

Условия проведения ПЦР анализа

Ген	Последовательность праймеров	Длина ампликона п.н.	Температура отжига
<i>SLC6A4</i>	F: 5'-GGACCGCAAGGTGGGCGGGA-3'	SS – 376 п.н.; SL – 420 п.н., 376 п.н.; LL – 420 п.н.	62°C

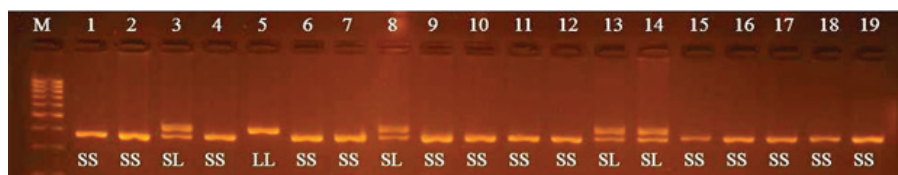
Интерпретация результатов генотипирования была выполнена на основе различных шаблонов бэндов для генотипов SS – 376 п.н.; SL – 420 п.н., 376 п.н.; LL – 420 п.н. (рисунок).

Статистический анализ полученных результатов исследования был проведен с помощью программы «Office Microsoft Excel 2010». Соответствие распределения генотипов ожидаемым значениям равновесию Харди-Вайнберга и сравнение частот аллельных вариантов/генотипов проводили с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) методом Пирсона для таблиц сопряженности 2x2, расчетом отношения шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (95% ДИ). Раз-

Э.Х.): ранняя молодость – 18-25 лет; молодой возраст – 26-35 лет; средний возраст – 36-50 лет; пожилой возраст – 51-65 лет; старческий возраст – 66 и более лет.

При сравнении возрастных групп установлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами ранней молодости и молодости: после 25 лет увеличивается и тревожность (ОШ=2,893; ДИ 95% 1,013-8,267) и депрессия (ОШ=3,1; ДИ 95% 1,01-9,516). Между группами старше 25 лет (26-35, 36-50, 61-65, свыше 66 лет) статистически значимых различий по показателям HADS не обнаружено.

Также выявлена статистически значимая связь показателей тревож-



Электрофореграмма продукта амплификации участка гена *SLC6A4* в 4%-ном агарозном геле: дорожки № 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19 – генотип SS; 3, 8, 13 и 14 – генотип SL; 5 – генотип LL; М – маркер Step100; п.н. – пар нуклеотидов

ности и депрессии с инвалидизацией ($p<0,001$). Респонденты с наличием инвалидности тревожнее (ОШ=2,038; ДИ 95% 1,062-3,911) и депрессивнее (ОШ=3,082; ДИ 95% 1,661-5,718) по сравнению с неинвалидизированными.

Анализ семейного положения показал, что в группе женатые/замужние респонденты почти в 3 раза более подвержены тревожному ($p<0,001$) и депрессивному расстройству ($p<0,001$) по сравнению с лицами, не состоящими в браке (табл. 2).

В табл. 3 представлено распределение частот аллелей (S и L) и генотипов (SS, SL и LL) полиморфизма 5-HTTLPR гена SLC6A4 в общей выборке якутов в сравнении с другими популяциями. Сравнение полученных частот аллелей и генотипов якутов с другими популяциями мира показало наибольшее сходство с восточноазиатскими популяциями (японскими, китайскими и корейскими) и значительные различия с европеоидными популяциями [2]. Ранее в исследовании А.Н. Савостьяно-

ва с соавт. (2021) была выявлена статистически значимо высокая частота аллеля S полиморфизма 5-HTTLPR в выборке из 79 коренных жителей Якутии (63 якута, 12 эвенков, 4 юкагира) по сравнению с европеоидами [10], что соответствует нашим данным.

Как было показано в работе этих авторов [10], у носителей SS наблюдаются повышенная степень тревожности и более высокая способность к регуляции поведения в условиях эксперимента парадигма стоп-сигнала (ПСС).

Таблица 2

Показатели госпитальной шкалы тревожности и депрессии (HADS)

	Тревожность (HADS-A)				Депрессия (HADS-D)			
	n	Норма	Субклиническая тревога	Клиническая тревога	n	Норма	Субклиническая депрессия	Клиническая депрессия
По гендерной принадлежности								
Мужчины	150	76,7	14,7	8,7	152	75,7	13,2	11,2
Женщины	183	51,9	29,5	18,6	179	53,1	28,5	18,4
ОШ	3,044 (1,890-4,903)				2,748 (1,713-4,409)			
p	<0,001				<0,001			
По возрастным периодам								
до 25 лет	108	86,1	12,0	1,9	105	88,6	8,6	2,9
От 26 до 35	22	68,2	18,2	13,6	21	71,4	14,3	14,3
ОШ	2,893 (1,013-8,267)				3,1 (1,01-9,516)			
p	0,04				0,03			
От 26 до 35	22	68,2	18,2	13,6	21	71,4	14,3	14,3
От 36 до 50	42	54,8	23,8	21,4	39	59,0	20,5	20,5
ОШ	1,770 (0,599-5,231)				1,739 (0,555-5,447)			
p	0,442				0,501			
От 36 до 50	42	54,8	23,8	21,4	39	59,0	20,5	20,5
От 51 до 65	98	54,1	26,5	19,4	101	52,5	30,7	16,8
ОШ	1,028 (0,497-2,124)				1,488 (0,688-3,216)			
p	0,912				0,616			
От 51 до 65	98	54,1	26,5	19,4	101	52,5	30,7	16,8
Свыше 66	63	41,3	36,5	22,2	65	40,0	30,8	29,2
ОШ	1,676 (0,884-3,178)				1,656 (0,881-3,114)			
p	0,155				0,159			
По инвалидизации								
Инвалидность	42	47,6	26,2	26,2	50	40,0	30,0	30,0
Без инвалидности	291	64,9	22,7	12,4	281	67,3	19,9	12,8
ОШ	2,038 (1,062-3,911)				3,082 (1,661-5,718)			
p	0,046				<0,001			
По семейному положению								
Женатые/Замужние	132	55,3	27,3	17,4	134	54,5	26,9	18,7
Разведены	12	33,3	33,3	33,3	9	44,4	33,3	22,2
ОШ	2,475 (0,710-8,623)				1,496 (0,385-5,817)			
p	0,247				0,812			
Женатые/Замужние	132	55,3	27,3	17,4	134	54,5	26,9	18,7
Вдовы/Вдовцы	33	39,4	30,3	30,3	30	43,3	33,3	23,3
ОШ	1,904 (0,874-4,144)				1,565 (0,704-3,477)			
p	0,150				0,367			
Женатые/Замужние	132	55,3	27,3	17,4	134	54,5	26,9	18,7
Не состоящие в браке	140	77,9	15,7	6,4	142	76,8	14,1	9,2
ОШ	0,352 (0,208-0,596)				0,362 (0,216-0,608)			
p	<0,001				<0,001			

Таблица 3

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* в популяциях

Популяции	n	LL	SL	SS	L	S	Ссылка
Якуты	158	5,7 (9)	32,3 (51)	62,0 (98)	21,8	78,2	Данное исследование
Японцы	101	3,7 (4)	31,4 (31)	65,7 (66)	19,3	80,7	[7]
Японцы (Тоттори)	501	3,19 (16)	31,73 (159)	65,06 (326)	19,1	80,9	[5]
Китайцы (Пекин)	558	6,09 (34)	36,02 (201)	57,88 (323)	24,1	75,9	[6]
Китайцы (Шанхай)	587	6,30 (37)	41,39 (243)	52,29 (307)	27,0	73,0	[20]
Корейцы	183	4,37 (8)	34,42 (63)	61,20 (112)	21,6	78,4	[25]
Тайвань	192	10,93 (21)	36,97 (71)	52,08 (100)	29,4	70,6	[22]
Тайцы	187	9,09 (17)	36,89 (69)	54,01 (101)	27,5	72,5	[16]
Русские (СПб.)	908	38,10 (346)	46,69 (424)	15,19 (138)	61,5	38,5	[3]
	60	21,21 (14)	37,87 (25)	40,90 (27)	61,5	38,5	
Белорусы	39	46,15 (18)	41,02 (16)	12,82 (5)	66,7	33,3	
Чуваши	372	24,46 (91)	51,61 (192)	23,92 (89)	50,3	49,7	
Кабардинцы	289	26,64 (77)	44,63 (129)	28,71 (83)	49,0	51,0	
Татары	142	26,05 (37)	51,40 (73)	22,53 (32)	51,8	48,2	

По словам исследователей, носители генотипа SS успешнее адаптируются к климатическим условиям повышенного риска, чем носители генотипов LL и LS. Авторы предполагают, что тревожность может выступать в качестве адаптивного фактора в экстремальных климатических условиях в сочетании с повышенным риском для жизни, и что у здоровых людей с генотипом SS снижение активности нейронов 5-ОHT может быть связано с усилением контроля активации, а не с ухудшением тормозного контроля.

В нашей работе при сравнении частот аллелей полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* между группами с тревожными расстройствами и нормой (табл. 4) и между группами с депрессивными расстройствами и нормой (табл. 5) не было выявлено статистически значимых различий. Во всех сравниваемых группах преобладал аллель

Таблица 4

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма 5-HTTLPR гена переносчика серотонина *SLC6A4* в группах лиц с тревожными расстройствами

Шкала	n	LL	SL	SS	L	S	ОШ (ДИ 95%)	p
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	0,565 (0,282-1,134)	0,152
Субклиническая тревога с субклинической и клинической депрессией	32	9,4	37,5	53,1	28,1	71,9		
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	0,811 (0,375-1,755)	0,741
Клиническая тревога с субклинической и клинической депрессией	28	3,6	35,7	60,7	21,4	78,6		
Субклиническая тревога с субклинической и клинической депрессией	32	9,4	37,5	53,1	28,1	71,9	1,435 (0,620-3,321)	0,526
Клиническая тревога с субклинической и клинической депрессией	28	3,6	35,7	60,7	21,4	78,6		
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	0,391 (0,175-0,877)	0,036
Субклиническая тревога, депрессия-норма	101	11,1	50,0	38,9	36,1	63,9		
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	0,885 (0,272-2,875)	0,916
Клиническая тревога, депрессия-норма	97	0	40	60	20	80		

Таблица 5

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма 5-HTTLPR гена переносчика серотонина *SLC6A4* в группах лиц с депрессивными расстройствами

Шкала	n	LL	SL	SS	L	S	ОШ (ДИ 95%)	p
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	1,011 (0,491-2,083)	0,878
Субклиническая депрессия с субклинической и клинической тревогой	39	5,1	25,6	69,2	17,9	82,1		
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	0,562 (0,259-1,218)	0,207
Клиническая депрессия с субклинической и клинической тревогой	23	8,7	39,1	52,2	28,3	71,7		
Субклиническая депрессия с субклинической и клинической тревогой	39	5,1	25,6	69,2	17,9	82,1	0,555 (0,234-1,317)	0,263
Клиническая депрессия с субклинической и клинической тревогой	23	8,7	39,1	52,2	28,3	71,7		
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	0,752 (0,329-1,721)	0,648
Субклиническая депрессия, тревожность-норма	108	4,5	36,4	59,1	22,7	77,3		
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	0,664 (0,198-2,230)	0,742
Клиническая депрессия, тревожность-норма	92	12,5	25	62,5	25	75		

С. Единственным исключением было то, что в группе «субклиническая тревога, депрессия в пределах нормы» в 2,5 раза чаще встречались носители аллеля L, чем в группе с нормальными показателями HADS (табл. 4). Полученные нами данные не соответствуют результатам работ А.Н. Савостьянова с соавт. [10], что может объясняться различиями в способах оценки личностной тревожности (шкала тревоги Спилбергера вместо HADS).

Заключение. Таким образом, установлено, что факторами, повышающими риск тревожности и депрессии в якутской популяции, являются женский пол, возраст более 25 лет, инвалидность и статус женатых/замужних. Выявлена ассоциация аллеля L полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* с субклинической тревогой без депрессии. В дальнейшем для уточнения полученных результатов требуется генотипирование респондентов с установленными психическими расстройствами. Эти данные подчеркивают важность комплексного подхода к оценке факторов, влияющих на психическое здоровье.

Литература

1. Исследование полиморфизма 5-HTTLPR гена транспортера серотонина (обзор литературы) / Е.А. Прошина, А.В. Бочаров, А.Н. Савостьянов, Г.Г. Князев // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2021. № 6. С. 803-819
2. Study of the 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene (literature review) / Proshina E.A., Bocharov A.V., Savostyanov A.N., Knyazev G.G. // Journal of Higher Nervous Activity named after I.P. Pavlov. 2021. No. 6. P. 803-819
3. Проект Ensembl геном [Электронный ресурс] (дата обращения 31.08.2024).
4. Ensembl Genomes [Electronic resource] (access date 31/08/2024) https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;ph=72542;r=17:30236767-30237841;vr=774676466;vdb=variation;vf=964026571
5. Распределение частот vntr аллелей локуса 5-HTTLPR гена транспортера серотонина в населении Евразии и Африки / А.С. Гуреев, А.А. Ким, Е.Д. Санина, В.И. Ширманов // Экологическая генетика человека. 2014. № 3. С. 71-86
6. Distribution of the frequency of intra alleles of the 5-HTTLPR locus of the serotonin transporter gene in the population of Eurasia and Africa / A.S. Gureev, A.A. Kim, E.D. Sanina, V.I. Shirmanov // Human Ecological Genetics. 2014. No. 3. P. 71-86
7. Российское общество психиатров. Глава №12. Классификация психических расстройств: генетический вклад [Электронный ресурс] (Дата обращения 25.08.24).
8. Russian Society of Psychiatrists. Chapter No. 12. Classification of mental disorders: genetic contribution [Electronic resource] (access date 25/08/24) <https://psychiatr.ru/education/slide/418>
9. Murakami F, Shimomura T, Kotani K, Ikawa S, et al. Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region in the Japanese. J Hum Genet. 1999; 44 (1): 15-7. DOI: 10.1007/s100380050098
10. Li J, Wang Y, Zhou R, Zhang H, Yang L, et al. Association between polymorphisms in serotonin transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han subjects. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2007; 144 (1): 14-9. DOI: 10.1002/ajmg.b.30373
11. Katsuragi S, Kunugi H, Sano A, Tsutsumi T, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits. Biol Psychiatry. 1999; 45 (3): 368-70. DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00090-0
12. Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. Adv Exp Med Biol. 2020; 1191: 219-235. DOI: 10.1007/978-981-32-9705-0_14
13. Bandelow B. Comparison of the DSM-5 and ICD-10: panic and other anxiety disorders. CNS Spectr. 2017; 22 (5.): 404-406. DOI: 10.1017/S1092852917000116
14. Savostyanov AN, Bazovkina DV, Lashin SA, et al. Comprehensive analysis of the 5-HTTLPR allelic polymorphism effect on behavioral and neurophysiological indicators of executive control in people from different ethnic groups in Siberia. Zhurnal Genet Selektii. 2021; 25 (5): 593-602. DOI: 10.18699/VJ21.066
15. Tiller JW. Depression and anxiety. Med J. 2013; 16 (199): 28-31. DOI: 10.5694/mja12.10628
16. Waghorn G, Chant D, et al. Disability, employment and work performance among people with ICD-10 anxiety disorders. Aust N Z J Psychiatry. 2005; 39 (2): 55-66. DOI: 10.1080/j.1440-1614.2005.01510.x
17. Plomin R, Crabbe J. DNA. Psychol Bull. 2000; 126 (6): 806-828. DOI: 10.1037/0033-2909.126.6.806
18. Duan Z, Lu J. DNA Methyltransferases in Depression: An Update. Front Psychiatry. 2020; 3 (11): 538683. DOI: 10.3389/fpsy.2020.538683
19. Tewin T, Thapanut S, Sarawut S. Influence of demographic factors and serotonin transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) variants on major depression in a northeastern Thai population. Asian Biomedicine. 2010; 6 (4): 893-899. DOI: <https://doi.org/10.2478/adm-2010-0117>
20. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science. 2003; 301: 5631. P. 386-9. DOI: 10.1126/science.1083968
21. Monroe SM, Harkness KL. Major Depression and Its Recurrences: Life Course Matters. Annu Rev Clin Psychol. 2022; 9 (18): 329-357. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440
22. Calabro M, Mandelli L, et al. Psychiatric disorders and SLC6A4 gene variants: possible effects on alcohol dependence and alzheimer's disease. Mol Biol Rep. 2020; 47: 191-200. DOI: 10.1007/s11033-019-05119-5
23. Relationship between suicidal behavior of psychotic inpatients and serotonin transporter gene in Han Chinese / Shen Y., Li H., Gu N., Tan Z., [et al.] // Neurosci Lett. 2004. № 30. Vol. 372. P. 94-8. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.09.018
24. Licht CL, Mortensen EL, et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) variation and sensory processing sensitivity-Comparison with other anxiety-related temperamental dimensions. Mol Genet Genomic Med. 2020; 8 (8): 1352. DOI: 10.1002/mgg3.1352
25. Tsai SJ, Hong CJ, Cheng CY. Serotonin transporter genetic polymorphisms and harm avoidance in the Chinese. Psychiatr Genet. 2002; 12 (3): 165-8. DOI: 10.1097/00041444-200209000-00008
26. Stein K, Maruf AA, et al. Serotonin Transporter Genetic Variation and Antidepressant Response and Tolerability: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Pers. Med. 2021; 11: 1334. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11121334>
27. Kim SJ, Kang JI, Namkoong K, Song DH. The effects of serotonin transporter promoter and monoamine oxidase A gene polymorphisms on trait emotional intelligence. Neuropsychobiology. 2011; 64 (4): 224-30. DOI: 10.1159/000327705
28. Minelli A, Bonvicini C, Scassellati C, et al. The influence of psychiatric screening in healthy populations selection: a new study and meta-analysis of functional 5-HTTLPR and rs25531 polymorphisms and anxiety-related personality traits. BMC Psychiatry. 2011; 11: 50. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-50>

Я.Д. Девивье, Е.А. Воронина, Л.А. Строзенко, Н.А. Дорохов,
Е.В. Скударнов

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.05

УДК 616-053.5-053.81

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

Приведены результаты оценки качества жизни подростков в возрасте 15-17 лет и результаты оценки качества жизни детей их родителями, выявленные в ходе анкетирования по опроснику PedsQL-4.0 для детей 13-18 лет и их родителей.

По результатам самооценки качества жизни наиболее низкие баллы получены по шкалам «эмоциональное функционирование» и «жизнь в школе», наиболее высокие - по шкалам «физическое функционирование» и «социальное функционирование», при этом значимые низкие показатели были у девочек по всем шкалам, за исключением шкалы «социальное функционирование», при оценке их родителями тенденция к низким показателям сохранялась.

При анализе показателей оценки качества жизни родителями детей разного возраста статистически значимое различие было выявлено только по шкале «эмоциональное функционирование».

Ключевые слова: качество жизни, дети.

This article presents the results of assessing the quality of life of the children, aged 15-17 years, and the results of assessing the quality of life of the children by their parents, identified during the PedsQL-4.0 questionnaire survey for the children aged 13-18 years and their parents.

In the final results of the self-assessed quality of life, the lowest scores were obtained on the "emotional functioning" and "life at school" scales, the highest on the "physical functioning" and "social functioning" scales, with significant low scores for girls on all scales except the "social functioning" scale, the trend of low scores was maintained when assessed by their parents.

When analyzing the indicators of quality of life assessed by the parents of the children of different ages, a statistically significant difference was found only on the "emotional functioning" scale.

Keywords: quality of life, children.

Введение. Под качеством жизни подразумевают комплексную концепцию, охватывающую общее чувство благополучия и имеющее в своем составе представление об удовлетворенности жизнью и счастье человека в целом [4,10].

Большой объем исследований посвящен изучению качества жизни людей, страдающих различными заболеваниями. В данных исследованиях для нас больший интерес представляют дети разных возрастов – от младших школьников до учеников старшей школы. В ходе анализа полученных данных выявляются существенные различия в показателях качества жизни среди исследуемых групп. Однако при интерпретации результатов не всегда учитывается тот момент, есть ли по-

тенциальное влияние родителей или официальных представителей на ответы респондентов. Например, исследование, посвященное качеству жизни детей с патологией слухового анализатора, выявило снижение уровня их благополучия до среднего значения по сравнению со здоровыми сверстниками, которые демонстрируют высокие оценки по всем анализируемым параметрам. При этом анализ гендерных различий показал, что юноши чувствуют себя значительно более бодро и энергично, чем девушки [7].

Исследования показывают, что подростки с различными эндокринными заболеваниями демонстрируют более низкие показатели качества жизни по сравнению со своими здоровыми сверстниками.

В частности, у подростков с сахарным диабетом наблюдается существенное снижение общего показателя качества жизни в сравнении с ровесниками без хронических заболеваний. При этом у подростков с ожирением общие показатели качества жизни оказываются еще ниже, чем у пациентов с сахарным диабетом, причем наиболее значительно страдают показатели физического и эмоционального функционирования [1].

Старшеклассникам, страдающим бронхиальной астмой, свойственно умеренное или значительное снижение качества жизни, в первую очередь

в области социальной деятельности, физической мобильности и экономического положения [2].

Дети с двигательными и сенсорными патологиями демонстрируют пониженные показатели физического здоровья, связанные с физическим и ролевым функционированием. В то же время у них наблюдаются более высокие показатели психического здоровья по сравнению с их ровесниками, не имеющими какие-либо заболевания [3].

Дети с выраженными нарушениями осанки, как правило, демонстрируют сниженный уровень удовлетворения своим физическим состоянием, функциональными возможностями в повседневной жизни и межличностным взаимодействием, что также указывает на снижение качества жизни в сравнении с детьми, не имеющими никаких заболеваний [6].

Следовательно, можно прийти к выводу о том, что различные заболевания, как упомянутые выше, так и недостаточно изученные в данном аспекте, оказывают довольно негативное влияние на качество жизни подростков, приводя к его снижению.

Исследования качества жизни социально здоровых подростков ранее проводились в Алтайском крае. В результате анализа полученных данных было установлено, что средний показатель детей старшего школьного

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул: **ДЕВИВЬЕ Яна Дмитриевна** – врач-педиатр, devivje2000@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-9933-6756>, **ВОРОНИНА Екатерина Анатольевна** – врач-педиатр, <https://orcid.org/0009-0000-9497-8787>, **СТРОЗЕНКО Людмила Анатольевна** – д.м.н., проф., dekanatpf@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>, **ДОРОХОВ Николай Алексеевич** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, nik-dorokhov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3823-6276>, **СКУДАРНОВ Евгений Васильевич** – д.м.н., проф., k-fakped@asmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3727-5481>

возраста составляет 71,3 балла, были выявлены незначительные различия между оценками детей и их родителей и был сделан вывод о том, что данные результаты можно применять для оценки качества жизни детей [8].

В современной системе здравоохранения приоритетом является повышение качества жизни нашей общности. Как отметил Президент Российской Федерации В.В. Путин, решения в сфере развития страны и регионов должны быть направлены на улучшение благосостояния и уровня жизни граждан нашего государства [5].

Согласно Указу Президента РФ от 31.12.2015 N 683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации», «повышение качества жизни граждан гарантируется за счет обеспечения продовольственной безопасности, большей доступности комфортного жилья, высококачественных и безопасных товаров и услуг, современного образования и здравоохранения, спортивных сооружений, ... обеспечения доступности объектов социальной, инженерной и транспортной инфраструктур для инвалидов и других маломобильных групп населения...» [9].

С 2025 г. будет реализовываться национальный проект «Продолжительная и активная жизнь», охватывающий все сферы здравоохранения: от первичной помощи до реабилитации, включая спорт. Данный проект призван способствовать повышению качества жизни россиян.

В связи с этим необходимо разработать методологию анализа критериев качества жизни, которая позволит комплексно оценивать физические, психологические и социальные аспекты благополучия подростков.

Целью исследования является оценка параметров качества жизни подростков, проживающих в Алтайском крае, с учетом половых особенностей и выявление особенности оценки показателей качества жизни родителями подростков.

Материалы и методы. Представленное исследование носит одномо-

ментный характер. Оценка уровня качества жизни подростков была проведена в 2023 г. на базе СОШ г. Барнаула посредством самооценки учащихся и анкетирования их родителей.

Подростки, участвующие в данном исследовании, были разделены на группы по возрастной и половой принадлежности. Выборка подростков формировалась исходя из критериев включения и невключения.

Критерии включения: принадлежность к I-II группам здоровья, учащиеся 9-11 классов; предоставление согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных; полное заполнение опросника детьми и их законными представителями.

Критерии невключения: наличие патологии здоровья в стадии обострения на момент исследования; отказ официального представителя ребенка от участия в исследовании и обработки персональных данных; неполное заполнение анкетных форм.

В настоящем исследовании для оценки качества жизни использовалась адаптация PedsQL-4.0 для детей 13-18 лет и их родителей. Анализ полученных ответов позволил провести независимую оценку уровня качества жизни учащихся.

Составляющие опросника – физическое функционирование (ФФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), социальное функционирование (СФ), жизнь в школе (ЖШ), психосоциальное здоровье (ПСР), которое включает в себя блоки ЭФ, СФ и ЖШ, и ОСБ – общий балл, который представлен средним из ответов по всем четырем блокам.

Анализ полученных данных осуществлен с использованием программного обеспечения STATISTICA 6.0.

Средние значения представлены в формате доверительного интервала (ДИ) с уровнем достоверности 95%.

Тестом Шапиро-Уилка проверялась гипотеза о нормальности распределения эмпирических данных. Он оценивает данные выборки с нулевой гипотезой о том, что набор данных рас-

пределен нормально. Значение $p > 0,05$ указывало на то, что набор данных распределен нормально, значение $p < 0,05$ – на то, что набор данных под- лежит ненормальному распределению признака. U-тест Манна-Уитни был использован для определения наличия значительной разницы между двумя независимыми ненормально распределенными группами данных.

Различия признавались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В данном исследовании приняли участие 126 школьников, учащихся 9-11 классов общеобразовательной школы, и 126 родителей, проживающих в Алтайском крае. Средний возраст учащихся $15,7 \pm 0,72$ года. Девушки составили 63 чел.: 29 чел. 15 лет, 27 чел. 16 лет и 7 девушек 17 лет, средний возраст $15,6 \pm 0,67$ года. Юношей было 63 чел. – 32 чел. 15 лет, 19 чел. 16 лет и 12 чел. 17 лет, средний возраст $15,7 \pm 0,62$ года.

Анализ показателей качества жизни подростков в возрасте от 15 до 17 лет выявил суммарный индекс качества жизни, равный 70,12 [ДИ 95%, 72,68–67,56]. Анализ самооценки подростков данной возрастной группы выявил наивысшие показатели по шкале «социальное функционирование» – 86,17 [ДИ 95%, 89,11–83,06]. Высокие баллы также были отмечены по шкале «физическое функционирование» 75,96 [ДИ 95%, 78,71–73,23]. Наименьшие значения зафиксированы по шкалам «эмоциональное функционирование» 57,37 [ДИ 95%, 61,1–53,64] и «жизнь в школе» (ДИ 95%, 63,17 [66,37–69,98]). Следовательно, показатели по шкалам «эмоциональное функционирование» и «жизнь в школе» оказались ниже, что обусловило снижение интегрированного показателя психосоциального здоровья 67,49 [ДИ 95%, 70,2–64,78] по сравнению со средним баллом (табл. 1).

При исследовании показателей качества жизни девушек и юношей были выявлены статистически значимые различия. Средний общий балл у юношей имел значение 75,38 [ДИ 95%,

Таблица 1

Показатели качества жизни подростков 15-17 лет

Показатель	ФФ	ЭФ	СФ	ЖФ	ПСЗ	ОСБ
Подростки 15-17 лет	75,96 (78,71-73,23)	57,37 (61,1-53,64)	86,17 (89,11-83,06)	63,17 (69,98-66,37)	67,49 (70,2-64,78)	70,12 (72,68- 67,56)

79,77 – 72,69], что выше, чем у девушек – 64,87 [ДИ 95%, 68,21 – 61,67]. Данная разница была подтверждена с помощью критерия Манна-Уитни ($p = 0,005$).

Подобная тенденция сохраняется и в отдельных подгруппах: наибольшие значения отмечены по шкалам «социальное функционирование» и «физическое функционирование», а наименьшие – по шкалам «эмоциональное функционирование» и «жизнь в школе». В целом, показатели качества жизни у девушек оказались несколько ниже. Статистически значимые различия наблюдаются по всем шкалам, за исключением шкалы «социальное функционирование» (табл. 2).

При сопоставлении оценок качества жизни, полученных от подростков и их родителей, выявляется сходство в оценках различных сфер функционирования. При этом родители склонны ставить более высокие баллы по всем показателям. Как подростки, так и ро-

дители высоко оценивают «социальное функционирование», хотя оценки родителей (89,78 балла [ДИ 95%, 87,38-92,18]) незначительно превышают оценки подростков (86,09 балла [ДИ 95%, 83,06-89,11]). Худшим показателем у группы детей оказался показатель шкалы «эмоциональное функционирование». В 57,37 балла [53,64-61,1, ДИ 95%] данную шкалу оценили подростки, а родители дали оценку в 70,96 балла [ДИ 95%, 67,61-74,31], что граничит у старшего поколения также с показателем «жизнь в школе», по которому оценка чуть ниже – 70,21 [ДИ 95%, 67,08-73,35]

Данные различия являются статистически значимыми, кроме различий по шкале «социальное функционирование» (табл. 3).

В ходе завершающего этапа данного исследования была выявлена разница во мнении родителей девушек и юношей. Родители девушек отдали наивысшую оценку шкале «социаль-

ное функционирование», в то время как родители юношей присвоили максимальный балл шкале «физическое функционирование».

Родители девушек на втором месте по значимости поставили «физическое функционирование», в то время как родители юношей отдали предпочтение «социальному функционированию». Третье место разделили показатели «жизнь в школе» для родителей девушек и «эмоциональное функционирование» для родителей юношей.

При этом как у родителей девушек, так и у родителей юношей наименьшие показатели были зафиксированы по шкалам «эмоциональное функционирование» и «жизнь в школе».

Следует подчеркнуть, что статистически значимые различия наблюдались только по шкалам «физическое функционирование» ($p=0,001$) и «эмоциональное функционирование» ($p=0,006$) (табл. 4).

Таблица 2

Сравнительные показатели качества жизни юношей и девушек возрастной группы 15 - 17 лет

Показатель Пол	ФФ	ЭФ	СФ	ЖФ	ПСЗ	ОСБ
Юноши	82,75 (87,07 – 80,23)	63,09 (69,63 – 58,18)	85,14 (89,86 – 82,27)	68,08 (73,46 – 64,22)	72,43 (77,1 – 69,43)	75,38 (79,77 – 72,69)
Девушки	69,18 (72,76 – 65,6)	51,65 (56,01 – 47,36)	82,23 (86,94 – 77,51)	58,26 (62,37 – 54,23)	62,55 (66,16 – 59,0)	64,87 (68,21 – 61,67)
p^*	0,001	0,001	0,252	0,001	0,001	0,005

Примечание. В табл. 2-4 p^* - критерий Манна-Уитни.

Таблица 3

Сравнительный анализ субъективной оценки качества жизни у подростков 15-17 лет и оценок их родителями

Показатель	ФФ	ЭФ	СФ	ЖФ	ПСЗ	ОСБ
Подростки	75,97 (73,23 – 78,71)	57,37 (53,64 – 61,1)	86,09 (83,06 – 89,11)	63,17 (65,98 – 66,37)	70,12 (67,56 – 72,68)	67,49 (64,78 – 70,20)
Родители	85,19 (82,88- 87,9)	70,96 (67,61 – 74,31)	89,78 (87,38 – 92,18)	70,21 (67,08 – 73,35)	79,03 (76,60 – 81,47)	76,98 (74,55 – 79,42)
p^*	0,001	0,009	0,073	0,001	0,016	0,009

Таблица 4

Сопоставительный анализ показателей качества жизни у юношей и девушек в возрасте 15-17 лет и по оценкам родителей

Показатель Пол	ФФ	ЭФ	СФ	ЖФ	ПСЗ	ОСБ
Родители девушек	80,03 (76,43 - 83,63)	66,04 (61,46- 70,64)	89,62 (86,31 - 92,93)	67,75 (63,77- 72,12)	74,46 (71,31- 77,77)	75,86 (72,87 - 78,95)
Родители юношей	90,34 (88,97-93,67)	75,87 (72,08 - 81,35)	89,94 (87,41 - 94,40)	72,67 (68,67- 78,17)	79,49 (76,7- 83,9)	82,21 (80,08- 86,10)
p^*	0,001	0,006	0,481	0,236	0,008	0,060

Заключение. Анализ самооценки качества жизни выявил наименьшие показатели по шкалам «эмоциональное функционирование» и «жизнь в школе», а наибольшие – «физическое функционирование» и «социальное функционирование».

Исследования показали, что девушки имеют статистически значимо более низкие показатели по всем шкалам оценки качества жизни, за исключением шкалы «социальное функционирование». Аналогичная тенденция наблюдается и при оценках качества жизни, предоставленных родителями.

При анализе оценок, предоставленных родителями подростков, статистически значимое отличие было обнаружено только по шкале «эмоциональное функционирование».

Анализируя полученные результаты проводимого нами исследования, следует отметить, что в возрасте 15-16 лет необходимо обратить внимание на эмоциональное и школьное функционирование с возможным усилением работы психологической и педагогической служб. Также в педиатрии для достоверной оценки качества жизни анкетирование должно проводиться исследователем при непосредственной работе с ребёнком, возможно, в присутствии его официального представителя с учётом полученных нами результатов.

Показатели качества жизни лабильны в разном возрасте, в отличие от оценки родителями, при которой цифры значимо не менялись. В большинстве случаев родители обладают недостоверной информацией об эмоциональном функционировании своего ребенка.

Статистический анализ выявил до-

стоверное расхождение в оценках качества жизни, предоставленных детьми и их родителями. Данный факт подчеркивает необходимость обязательного учёта и мониторинга этого аспекта при проведении научных исследований, посвященных изучению качества жизни у школьников разных возрастных групп.

Необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого ребенка, его возраст, зрелость, пол и способность осознавать и выражать свое самочувствие. Качество жизни ребенка не может быть оценено кем-то другим.

Литература

1. Ахмедова Р.М., Софронова Л.В., Владимирова К.Н. Оценка качества жизни подростков, страдающих эндокринными заболеваниями // Педиатр. 2016. Т. 7, № 1. С. 16-21. doi: 10.17816/PED7116-21
2. Akhmedova R.M., Sofronova L.V., Vladimirova K.N. Assessment of quality of life of adolescents with endocrine diseases // Pediatrician (St. Petersburg). 2016. Vol. 7, No. 1. P. 16-21. doi: 10.17816/PED7116-21
3. Ганиев А.Г., Хайдарова Л.Р. Основные показатели качества жизни подростков с бронхиальной астмой // Биология и интегративная медицина. 2019. № 4 (32). С. 59-65.
4. Ganiev A.G., Haydarova L.R. Main indicators of the quality of life of adolescents with bronchial asthma Biology and integrative medicine. 2019. No. 4 (32). P. 59-65.
5. Горьковская И.А., Микляева А.В. Качество жизни подростков с ограниченными возможностями здоровья // Медицинская психология в России. 2018. Т. 10, № 4. С. 3. doi: 10.24411/2219-8245-2018-14030
6. Gorkovaya I.A., Miklyaeva A.V. Quality of life in adolescents with disabilities // Meditsinskaya psikhologiya v Rossii. 2018. Vol. 10, No. 4. P. 3. doi: 10.24411/2219-8245-2018-14030
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в педиатрии / под ред. Ю.Л. Шевченко. Москва: РАЕН, 2008. 108 с.
8. Novik A.A., Ionova T.I. A study of the quality of life in pediatrics / ed. by Y.L. Shevchenko. Moscow: Russian Academy of Natural Sciences, 2008. 108 p.
9. Послание Президента Федеральному Собранию 2024. <http://www.kremlin.ru/events/president/transcripts/messages/73585>
10. The President's Message to the Federal Assembly 2024. <http://www.kremlin.ru/events/president/transcripts/messages/73585>
11. Пятакова Г.В., Виссарионов С.В. Исследование качества жизни подростков с тяжёлыми деформациями позвоночника // Хирургия позвоночника. 2009. № 4. С. 38-43. doi: 10.14531/ss2009.4.38-43
12. Pyatakova G.V., Vissarionov S.V. Assessment of life quality in adolescents with severe spinal deformities // Russian Journal of Spine Surgery. 2009. No. 4. P. 38-43. doi: 10.14531/ss2009.4.38-43
13. Ротова Е.Е., Раздобаров Н.Д., Коган Б.М. Качество жизни подростков с нарушением слуха // Специальное образование. 2013. № 1 (29). С. 89-95.
14. Rotova E.E., Razdobarov N.D., Kogan B.M. Quality of life of hearing impaired adolescents // Special Education. 2013. No. 1 (29). P. 89-95.
15. Сравнительная оценка качества жизни детьми старшего школьного возраста и их родителями / Н.Н. Мартынович, Д.Ю. Латышев, М.Д. Латышева [и др.] // Бюллетень медицинской науки. 2023. № 2(30). С. 42-48. doi: 10.31684/25418475-2023-2-42
16. Comparative assessment of quality of life: exploring high school age children and their parents / Martynovich N.N., Latyshev D.Yu., Latysheva M.D., Lobanov Yu.F., Strozenko L.A., Mikheeva N.M., Boldenkova I.Yu. // Bulletin of Medical Science. 2023. No. 2(30). P. 42-48. doi: 10.31684/25418475-2023-2-42
17. Указ Президента РФ от 31.12.2015 N 683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации». <http://www.kremlin.ru/acts/bank/40391>
18. On the National Security Strategy of the Russian Federation: Decree of the President of the Russian Federation dated 12/31/2015 No. 683. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/40391>
19. Measuring healthy days: Population assessment of health-related quality of life / U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2000. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/6406/cdc_6406_DS1.pdf

С.В. Супрун, О.С. Кудряшова, Г.П. Евсеева, О.А. Лебедько

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНОВОГО ЗВЕНА АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИАМУРЬЯ С ЭКОЛОГИЧЕСКИХ И ЭТНИЧЕСКИХ ПОЗИЦИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.06

УДК 618.39-07:616.155.194.8-07(571.61/62)

С целью изучения состояния глутатионowego звена антиоксидантной системы (АОС) у беременных женщин пришлого и коренного населения, проживающих в городской и сельской местности, на примере Приамурского региона обследованы беременные в 1-м и 2-м триместрах при отсутствии железодефицитных состояний. Учитывая участие железа в процессах свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, у женщин определяли уровень гемоглобина, сывороточного ферритина для исключения железодефицитных состояний, а также содержание глутатиона общего, восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG) формы в цельной крови с расчётом редокс-статуса (соотношение GSH/GSSG) как биомаркера АОС. В результате проведенных исследований у беременных выявлено статистически значимое снижение содержания общего глутатитона у городских пациенток пришлого населения в сравнении с пришлыми сельскими за счет снижения восстановленной формы как в 1-м, так и во 2-м триместрах при разнонаправленной тенденции окисленной фракции в этих группах, что показало экологическую направленность функционирования АОЗ. Этнические особенности у коренных женщин проявлялись в виде статистически значимо низких значений восстановленной формы глутатиона во 2-м триместре гестации, а также статистически значимого снижения уровня общего и восстановленного глутатиона во 2-м триместре в сравнении с 1-м. Оптимальный вариант функционального состояния глутатионowego звена АОС определен по показателям уровня окислительного стресса - редокс-статусу у пришлых беременных села, на основе статистически значимо высоких его показателей в 1-м и 2-м триместрах в сравнении с беременными коренного населения села и особенно с пришлыми, проживающими в городе. Полученные данные следует учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий осложненного течения беременности с учетом эколого-этнических особенностей окислительно-восстановительных процессов.

Ключевые слова: беременные женщины, пришлое, коренное население, город, село, глутатион, ферритин.

In order to study the state of the glutathione link of the antioxidant system (AOS) in pregnant women of the arrived and indigenous population living in urban and rural areas, using the example of the Amur region, 175 patients were examined during their initial visit in the first and second trimesters and in the absence of iron deficiency states. Taking into account the participation of iron in the processes of free radical oxidation and antioxidant protection, the level of hemoglobin, serum ferritin in women was determined to exclude iron deficiency conditions, as well as the content of total glutathione, reduced (GSH) and oxidized (GSSG) forms in whole blood with the calculation of redox status (GSH/GSSG ratio) as a biomarker of AOS. As a result of the studies, a reliable decrease in the content of total glutathione was found in urban patients of the newcomer population compared to rural newcomers due to a decrease in the reduced form both in the first and second trimesters with a multidirectional trend of the oxidized fraction in these groups, which showed the ecological orientation of the AOS functioning. Ethnic features in native women were revealed when comparing the parameters under study with newcomers living in similar rural areas, in the form of reliably low values of the reduced form of glutathione in the 2nd trimester of gestation, as well as a reliable decrease in the level of total and reduced glutathione in the 2nd trimester compared to the 1st. The optimal variant of the functional state of the glutathione link of the AOS was determined by the indicators of the oxidative stress level - the redox status in newcomer pregnant women of the village, based on its reliably high indicators in the 1st and 2nd trimesters compared to pregnant women of the native population of the village and especially with newcomers living in the city. The obtained data should be taken into account when carrying out therapeutic and preventive measures for complicated pregnancy, taking into account the ecological and ethnic features of oxidation-reduction processes.

Keywords: pregnant women, newcomers, indigenous people, city, village, glutathione, ferritin.

Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания – НИИ охраны материнства и детства: СУПРУН Стефания Викторовна – д.м.н., гл.н.с., evg-suprun@yandex.ru, orcid.org/0000-0001-6724-3654 8-914 - 543-47-13, КУДРЯШОВА Оксана Степановна – очный аспирант, врач акушер-гинеколог, orcid.org/0000-0002-6366-861X, ЕВСЕЕВА Галина Петровна – д.м.н., зам. директора по научной работе, гл.н.с., orcid.org/0000-0002-7528-7232, ЛЕБЕДЬКО Ольга Антоновна – д.м.н., директор, зав. лаб. комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, orcid.org/0000-0002-8855-7422.

Введение. Для поддержания жизнедеятельности, сбалансированного функционирования различных органов и систем организму на различных этапах его существования необходим целый ряд органических и неорганических составляющих, макро- и микронутриентов. Одной из важнейших систем, участвующей в ключевых аспектах гомеостаза, является полифазная система детоксикации, обеспечивающая целостность клеточных и субклеточных мембран от повреждающего действия активных форм кислорода, включающая глутатионовое звено антиоксидантной защиты (АОЗ),

состоящее из непосредственно глутатиона (GSH) и ряда глутатионзависимых ферментов, в которых глутатион функционирует как кофактор [1]. GSH выполняет функцию «главного антиоксиданта» во всех тканях, обеспечивая их многоуровневую защиту. Фундаментальное значение глутатионовых процессов – это поддержка адекватной окислительно-восстановительной сигнализации клеток, необходимой для физиологического уровня окислительного стресса (ОС), контроля над ним и состоянием внутриклеточной среды [13]. Определенную роль играет в детоксикации ксенобиотиков,

экспрессии генов, дифференцировке и пролиферации клеток, иммунном ответе, что особенно важно при беременности [5]. Глутатион существует в двух формах: восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG). Соотношение GSH/GSSG определяет окислительно-восстановительный статус клетки и применяется в качестве биомаркера ОС. Недостаток GSH и, соответственно, нарушение соотношения в редокс-паре подвергает клетку окислительно-му стрессу [5], повреждению, возникающему при различных состояниях и заболеваниях.

Как в восстановительных, так и окислительных реакциях активно участвуют ионы эссенциального элемента железа как металла с переменной валентностью [2]. Являясь составным компонентом многих белков и ферментных систем, железо принимает участие в клеточном метаболизме (дыхательной цепи митохондрий), в реакциях биологического окисления, в том числе процессах детоксикации ксенобиотиков и продуктов эндогенного распада (цитохром P450, пероксидазы, каталазы, церулоплазмин и др.), в митозе клеток, синтезе ДНК, стероидных и других гормонов. Основная биологическая роль этого макронутриента в организме – обеспечение транспорта кислорода к клеткам и его функционирование [2, 3]. В целях предотвращения оксидативного стресса в организме практически все метаболически активное железо находится в связанном с белками состоянии [8].

Как известно, даже физиологическое течение беременности сопровождается развитием окислительного стресса, в результате чрезмерной продукции активных форм кислорода (АФК) [6, 9]. В клинико-биохимическом исследовании Е.В. Олемпиевой [9] указывают на компенсаторно-приспособительное увеличение количества восстановленного глутатиона и активности глутатионсодержащих ферментов в ответ на увеличение АФК, что объясняется ведущей защитной ролью данной системы АОЗ. Согласно результатам многих исследователей, в случае отсутствия эффективной регуляции свободных радикалов антиоксидантной системой (АОС) у беременной женщины наблюдается резко повышенный уровень маркеров окислительного стресса, что в свою очередь клинически характеризует патологическое течение беременности (ранние гестационные потери, преэклампсия, преждевременные роды) [6, 11, 12, 14, 15, 17].

Цель исследования: изучить состояние глутатионного звена антиоксидантной системы и значения его редокс-статуса как биомаркера окислительно-восстановительных процессов, при беременности у женщин пришлого и коренного населения, проживающих в городской и сельской местности Приамурья, при первичном обращении в 1-м, 2-м триместрах и отсутствии железодефицитных состояний.

Материалы и методы исследования. Для достижения данной цели обследовано 175 беременных женщин пришлого и коренного населения г. Хабаровск и Нанайского районов Приамурья. Наблюдаемые нами беременные в зависимости от этнической принадлежности (европеоидная и монголоидная расы) и места проживания были условно разделены на 3 клинические группы: 1-я – городские пришлые (европеоиды), проживающие в городе (n=67); 2-я – сельские пришлые (европеоиды), проживающие в сельской местности (n=74); 3-я – сельские коренные (монголоиды) Приамурья, проживающие в сельской местности (n=34). Экологический подход к оценке глутатионного звена антиоксидантной системы основан на сравнении 1-й и 2-й групп (пришлые городские и сельские женщины), этнический – на интерпретации полученных данных 2-й и 3-й групп (сельские пришлые и коренные).

При первичном обращении в женскую консультацию всем беременным женщинам проводилось обследование в объеме, соответствующем действующим стандартам оказания медицинской помощи, все подписывали информированное добровольное согласие, одобренное этическим комитетом. Забор крови осуществлялся утром, натощак путем пункции локтевой вены.

Критерии включения в исследование: первичное обращение; обследование в 1-м и 2-м триместрах в сроке до 24 недель беременности; отсутствие дефицита железа (по ферритину как наиболее точному показателю определения уровня железа) – не менее 30 мг/дл [18]; отсутствие приема железосодержащих препаратов; хроническая экстрагенитальная патология в период стойкой ремиссии и компенсации; отсутствие острых воспалительных заболеваний. Критерии исключения из исследования: первичное обращение в сроке более 24 недель; повторное обращение; беременные, с диагностированным дефицитом железа; получавшие железосодержащие препараты; наличие острых воспалительных

заболеваний на момент обследования, хроническая экстрагенитальная патология в стадии обострения, в т.ч. сахарный диабет II типа, артериальная гипертония, ожирение 2-3 степени.

У женщин определяли уровень гемоглобина (общий клинический анализ крови – ОАК) на автоматическом гематологическом анализаторе. Оценивали ферродинамику по уровню сывороточного ферритина иммуноферментным методом с использованием набора (кат. номер 416-6005 (ORG FE), ЗАО БиоХимМак – ORGenTec Diagnostika GmbH) (ELISA). Содержание глутатиона общего, концентрация восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG) формы в крови определяли по методике А.В. Вощенко (1998), суммарная оценка функционального состояния глутатионного звена АОЗ, в частности, уровень окислительного стресса, отображалась при расчете редокс-статуса (соотношение GSH/GSSG). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ «Microsoft Excel 2010», «Statsoft Statistica», версия 6.1, 10.01. Значения рядов с нормальным распределением данных представлены в виде $M \pm m$ – средней $\pm$ «стандартная ошибка средней» ($SD/\sqrt{n}$) = SEM (Standard Error Means), где n – объем выборки. Проверку статистической гипотезы равенства групповых средних для рядов данных с нормальным распределением проводили по t-критерию Стьюдента (двухвыборочный t-критерий). Различия между группами считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$.

Результаты и обсуждение. Одним из наиболее важных факторов, непосредственно влияющих на репродуктивный потенциал населения, особенно женского, следует отметить экологический, в частности, своеобразие региона проживания. Формирование приспособительных реакций к факторам внешней среды осуществляется на различных уровнях интеграции организма, включая и легко обратимые сдвиги в физиологических реакциях, и сложные морфофункциональные изменения различных органов и систем [7].

В соответствии с целью и критериями данной работы в наблюдаемых группах существенной разницы в показателях сывороточный ферритина не выявлено. Его содержание определялось в диапазоне от 52,9 мг/дл в группе коренных жителей села до 67,4 мг/дл у городских пришлых. Также не

установлено существенной динамики по изменению уровня данного показателя между триместрами в группах. Это свидетельствует об идентичности обследованных групп по ферродинамике и подтверждает отсутствие железодефицитных состояний у беременных вне зависимости от триместра, зоны проживания и этнической принадлежности.

В физиологических условиях в клетках преобладает восстановленная форма глутатиона (GSH), которая, инактивируя АФК, превращается в окисленную (GSSG), а их соотношение GSH/GSSG является интегрирующим тестом процессов свободнорадикального окисления и АОЗ [1, 10].

В таблице представлены данные исследования глутатионного звена антирадикальной защиты, полученные при обследовании у беременных женщин пришлого и коренного населения Приамурья при первичном обращении в женскую консультацию.

В ходе сравнительного анализа глутатионного звена АОЗ в группах пришлого населения, проживающего в различных экологических условиях (город и село), выявлены существенные особенности в показателях общего и восстановленного глутатиона. У женщин города отмечаются статистически значимо меньшие показатели как общего глутатиона (17,1 мг%) в сравнении с группой пришлох сел (21,3 мг%) ($p \leq 0,01$); так и восстановленного – 10,6 против 15,8 мг% соответственно ($p \leq 0,001$).

Учитывая тот факт, что при беременности отмечается усиление окислительно-восстановительных про-

цессов до окислительного стресса, происходит адаптивная активация глутатионного звена АОЗ. Благодаря своей химической структуре, глутатион непосредственно взаимодействует с активными радикалами, выступает в качестве кофактора различных ферментов, участвует в детоксикации продуктов перекисного окисления липидов, а также принимает участие во 2-й и 3-й фазах системы детоксикации ксенобиотиков и/или их метаболитов [1, 10]. Из этого можно сделать определенные предположения, что в условиях города, промышленного центра с развитой структурой транспорта, техногенное загрязнение, более частое использование привозных продуктов питания приводят к напряжению глутатионного звена АОЗ, формируя фоновые состояния до беременности. Следовательно, даже на ранних сроках гестации происходит снижение показателей общего и восстановленного глутатиона с последующим дальнейшим падением, что подтверждается существенной статистически значимой разницей в редокс-статусе (GSH/GSSG): 2,48 у женщин в условиях города против 4,38 у пришлох сел ($p = 0,00885$). Аналогичная тенденция в сравниваемых группах сохраняется и во 2-м триместре беременности: глутатион общий среди беременных города составил 14,8 мг%, пришлох сел – 20,3 мг% ($p \leq 0,01$), глутатион восстановленный – 8,48 и 13,3 мг% соответственно ($p \leq 0,01$). Низкое содержание общего глутатиона в группе беременных городского пришлого населения, возможно, обусловлено истощением запасов компонентов глутатионного

звена антирадикальной системы защиты.

Нами выявлены и этнические особенности компонентов системы глутатиона при сравнении женщин, проживающих в идентичной сельской местности Приамурья, но принадлежавших к разной национальности и расе. Уровень восстановленного глутатиона во 2-м триместре статистически значимо ниже в группе коренных беременных сел – нанаек (монголоидная раса) – 8,62 мг% в сравнении с более высокими показателями среди сельских пришлох (европеоидная раса) – 13,3 мг% ($p \leq 0,05$). Несмотря на незначительные или более выраженные тенденции снижения общего и восстановленного глутатиона у пришлох городской и сельской местности во 2-м триместре гестации в сравнении с 1-м, но только у коренных жительниц зарегистрировано статистически значимое снижение общего – с 22,0 до 15,9 мг% ($p = 0,0021$), и восстановленного – с 15,1 до 8,62 мг% ($p = 0,001189$) глутатиона без динамики содержания окисленной формы.

При оценке эффективности функционирования глутатионного звена системы детоксикации важно учитывать не только концентрацию общего, восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона в отдельности, но и соотношение между ними (GSH/GSSG) – редокс-статус, который определяет внутриклеточный сигналинг, регулирует активность транскрипционных факторов [5].

Интегральный показатель глутатионного звена АОЗ как биомаркер окислительно-восстановительных процессов и окислительного стресса, представленный редокс-статусом, оказался наиболее высоким как в 1-м ($p \leq 0,01$), так и во 2-м триместрах, но менее значимым у пришлох беременных женщин сел. Это возможно объяснить меньшим воздействием техногенного загрязнения в сельской местности, использованием продуктов питания, воды местного происхождения. Несмотря на то, что у коренного женского населения показатели редокс-статуса несколько ниже, чем у сельских пришлох, они выше данных, полученных у городских пришлох беременных. Это позволяет предположить больший запас компенсаторных возможностей глутатионного звена АОЗ у коренного населения, обусловленного сформировавшимися генетическими особенностями, требующими дальнейшего изучения и подтверждения.

Выводы. Проведенные исследова-

Показатели глутатионного звена АОЗ при первичном обращении у беременных женщин коренного и пришлого населения Приамурья

	Триместр	Город/ пришлое	Село/ пришлое	Село/ коренное
		M±m	M±m	M±m
Глутатион общий, мг%	1	17,1±1,13	21,3±1,09**	22,0±1,28
	2	14,8±1,47	20,3±1,40**	15,9±1,08
P		0,1460	0,5829	0,0021
Глутатион восстановленный (GSH), мг%	1	10,6±0,909	15,8±1,00***	15,1±1,25
	2	8,48±1,24	13,3±1,22**	8,62±1,14°
P		0,1468	0,1223	0,0012
Глутатион окисленный (GSSG), мг%	1	6,51±0,616	5,83±0,579	6,97±1,14
	2	6,37±0,683	7,40±0,765	7,32±0,978
P		0,8828	0,1000	0,8331
Редокс-статус (глутатион вос./окис.) (GSH/GSSG)	1	2,48±0,354	4,38±0,632**	3,66±0,805
	2	1,63±0,258	2,75±0,427	1,83±0,433
P		0,12937	0,050	0,095101

Примечание. Статистическая значимость групп: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ – между пришломи города и сел; ° $p \leq 0,05$ °° $p \leq 0,01$ – между коренными и пришломи сел; P – между 1-м и 2-м триместрами.

ния у беременных женщин на примере пришлого и коренного населения Приамурья, проживающих в различных экологических условиях (город и село), при отсутствии железодефицитных состояний выявили некоторые эколого-этнические особенности глутатионового звена АОЗ.

1. Экологические своеобразия в глутатионовом звене АОЗ заключались в статистически значимом снижении содержания общего глутатитона у городских беременных пришлого населения в сравнении с пришлыми сельскими за счет снижения восстановленной формы как в 1-м, так и во 2-м триместрах при разнонаправленной тенденции окисленной фракции (в 1-м триместре – снижение, во 2-м – повышение у беременных села) в этих группах.

2. Этнической особенностью стало выявление изменений в глутатионовом звене АОЗ в зависимости от триместра гестации и места проживания. У коренных женщин зарегистрировано статистически значимое снижение общего и восстановленного глутатитона во 2-м триместре в сравнении с 1-м. При сопоставлении показателей у коренных и пришлых беременных, проживающих в аналогичной сельской местности, во 2-м триместре отмечены статистически значимо низкие значения восстановленной формы глутатитона у нанаяк.

3. Интегральная оценка индикатора биомаркера окислительно-восстановительных процессов на примере беременных женщин пришлого и коренного населения представлена соотношением восстановленного и окисленного глутатитона, показывает эколого-этническую направленность. Оптимальный вариант функционального состояния глутатионового звена АОЗ определен у пришлых (европеоидов) беременных женщин, проживающих в сельской местности, на основе статистически значимо высоких показателей редокс-статуса в 1-м, менее значимом во 2-м триместрах в сравнении с коренными жительницами села и особенно и пришлыми города.

Полученные данные следует учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий осложненного течения беременности у женщин с учетом эколого-этнических особенностей окислительно-восстановительных процессов.

Литература

- Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Борисова Т.П. Антиоксидантная система респираторного тракта. Внутриклеточная антиоксидантная защита в респираторном тракте (часть 3) // Теоретическая медицина. 2016. Т.75, №7. С.154-161. DOI: 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86743.
- Abatur A.E., Volosovets A.P., Borysova T.P. The antioxidant system of the respiratory tract. The intracellular antioxidant protection in the respiratory tract (Part 3) // Theoretical medicine. 2016. T.75. No. 7. P.154-161. DOI: 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86743.
- Анемии и репродуктивное здоровье / под ред. В.Е.Радзинского // Редакция журнала Status Praesens. 2019. С. 200.
- Anemia and reproductive health / Radzinsky V.E., editor // Status Praesens. 2019. P. 200.
- Атаджанян А.С. Анемия у беременных: клинико-патогенетические подходы к ведению беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т.66, №5. С.56-63. DOI: 10.17816/JOWD66556-63.
- Atajanyan A.S. Anemia in pregnancy: clinico-pathogenetic approaches to the management of pregnancy // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017. T.66. No. 5. P.56-63. DOI: 10.17816/JOWD66556-63.
- Каледа М.И., Федоров Е.С. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера // Современная ревматология. 2022. Т.16, №2. С.74-80. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-74-80.
- Kaleda M.I., Fedorov E.S. Significance of hyperferritinemia as a diagnostic and prognostic biomarker // Sovremennaya Revmatologiya. 2022. T.16. No. 2. P.74-80. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-74-80.
- Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатитона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // Успехи биологической химии. 2014. №54. С.299-348.
- Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes // Uspekhi Biologicheskoi Khimii. 2014. No.54. P.299-348.
- Кокова Ф.Б., Торчинов А.М., Цахилова С.Г. [и др]. Роль окислительного стресса в патогенезе преэклампсии (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2014. Т.20, №4. С.7-10.
- Kokoeva F.B., Torchinov A.M., Tsakhilova S.G. [et al]. The role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia (a review) // Problemy Reproduktsii. 2014. T.20, No. 4. P.7-10.
- Корчин В.И., Бикбулатова Л.Н., Корчина Т.Я., Угорелова Е.А. Состояние окислительного метаболизма у коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. Т.109, №7. С.106-109. DOI:10.23670/IRJ.2021.109.7.054.
- Korchin V.I., Bikbulatova L.N., Korchina T.Ya., Ugorelova E.A. On the state of oxidative metabolism in the local and newly arrived population of the Yamalo-Nenets autonomous okrug // International research journal. 2021. T.109, No. 7. P.106-109. DOI:10.23670/IRJ.2021.109.7.054.
- Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клиническая онкогематология. 2015. Т.8, №4. С.355-361.
- Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Iron Metabolism in Normal and Pathological Conditions // Clinical oncohematology. 2015. T.8, No.4. P.355-361.
- Олемпиева Е.В. Биохимические механизмы повреждающего действия активных форм кислорода при беременности // Естественные науки. 2009. №6. С.57-61.
- Olympieva E.V. Biochemical mechanisms of the damaging effect of reactive oxygen species during pregnancy // Natural sciences. 2009. No. 6. P.57-61.
- Смирнов Л.П., Суховская И.В. Роль глутатитона в функционировании систем антиоксидантной защиты и биотрансформации (обзор) // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2014. Т.6, №143. С.34-40.
- Smirnov L.P., Sukhovskaya I.V. Glutathione role in antioxidant protection and in functioning of biotransformation system // Proceedings of Petrozavodsk state university. 2014. T.6, No. 143. P.34-40.
- Шестопапов А.В., Арутюнян А.В., Акыева М., Шестопапова М.А., Буштырева И.О. Окислительный стресс в патологии плацентации // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. Т.58, №1. С.93-100.
- Shestopalov A.V., Arutjunyan A.V., Akuyeva M., Shestopalova M.A. Oxidative stress in pathogenesis of placentation // Journal of obstetrics and women's diseases. 2009. T.58, No.1. P.93-100.
- Association of oxidative stress on pregnancy / K. Toboła-Wróbel, M. Pietryga, P. Dydowicz, M. Napierala, J. Brązert, E. Florek // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2020. No.10. P.1-12. <https://doi.org/10.1155/2020/6398520>.
- Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation / C.A. Labarrere, G.S. Kassab // Frontiers in Nutrition. 2022. e1007816. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1007816>.
- Oxidative stress and antioxidants: preterm birth and preterm infants / R.A. Knuppe., M.I. Hassan, J.J. McDermott, J.M. Tucker, J.C. Morrison // Preterm Birth - Mother and Child. 2012. P.125-150. <https://doi.org/10.5772/38970>.
- Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia / S.S. Juan-Reyes, L.M. Gómez-Oliván, H. Islas-Flores, O. Dublán-García // Archives of Biochemistry and Biophysics. 2020. No. 681. e108255. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108255>.
- Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia / D.I. Chiarello, C. Abad, D. Rojas, F. Toledo, C.M.Vázquez, A. Mate, L. Sobrevia, R. Marín // BBA - Molecular Basis of Disease. 2020. Vol.1866. No. 2. P.165354. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2018.12.005>.
- Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia / G.J. Burton, E. Jauniaux // Journal of the Society for Gynecologic Investigation. 2004. Vol.11. No. 6. P.342-352. <https://doi.org/10.1016/j.jsig.2004.03.003>.
- WHO Guidline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: WHO/NHD. 2020.

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.07

УДК 616.71-007.234-053.81

М.В. Летаева, М.В. Королева, Ю.В. Аверкиева,
О.С. Малышенко, К.А. Богулко, Е.А. Голобокова

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ОСТЕОПОРОЗА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Проведена оценка частоты встречаемости модифицируемых факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста. Разработана анкета, включающая вопросы по физической активности, питанию, образу жизни, наличию вредных привычек. Установлена следующая частота встречаемости факторов риска остеопороза: 44,2% имели один фактор риска, 31,5% – два, 17,5% респондента – три, 6,8% – четыре. У большинства респондентов было выявлено недостаточное потребление кальция с пищей (56,2% от возрастной нормы). Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую распространенность модифицируемых факторов риска у лиц молодого возраста, что, несомненно, говорит о необходимости проведения профилактических мероприятий для предупреждения развития остеопороза и его осложнений в будущем.

Ключевые слова: модифицируемые факторы риска, остеопороз, молодой возраст, витамин Д, кальций, физическая активность.

The frequency of occurrence of modified risk factors for osteoporosis in young people was assessed. A questionnaire was developed that included questions on physical activity, nutrition, lifestyle, and the presence of bad habits. The following frequency of occurrence of risk factors was established: 233 (44.2%) people had one risk factors 166 (31.5%) – two, 92 (17.5%) – three, 36 (6.8%) people had four. The majority of respondents had insufficient dietary calcium intake (56.2% of the age norm). The results of the study demonstrate a high prevalence of modifiable risk factors in young people, which undoubtedly indicates the need for preventive measures to prevent the development of osteoporosis and its complications in the future.

Keywords: osteoporosis, young age, risk factors, vitamin D, calcium, physical activity.

Введение. Длительное время остеопороз (ОП) рассматривался как болезнь «пожилого возраста», связанная с потерей костной массы. В последние годы доказано, что критический период развития костей приходится на детство и юность и достигает пика в возрасте от 20 до 30 лет [3, 12]. Наибольшее увеличение минеральной плотности костной ткани происходит в подростковом возрасте, что составляет около 60% роста кости за всю жизнь [13]. В проведенных эпидемиологических исследованиях выявлено, что 10-процентное увеличение максимальной костной массы в молодом возрасте снижает риск переломов в более позднем возрасте на 50%. По-

казано, что низкий уровень костной массы, возможно, связан с ее потерей, вызванной различными состояниями или процессами, которые происходят в подростковом и юношеском возрасте [14, 18].

Своевременное определение факторов риска (ФР) является ключевым аспектом в профилактике ОП. Модифицируемые ФР, такие как низкий индекс массы тела, недостаточное потребление кальция и дефицит витамина Д, малоподвижный образ жизни и наличие вредных привычек, представляют собой особый интерес, так как занимают ведущую роль в формировании костной массы в детском и подростковом возрасте [4, 15, 18], и в отличие от ФР немодифицируемых, образ жизни может быть изменен для улучшения здоровья костей и уменьшения риска переломов в будущем.

В настоящее время большинство работ, посвященных изучению ОП и оценке ФР ОП, сфокусировано исключительно на детской популяции и лицах старшей возрастной группы, что и послужило стимулом для реализации данного научного проекта.

Цель исследования: оценить частоту встречаемости модифицируемых ФР ОП у лиц молодого возраста.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 396 (75,1%) женщин и 131 (24,9%) мужчина, всего 527 чел. Средний возраст участников

составил 20,4 [19,0; 21,0] года. Данная работа проведена в строгом соответствии с этическими стандартами, заложенными в Хельсинкской декларации, а также с соблюдением принципов «Надлежащей клинической практики». Получено одобрение от локального этического комитета ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (заседание № 315 от 8.11.2023 г.).

Разработана анкета, включающая вопросы по физической активности, питанию, образу жизни, наличию вредных привычек. Суточный уровень потребления кальция оценивали по формуле: поступление кальция из молочных продуктов (рассчитывается в мг) плюс 350 мг, что считается эквивалентным среднему количеству кальция, которое человек получает в день за счет других пищевых продуктов. Низкой физической активностью (при отсутствии других физических занятий) считалась ходьба менее 30 мин в день. Согласно актуальным данным Всемирной организации здравоохранения за 2023 г., безопасной дозы алкоголя не существует. По общепринятым нормам, стандартная доза алкоголя соответствует 10 г чистого этанола (100 мл вина, 200 мл пива или 25 мл крепкого (40%) алкоголя). Употребление алкоголя ежедневно в дозе более 26 мл в пересчете на чистый этанол квалифицируется как ФР ОП. В настоящей работе оценивалось количество

ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово: **ЛЕТАЕВА Марина Васильевна** – к.м.н., зав. кафедрой, letaeva@yandex.ru, ORCID 0000-0003-3907-7120, **КОРОЛЕВА Марина Валерьевна** – к.м.н., доцент, 576078@mail.ru, ORCID 0000-0002-0184-7997, **АВЕРКИЕВА Юлия Валерьевна** – к.м.н., ассистент кафедры, doctorjulia@ Rambler.ru, ORCID 0000-0001-8020-4545, **МАЛЫШЕНКО Ольга Степановна** – к.м.н., доцент, malyshenko.mos@yandex.ru, ORCID 0000-0001-8272-3736, **БОГУЛКО Ксения Александровна** – студент 6 курса, ksyusha.bogulko@mail.ru, ORCID 0009-0008-0767-3597, **ГОЛОБОВА Екатерина Андреевна** – студент 6 курса, gea2401@gmail.com, ORCID 0009-0009-3379-4701.

дней в неделю или месяце, в которые употреблялся алкоголь в дозе более 26 мл/сут как у женщин, так и у мужчин.

Статистический анализ данных выполнен при помощи программного обеспечения Statistica, версия 6.1.478.0 от разработчика StatSoft, Inc., для операционной системы Windows. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q1; Q3]) при описании количественных признаков и в виде абсолютного числа или относительных величин в процентах (%) – для качественных признаков. Для выявления различий между группами по качественным признакам применяли двусторонний точный критерий Фишера или χ^2 Пирсона; в случаях множественного сравнения при расчете статистической значимости – скорректированное значение p-value. Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы составило 0,05.

Результаты и обсуждение. При оценке частоты встречаемости ФР ОП у молодых людей установлено, что 233 (44,2%) чел. имели один ФР, 166 (31,5%) – два, 92 (17,5%) респондента – три, 36 (6,8%) чел. – четыре. Так, в среднем на одного опрошенного выявлено 1,7 ФР (рис. 1).

Для оценки частоты встречаемости модифицируемых ФР все участники были разделены на 2 группы в зависимости от пола: 1-я – 396 (75,1%) женщин, 2-я – 131 (24,9%) мужчины.

В настоящей работе у большинства респондентов (425 чел. – 80,6%) было выявлено недостаточное потребление кальция с пищей. Другие ФР ОП распределились следующим образом: низкая физическая активность – 237 (44,9%), употребление алкоголя – 316 (59,9%), курение – 187 (35,5%), низкая масса тела – 48 (9,1%) чел.

Установлено, что среднесуточное количество кальция за счет всех продуктов питания составило $674,21 \pm 106,3$ мг, что соответствует 56,2% от возрастной нормы. Рекомендованную суточную норму кальция потребляли только 102 (19,3%) чел., половину суточной нормы – 147 (27,9%), менее половины суточной нормы – 278 (52,8%) опрошенных. Показано, что 146 (27,7%) девушек и 132 (25,0%) юноши получают с пищей менее 500 мг кальция в сутки. Из молочных продуктов чаще всего респонденты употребляли мягкие и твердые сорта сыра (24,6 и 19,2% опрошенных) (рис.2).

Свой уровень витамина Д знали только 68 (12,9%) респондентов, из них 49 (9,3%) женщин и 19 (3,6%) муж-

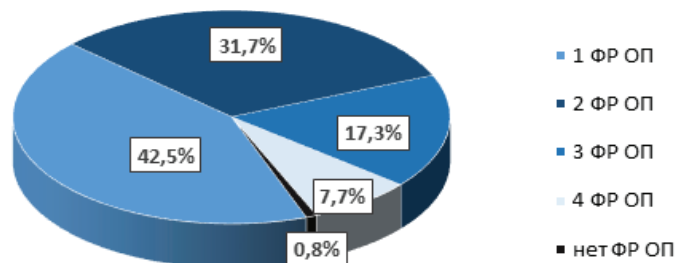


Рис. 1. Частота встречаемости ФР ОП у молодых людей

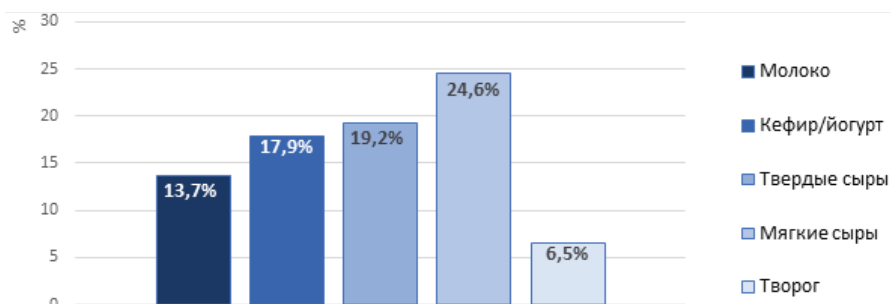


Рис. 2. Частота употребления молочных продуктов лицами молодого возраста, по данным анкетирования

чин ($\chi^2=3,34$, $p=0,068$), что, несомненно, не может отображать реальные данные о статусе дефицита или недостаточности витамина Д у изучаемой группы. Для косвенной оценки статуса витамина Д, учитывая низкую осведомленность среди респондентов, в анкету были включены вопросы касательно вида, продолжительности и регулярности воздействия солнечных лучей. Выявлено, что в летний период 249 (47,3%) респондентов находились на открытом воздухе 5 ч и более ежедневно, 203 (38,5%) – от 3 до 4 ч, и лишь 75 (14,2%) молодых людей менее 3 ч в день. Большинство респондентов – 483 (91,6%) чел. – проводили летние месяцы за пределами города. Статистически значимых различий между группами не получено ($\chi^2=0,76$, $p=0,684$). Кроме того, 186 (35,3%) опрошенных принимали дополнительно витамин Д в качестве биологических активных добавок. При сравнении по гендерному признаку отмечено, что статистически значимо чаще витамин Д принимали женщины, чем мужчины: 132 и 54 чел. соответственно ($\chi^2=4,16$, $p=0,041$).

Низкая масса тела статистически значимо чаще встречалась у лиц женского пола: у 42 (7,9%) женщин и 6 (1,2%) мужчин ($\chi^2=10,64$, $p=0,0011$).

Показано, что чуть меньше половины опрошенных не имели физической нагрузки на постоянной основе (237 чел. (44,9%)): низкая физическая активность выявлена у 124 (23,5%) де-

вушек и 113 (21,4%) юношей ($\chi^2=0,73$, $p=0,468$). Установлено, что физические нагрузки 5 ч и более в неделю выполняли в большей степени мужчины, чем женщины: 62 и 4 чел. соответственно ($\chi^2=17,21$, $p=0,0002$).

При оценке вредных привычек зарегистрировано, что 72 (13,7%) опрошенные девушки и 83 (15,7%) юноши употребляли алкоголь в дозе более 26 мл/сут (в пересчете на чистый этанол) чаще, чем раз в месяц ($\chi^2=1,43$, $p=0,231$). Ежедневный прием алкоголя отметили 8 (1,5%) и 12 (2,3%) девушек и юношей соответственно. Курение в настоящее время подтвердили 98 (18,6%) девушек и 89 (16,9%) юношей ($\chi^2=0,03$, $p=0,862$).

Результаты проведенной работы показали, что недостаточное поступление кальция с продуктами питания является широко распространенным ФР и зафиксировано у более 80% респондентов. Аналогичные данные были получены и в рамках научных работ, проведенных на территории Российской Федерации (РФ) в последние годы. По данным исследования, выполненного ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», показано, что средний уровень потребления кальция лицами старше 18 лет колеблется в пределах 510–560 мг в день. Отмечено, что максимальные значения были зафиксированы у мужчин в возрастной группе от 45 до 55 лет, тогда как самые низкие показатели выявлены у женщин в возрасте от 18 до 30 лет. В целом, потребление

кальция было ниже у женщин, чем у мужчин во всех возрастных группах [1].

Особенности образа жизни с временным ограничением пребывания на солнце и использованием активной защиты от его излучения являются одной из ключевых причин высокой распространенности дефицита витамина Д [7, 10]. Так, в работе, проведенной Л.А. Суплотовой, установлено, что низкий уровень витамина Д зарегистрирован у более 70% от общего числа населения России [2]. Показано, что регулярное проведение времени на природе в летний период, минимум 3 ч в день, позволило 85% участникам достичь адекватного уровня витамина Д за счет естественной инсоляции. Однако следует обратить внимание, что территория проживания участников опроса в высокой степени свидетельствует об отсутствии достаточной инсоляции в осенне-зимний период. Выявлено, что свой уровень витамина Д знают только 68 (12,9%) респондентов, что, несомненно, не может отображать реальные данные о статусе дефицита или недостаточности витамина Д у изучаемой группы.

В большинстве проведенных работ доказано положительное влияние регулярной физической активности в молодом возрасте на костную ткань и, как следствие, снижение вероятности переломов в пожилом возрасте до 36-39% [11, 17]. В настоящей работе установлено, что чуть меньше половины опрошенных (44,9%) не занимается регулярно спортом, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [5]. Анализ динамики злоупотребления алкоголем среди населения РФ говорит о положительных изменениях, происходящих в нашем обществе. Так, потребление алкоголя в РФ за последние 15 лет снизилось на 43%, по данным 2019 г. [9]. Однако полученные в рамках нашего исследования данные о потреблении алкоголя свыше 26 мл/сут (в пересчете на чистый этанол) более одного раза в месяц среди 13,7% девушек и 15,7% юношей вызывают тревогу. Курение увеличивает риск остеопоротических переломов различной локализации в 1,3 раза, а переломов шейки бедра – в 1,8 раза из-за нарушений в процессе костеобразования за счет костной резорбции. У курильщиков (более 20 пачек/лет) плотность костной ткани снижена на 12% по сравнению с некурящими [6, 16]. По результатам проведенного исследования курение выявлено у 109 (20,7%) девушек и 89 (16,9%) юношей, что согласуется

с данными Росстата на 2019 г. по количеству курящих в молодом возрасте [8].

Заключение. Результаты проведенного исследования указывают на высокую распространенность модифицируемых ФР у лиц молодого возраста, что, несомненно, говорит о необходимости проведения профилактических мероприятий для предупреждения развития ОП и его осложнений в будущем.

Литература

1. Батури А.К., Шарафетдинов Х.Х., Коденцова В.М. Роль кальция в обеспечении здоровья и снижении риска развития социально значимых заболеваний // Вопросы питания. 2022. 91(1). С. 65–75. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-65-75>.
2. Baturin A.K., Sharafetdinov H.H., Kodentsova V.M. The role of calcium in ensuring health and reducing the risk of developing socially significant diseases // Nutrition issues. 2022. 91(1). P. 65–75.
3. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны / Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А. [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2021. 66(2). С. 84–92. <https://doi.org/10.14341/probl12736>.
4. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country / Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Troshina E.A. // Problems of Endocrinology. 2021. 67(2). P. 84-92.
5. Остеопороз: руководство для врачей. Под ред. О.М. Лесняк. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2023. 748 с.
6. Osteoporosis: a guide for doctors. Edited by O. M. Lesnyak. – 2nd ed., reprint, and additional – Moscow: GEOTAR-Media. 2023. 748 p.
7. Положаева И.В., Алиякпаров М.Т. Актуальность проблемы остеопороза в молодом возрасте и его ранней современной диагностики // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. (2). С. 115-120.
8. Polozhaeva I.V., Aliykarov M.T. The relevance of the problem of osteoporosis at a young age and its early modern diagnosis // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2018. (2). P. 115-120.
9. Распространенность дефицита витамина Д и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста / Т.Н. Маркова [и др.] // Вестник Чувашского университета. 2012. (3). С. 441-446.
10. Prevalence of vitamin D deficiency and risk factors for osteoporosis in young people / Markova T.N. [et al.] // Bulletin of the Chuvash University. 2012. (3). P. 441-446.
11. Роль генетических и метаболических нарушений при остеопорозе / Л.В. Васильева, Е.Н. Беззубцева, Е.В. Гостева, Евстратова Е.Ф. // Медицинский вестник Юга России. 2021. 12(1). С. 6-13. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-1-6-13>.
12. The role of genetic and metabolic disorders in osteoporosis / Vasilyeva L.V., Bezzubtseva E.N., Gosteva E.V., Evstratova E.F. // Medical Herald of the South of Russia. 2021. 12(1). P. 6-13.
13. Руденко Э.В. Современные тенденции в диагностике, профилактике и лечении дефицита витамина D // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021. (2). С. 70-81.
14. Rudenko E.V. Modern trends in the diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency // International reviews: clinical practice and health. 2021. (2). P. 70-81.
15. Стандартизованная по возрасту распространенность употребления табака лицами в возрасте от 15 лет. РОССТАТ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fedstat.ru/indicator/59168>.
16. Age-standardized prevalence of tobacco use by people aged 15 and over. ROSSTAT [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.fedstat.ru/indicator/59168>.
17. Федотов А.А. Распространение алкоголизма и наркомании в регионах России // Народнонаселение. 2022. 25(3). С. 144-152. <https://doi.org/10.19181/population.2022.25.3.11>.
18. Fedotov A.A. The spread of alcoholism and drug addiction in the regions of Russia // Narodonaselenie. 2022. 25(3). P. 144-152.
19. Хабаров С.В., Денисова О.В., Далинская А.В. Роль дефицита и недостаточности витамина D у женщин в период гестации (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. (3). С. 11–17. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2023-3-11-17>.
20. Khabarov S.V., Denisova O.V., Dalinskaya A.V. The role of deficiency and insufficiency of vitamin D in pregnant women (literature review) // Journal of New Medical Technologies. 2023. (3). P. 11-17.
21. Patel H, Woods L, Teesdale-Spittle PL, Dennison E. A cross-sectional study of the relationship between recreational sporting activity and calcaneal bone density in adolescents and young adults. The Physician and Sportsmedicine. 2022; 50(3): 218-226. <https://doi.org/10.1080/00913847.2021.1903819>.
22. Xue S, Kemal O, Lu M, Lix LM, Leslie WD, Yang S. Age at attainment of peak bone mineral density and its associated factors: The National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2014. Bone. 2020; (131):115163. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115163>.
23. Chevalley T., Rizzoli R. Acquisition of peak bone mass. Best Practice and Research // Clinical Endocrinology and Metabolism. 2022. 36(2). P. 101616. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101616>.
24. Patel H, Denison H, Zafar S, Teesdale-Spittle P, Dennison E. Knowledge of Osteoporosis and lifestyle behaviours impacting peak bone mass among young adults. OBM Geriatrics. 2021; 5(1): 152. <https://doi.org/10.21926/obm.geriatr.2101152>.
25. Mohd Azmi N.F.I., Aznul Hisham M.H., Jamil N.A. Development and Evaluation of an e-Book for Bone Health and Osteoporosis Education in Adolescents. Nutrients. 2023; 15(8): 1899. <https://doi.org/10.3390/nu15081899>.
26. Akhiarova K, Khusainova R, Minniakhmetov I, Mokrysheva N, Tyurin A. Peak Bone Mass Formation: Modern View of the Problem. Biomedicine. 2023; (11): 2982. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11112982>.
27. Patel H, Sammut L, Denison H, Teesdale-Spittle P, Dennison E. The Relationship Between Non-elite Sporting Activity and Calcaneal Bone Density in Adolescents and Young Adults: A Narrative Systematic Review. Front. Physiol. 2020; (11): 167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00167>.
28. Zhu X., Zheng H. Factors influencing peak bone mass gain. Front. Med. 2021; (15): 53–69. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0748-y>.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.08

УДК:616-001.17-089.844

Э.А. Кчибеков, К.Ю. Мельникова, В.А. Журнаджянц

БИОХИМИЧЕСКИЙ СПОСОБ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГОТОВНОСТИ ОЖГОВОЙ
РАНЫ К АУТОДЕРМОПЛАСТИКЕ

Статья посвящена результатам изучения раневого отделяемого с поверхности ожоговых ран с целью разработки способа определения их готовности к проведению аутодермопластики. В раневом отделяемом изучались показатели общего белка, фибриногена, а также степень бактериальной обсемененности с поверхности ран при посеве. По полученным результатам лабораторных исследований была установлена зависимость изменений концентраций общего белка и фибриногена от уровня бактериальной обсемененности ран. Выявленные данные позволили разработать способ определения готовности ожоговой раневой поверхности к проведению аутодермопластики. Способ дает возможность принимать решение о выполнении оперативного вмешательства, не дожидаясь данных бактериальных посевов.

Ключевые слова: ожоговая рана, аутодермопластика, фибриноген, общий белок

This article is devoted to the results of studying wound discharge from the surface of burn wounds for the purpose of develop a method for determining their readiness for autodermplasty. The indicators of total protein, fibrinogen, and the degree of bacterial contamination from the wound surface during sowing were studied in the wound discharge. Based on the obtained results of laboratory studies a dependence of changes in the concentrations of total protein and fibrinogen on the level of bacterial contamination of wounds was established. The data revealed allowed us to develop a method for determining the readiness of the burn wound surface for autodermplasty. The method makes it possible to make a decision on performing surgical intervention without waiting for bacterial culture data.

Keywords: burn wound, autodermplasty, fibrinogen, total protein

Введение. Как известно, основным методом лечения глубоких ожоговых ран является проведение оперативных вмешательств в объеме некрэктомии с одномоментной или отсроченной аутодермопластикой [4, 9]. Однако при подготовке раневой поверхности к принятию кожного лоскута, а также после неудачных пластических операций комбустиологи сталкиваются с рядом проблем в виде присоединения полирезистентной госпитальной флоры, воспалительных изменений и нарушений микроциркуляции реципиентных ран, лизиса и отторжения трансплантатов, дефицита донорских ресурсов у тяжелообожженных пациентов, рубцовых деформаций в отсроченных результатах [5, 6, 8, 11]. Поэтому вопросы степени готовности ожоговых ран к проведению аутодермопластики и выбор адекватных сроков проведения пластических операций остаются актуальными в настоящее время.

Одним из показателей готовности раны к принятию кожного лоскута является степень бактериальной обсемененности поверхности ран. Установлены следующие допустимые крите-

рии – 10^5 колониеобразующих единиц на 1 г (КОЕ/г), при данных показателях возможно приживление трансплантата. Некоторые авторы считают степень бактериальной обсемененности 10^4 КОЕ в сочетании с признаками системных и местных воспалительных изменений критерием инвазивных форм раневых инфекций. Однако оптимальным для аутодермопластики, по мнению К.В. Липатова, является показатель 10^3 КОЕ в 1 мл отделяемого [3, 5, 7, 10].

Помимо микробного пейзажа при подготовке раны к пластической операции следует учитывать воспалительные изменения. Исходя из характерных особенностей течения раневого процесса и патофизиологии ожоговых ран, особый интерес представляет изменение уровня фибриногена (Фб) и общего белка (ОБ) в раневом отделяемом. Повышение концентрации растворимого фибриногена как белка острой фазы препятствует привлечению лейкоцитов и может вносить вклад в прекращение процессов воспаления, а также характеризует локальный лизис отложений фибрина [12]. Общий белок и альбумин могут рассматриваться как «негативные» острофазные белки. На ранних стадиях раневого процесса в результате каскада реакций перекисного окисления липидов происходит снижение синтеза белка, изменение конформации белковых молекул, усиление процессов протеолиза [1, 2].

Цель исследования – изучение раневого отделяемого с поверхности ожоговых ран с определением биохимических показателей общего белка и фибриногена и уровня бактериальной обсемененности для разработки способа определения готовности ожоговых ран к проведению аутодермопластики.

Материалы и методы исследования. Были изучены 70 проб биохимических анализов общего белка и фибриногена раневого отделяемого, а также бактериальных посевов с определением уровня бактериальной обсемененности ран, взятых у 19 пациентов с глубокими ожогами III (IIIb-IV) степени. Всем пациентам в ходе лечения планировалось проведение аутодермопластики. Площадь поражения кожной поверхности была различной – от 1 % до 90 %. Средний возраст всех пациентов составил от 21 до 85 лет. Исследование проводилось в течение 2023 г. на базе ожогового отделения Центра травматологии и ортопедии Александрo-Мариинской областной клинической больницы (г. Астрахань).

Забор раневого отделяемого для изучения концентраций биохимических маркеров и определения бактериальной обсемененности осуществлялся за сутки перед проведением пластической операции. Для сбора анализов и их дальнейшего исследования не требовалась никакая-либо специфическая подготовка пациентов. Раневое отделяемое получали в процессе не-

Астраханский госу­дарств. меди­цин. ун-т:
КЧИБЕКОВ Элдар Абдурагимович – д.м.н., проф., eldar2376@mail.ru, **МЕЛЬНИКОВА Катерина Юрьевна** – аспирант, **ЖУРНАДЖЬЯНЦ Виктор Ардоваздович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

крэктомий или при помощи соскоба отделяемого в пробирки типа Эппендорф. Оценка концентраций фибриногена и общего белка проводилась в г/л с помощью коммерческих тест-систем «НПО Ренам» (Россия) и «Эрба Рус» (Россия).

Накопление и систематизация полученных в процессе исследования данных проводились в программе Microsoft Office Excel 2016, для осуществления статистического анализа использовалась программа SPSS Statistic версия 27. При обработке статистических данных выявлены отличные от нормального распределенные переменные, в связи с чем использовались методы непараметрической статистики с использованием критерия Манна-Уитни. Значения количественных данных описывались с помощью медианы и верхнего и нижнего квартилей (25 и 75 соответственно). Различия считались статистически значимыми при значении p-value, равном менее 0,05.

Результаты и обсуждение. Ретроспективный анализ показал наличие зависимости между уровнем исследуемых биохимических показателей Фб и ОБ раневого отделяемого с уровнем бактериальной обсемененности ожоговой раневой поверхности. В проведенном исследовании выявлено (таблица) статистически значимое повышение показателей уровня общего белка раневого отделяемого (73,2 [61,4-86,1] г/л) при концентрации микроорганизмов $\leq 10^3$ КОЕ/г по сравнению с группой с более высоким уровнем контаминации – $>10^3$ КОЕ/г (уровень общего белка 40 [26,6-64,9] г/л). При уровне бактериальной обсемененности раны $\leq 10^3$ КОЕ/г имело место снижение показателей фибриногена, в то время как при увеличении бактериальной контаминации раны отмечалась тенденция к его повышению.

Полученные нами результаты исследования ОБ и Фб позволяют своевременно определить сроки проведе-

ния оперативного вмешательства, не дожидаясь результатов бактериальной обсемененности ран.

В соответствии с этим был разработан способ определения готовности ожоговой раневой поверхности к проведению аутодермопластики с использованием коэффициента соотношения (К), рассчитываемого по формуле $K = \text{Фб} / \text{ОБ}$. Благоприятные условия для проведения аутодермопластики диагностировались при коэффициенте менее или равном 0,4. Всем больным с такими показателями была выполнена аутодермопластика. В случае проведения аутодермопластики отмечалось полное приживление кожного трансплантата на реципиентной ране (рисунок, а-б).

Получена приоритетная справка на изобретение «Способ определения готовности ожоговых ран к аутодермопластике» № 2024106868 от 15.03.2024.

Закключение. В нашем исследовании была установлена зависимость концентрации общего белка раневого отделяемого от уровня бактериальной обсемененности ожоговой раневой поверхности. В изменении показателей уровня фибриногена прослеживается тенденция к его снижению к моменту проведения пластической операции. Всем пациентам с глубокими ожогами III (IIIb-IV) степени была выполнена аутодермопластика при значениях коэффициента $K \leq 0,4$. Результатом пластических операций стало полное приживление кожного трансплантата с дальнейшей активной эпителизацией ран. Предложенный способ, не имеющий зависимости от степени бактериальной обсемененности ран, позволяет одновременно принимать решение об объеме выполняемого хирургического лечения, не дожидаясь результатов бакпосевов, что, в свою очередь, повышает эффективность операции и снижает число осложнений, связанных с лизисом и отторжением лоскута, может снижать процент косметических дефектов и летальности.

Сравнение биохимических маркеров раневого отделяемого с поверхности ожоговых ран в зависимости от уровня их бактериальной обсемененности

Биохимический показатель	Уровень бактериальной обсемененности, КОЕ/г Me [IQR]	
	$\leq 10^3$ (n=49)	$> 10^3$ (n=21)
Общий белок, г/л	73,2 [61,4-86,1]*	40 [26,6-64,9]*
Фибриноген, г/л	21,6 [16,6-38,1] *	35,2 [20,7-38,5] *

* Различия показателей статистически значимы (p<0,05)



Результаты свободной аутодермопластики, выполненной в соответствии с предложенным способом: а) свободная аутодермопластика при $K \leq 0,4$; б) полное приживление аутодермопластического трансплантата, рана эпителизовалась

Литература

1. Абдурахманова З.Р. Перекисное окисление липидов // Актуальные вопросы современной науки: теория, методология, практика, инноватика: мат-лы X международ. науч.-практ. конф. 2023. Т. 1. С. 46-51.

Abdurakhmanova Z.R. Lipid peroxidation // Collection of scientific articles based on the materials of the X International Scientific and Practical Conference "Topical Issues of Modern Science: Theory, Methodology, Practice, Innovation." 2023. Vol. 1. P. 46-51.

2. Белинская Д.А., Воронина П.А., Гончаров

Н.В. Интегративная роль альбумина: эволюционные, биохимические и патофизиологические аспекты // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2021. №12(107). С. 1455–1489.

Belinskaya D.A., Voronina P.A., Goncharov N.V. Integrative role of albumin: evolutionary, biochemical and pathophysiological aspects // Russian Logical Journal named after. THEM. Sechenov. 2021. No. 12(107). P. 1455–1489.

3. Гостищев В.К. Дифференцированный подход к выбору кожно-пластических операций больных с хирургической инфекцией // Хирургия. Ж-л им. Н.И. Пирогова. 2009. № 12. С. 20–23.

Gostishchev V.K. Differentiated approach to the choice of skin-plastic operations for patients with surgical infection // Surgery. Journal named after N.I. Pirogov. 2009. № 12. P. 20–23.

4. Зиновьев Е.В., Солошенко В.В., Коуров А.С., Шаповалов С.Г. К вопросу о тангенциальной некрэтомии в хирургии ожогов (обзор литературы) // Медико-биологический и социально-психологический проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. №3. С. 24–35. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2020-0-3-24-35>

Zinoviev E.V., Soloshenko V.V., Kourov A.S., Shapovalov S.G. On the issue of tangential necrectomy in burn surgery (literature review) // Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2020. №3. P. 24–35.

5. Зиновьев Е.В., Солошенко В.В., Юрова Ю.В., Костяков Д.В., Вагнер Д.О., Крылов П.К. Лизис/отторжение рассеченных аутодермотрансплантатов – пути решения // Вестник

Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 22. №3. С. 194–198. <https://doi.org/10.17816/bmma50559>

Zinoviev E.V., Soloshenko V.V., Yurova Y.V., Kostyakov D.V., Vagner D.O., Krylov P.K. Lysis/rejection of split autoderma grafts – solutions // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2020. Vol. 22. N. 3. P. 194–198.

6. Инфекционные осложнения ожоговой болезни / Кутявин Н.А., Маратканов М.В., Фатыхова Ч.А., Стяжкина С.Н. // Modern science. 2021. №4(2). С. 50–53.

Infectious complications of burn disease / Kutyavin N.A., Maratkanov M.V., Fatykhova Ch.A., Styazhkina S.N. // Modern science. 2021. №4(2). pp. 50–53.

7. Липатов К. В., Комарова Е. А., Кривихин Д. В. Особенности аутодермопластики рассеченным лоскутом в гнойной хирургии // Альманах клинической медицины. 2007. №16. С. 96–99.

Lipatov K.V., Komarova E.A., Krivikhin D.V. Features of autodermaplasty with a split flap in purulent surgery // Almanac of Clinical Medicine. 2007. No. 16. P. 96–99.

8. Проницаемость ожогового струпа для воды и микроорганизмов: обоснование сроков некрэтомии / Рябков М.Г. и др. // Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе: мат-лы конф. «Актуальные проблемы термической травмы». 2021. №1. С.53–54.

Permeability of a burn scab to water and microorganisms: justification for the timing of necrectomy / Ryabkov M.G. and others // Emergency surgery named after. I.I. Dzhanelidze. Collection of materials from the conference "Current

problems of thermal injury". 2021. No. 1. P.53–54.

9. Фаязов А.Д., Туляганов Д.Б., Камилов У.Р., Рузимурадов Д.А. Современные методы местного лечения ожоговых ран // Вестник экстренной медицины. 2019. №1. Т. 12. С. 43–47. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-mestnogo-lecheniya-ozhogovyh-ran-1>

Fayazov A.D., Tulyaganov D.B., Kamilov U.R., Ruzimuratov D.A. Modern methods of local treatment of burn wounds // Bulletin of emergency medicine. 2019. №1. Vol. 12. P. 43–47.

10. Юрова Ю. В. Диагностика готовности гранулирующих ожоговых ран к свободной аутодермопластике: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2014. 156 с.

Yurova Yu. V. Diagnosis of readiness of granulating burn wounds for free autodermaplasty. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Saint. Petersburg; 2014. 156 p.

11. Юрова Ю.В., Зиновьев Е.В. Влияние методов хирургического лечения ожоговой раны на частоту развития патологических рубцов // Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе: мат-лы конф. «Актуальные проблемы термической травмы». 2021. №1. С.77–78.

Yurova Yu.V., Zinoviev E.V. The influence of methods of surgical treatment of burn wounds on the incidence of pathological scars // Emergency surgery named after. I.I. Dzhanelidze. Collection of materials from the conference "Current problems of thermal injury". 2021. No. 1. P.77–78.

12. Thachil, J. The protective rather than prothrombotic fibrinogen in COVID-19 and other inflammatory states // J. Thachil // J Thromb Haemost. 2020. №18. P. 1849–1852.

А.С. Гончарова, Т.М. Кечерюкова, В.С. Трифанов,
А.Ю. Максимов, С.В. Гурова, А.В. Галина, И.В. Головинов,
Д.В. Ходакова

ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОКСОРУБИЦИНА В МОНОТЕРАПИИ И В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРОМ HIF-1α НА МОДЕЛИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ IN VIVO

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону: **ГОНЧАРОВА Анна Сергеевна** – к.б.н., зав. испытательным лабораторным центром, fateyeva_a_s@list.ru, **КЕЧЕРЮКОВА Тахмина Мажитовна** – врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, tkecheryukova@mail.ru, **МАКСИМОВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., зам. ген. директора по перспективным научным разработкам, rnioi@list.ru, **ГУРОВА Софья Валерьевна** – м.н.с., gurova.sophie@gmail.com, **ГАЛИНА Анастасия Владимировна** – м.н.с., volkovaav58@mail.ru, **ГОЛОВИНОВ Игорь Викторович** – м.н.с., ivgolovinov@yandex.ru; **ТРИФАНОВ Владимир Сергеевич** – д.м.н., доцент, зав. центром абдоминальной хирургии, врач-хирург, в.н.с. филиала МНИОИ им. П.А. Герцена ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, в.н.с. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, trifan1975@yandex.ru.

Изучена возможность улучшения противоопухолевой эффективности доксорубина путем комбинирования его с ингибитором HIF-1α на модели гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В ходе данного исследования было установлено, что наиболее эффективное подавление роста опухолевых узлов происходило в группе 3, у животных с редукцией кровотока и применением доксорубина, где среднее значение объемов опухолевых узлов было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе. В группе 2, у животных с редукцией кровотока и применением комбинации доксорубина и бортезомиба, среднее значение объемов опухолевых узлов статистически значимо не отличалось от объемов опухолевых узлов контрольной группы. Полученные нами результаты показали, что редукция кровотока сосудов печени в сочетании с доксорубином оказывает значительное ингибирующее действие на рост внутрипеченочных опухолевых узлов, в то время как добавление бортезомиба к этой схеме не приводит к торможению роста опухоли. Наши результаты дают стимул к более подробному изучению механизмов противоопухолевого ответа или причин его отсутствия, а также альтернативных кандидатов для терапии ГЦК.

Ключевые слова: рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома, бортезомиб, HIF-1α, TAXЭ, HepG2.

In our work, we attempted to improve the antitumor efficacy of doxorubicin by combining it with an HIF-1α inhibitor in a model of hepatocellular carcinoma. During this study, it was established that the most effective suppression of tumor growth occurred in group 3, in animals with

reduced blood flow and the administration of doxorubicin, where the mean volume of tumor nodules was significantly smaller than the mean volume in the control group. In Group 2, in animals with reduced blood flow and the use of a combination of doxorubicin and bortezomib, the mean tumor node volume did not differ statistically from the volume of tumor nodes in the control group. Our findings indicate that a reduction in hepatic vascular blood flow in conjunction with doxorubicin exerts a pronounced inhibitory impact on the proliferation of intrahepatic tumor nodes. However, the introduction of bortezomib to this regimen does not result in the inhibition of tumor growth. Our results provide a rationale for a more comprehensive investigation of the mechanisms underlying the antitumor response or the reasons for its absence, as well as alternative candidates for HCC therapy.

Keywords: liver cancer, hepatocellular carcinoma, bortezomib, HIF-1 α , TACE, HepG2.

Введение. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является третьей наиболее распространенной причиной смертности от рака во всем мире [12]. Несмотря на появление многообещающих стратегий лечения, прогноз для пациентов с ГЦК крайне неоднороден из-за сложности диагностики на ранней стадии заболевания.

За последние десятилетия исследования пролили свет на эпидемиологию, факторы риска, а также генетические профили ГЦК, способствуя развитию стратегий профилактики, наблюдения, ранней диагностики и лечения [3,12]. Варианты лечения гепатоцеллюлярной карциномы зависят от стадии заболевания, общего состояния пациента и сопутствующих заболеваний.

Хирургическое вмешательство, включая резекцию опухоли или трансплантацию печени, является основным методом при ранних стадиях рака, когда возможно полное удаление опухоли. Другие варианты лечения включают местную терапию, например, радиочастотную абляцию или трансартериальные подходы и системную терапию сорафенибом, регорафенибом и ниволумабом [11]. Для пациентов с неоперабельной ГЦК основными методами лечения являются трансартериальные подходы и системная химиотерапия [11].

Одним из стандартных методов лечения нерезектабельной ГЦК является трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), которая основана на двух взаимодополняющих механизмах: цитотоксической химиотерапии и эмболизации артерий, питающих опухоль. Ограничение роста опухоли в данной процедуре достигается как за счет воздействия цитостатического препарата доxorубицина, так и за счет гипоксии, которая возникает в результате блокады кровоснабжения опухоли [11,14]. Раковые клетки в свою очередь по-разному реагируют на снижение оксигенации. С одной стороны, гипоксия вызывает остановку роста, гибель раковых клеток, снижение их подвижности, за счет чего и реализуется противоопухолевый эффект эмболизации артерий. С другой стороны, известно,

что в целом ряде публикаций гипоксия описана как фактор, связанный с клинически агрессивным фенотипом, повышенной инвазивной способностью, перифокальным распространением опухолевых клеток, региональным и отдаленным распространением и устойчивостью к различным методам лечения [14].

Таким образом, предполагается, что гипоксия может способствовать отбору популяции опухолевых клеток, способных адаптироваться к гипоксии за счет активации сигнального HIF-1 α . В связи с этим ингибирование сигнального HIF-1 α можно рассматривать как потенциально эффективный способ преодоления негативных эффектов гипоксии [2, 6].

По многим литературным данным, бортезомиб (БТЗ), являющийся первым одобренным FDA ингибитором протеасом, способен также блокировать биологические эффекты сигнального HIF-1 α [13]. Некоторые доклинические исследования свидетельствуют о том, что терапевтическое преимущество БТЗ при лечении солидных опухолей может быть связано с ингибированием HIF-1 α [13].

Также БТЗ реализует свое противоопухолевое действие через механизм ингибирования протеасомы — клеточного комплекса, ответственного за деградацию белков, что приводит к накоплению проапоптотических факторов и угнетению клеточного цикла, что в конечном итоге способствует гибели раковых клеток [8].

В исследовании *in vitro* Baiz D. et al. изучали воздействие бортезомиба на такие клеточные линии, как HepG2 и JHH6. Авторы работы пришли к выводу, что в зависимости от заданной дозировки заметно снижается количество живых опухолевых клеток [4].

Исследования *in vitro* показали, что БТЗ отдельно или в сочетании с другими препаратами оказывает сильное цитотоксическое действие против широкого спектра видов рака, включая рак молочной железы, легких, простаты и печени [7].

В связи с этим целью работы было изучение возможности улучшить противоопухолевую эффективность док-

сорубицина путем комбинирования его с ингибитором HIF-1 α на модели гепатоцеллюлярной карциномы.

Материалы и методы. В ходе эксперимента использовали 15 самок мышей линии Balb/c Nude в возрасте 12-14 недель, средний вес которых составлял 27-30 г. Животные были получены из собственного разведения вивария Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Мышей содержали в индивидуальных вентилируемых клетках, корм и вода были предоставлены без ограничений. Все манипуляции, проводимые в рамках исследования, были выполнены согласно этическим принципам, установленным Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETSN 123, Страсбург, 18 марта 1986 г). Протокол исследования был одобрен локальным биоэтическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Все хирургические вмешательства проводили с использованием внутримышечной инъекционной анестезии «Ксила» в дозе 20 мг/кг, «Золелил-100» в дозе 50 мг/кг. Для создания ортотопической модели ГЦК предварительно четырем самкам мышей линии Balb/c Nude вводили культуру клеток линии HepG2 в количестве 5 млн клеток в 200 мкл питательной среды DMEM без сыворотки и антибиотиков подкожно в правый бок. Когда опухолевые узлы достигли диаметра 1,5 см, животных эвтаназировали, новообразование извлекали и делили на небольшие фрагменты размером 2x2x2 мм для дальнейшей имплантации.

По достижении необходимой глубины наркоза производили иссечение кожи и брюшной стенки по белой линии живота, двенадцатиперстную кишку и желудок смещали каудально, обнажая левую долю печени. Фрагменты опухоли, полученной от подкожной модели ГЦК, трансплантировали животным-реципиентам в предварительно созданный печеночный карман. По окончании манипуляции органы возвращали в брюшину согласно их анатомическому расположению. Опера-

ционную рану ушивали непрерывным хирургическим швом.

Измерение линейных размеров опухолевых узлов осуществляли в ходе диагностической лапаротомии при помощи штангенциркуля на 14-е сут после проведения хирургического вмешательства по поводу создания ортотопической модели ГЦК.

Определение объема опухолевого узла производили по формуле:

$$V=LW^2/2,$$

где L, W – линейные размеры опухоли.

В качестве критерия распределения животных по группам использовали размер опухолевого узла на 14-е сут после внутривенной имплантации опухолевого фрагмента. Животные были распределены по группам так, чтобы разброс средних значений объема опухолевых узлов между группами был минимальным. Животные были распределены по группам согласно данным, приведенным в таблице.

Результаты и обсуждение. Учитывая ограниченную эффективность современной химиотерапии для неоперабельной ГЦК, представляется актуальным рассмотреть возможность улучшить результаты лечения путем применения терапевтической схемы с использованием БТЗ. Наше исследование было направлено на оценку противоопухолевой эффективности доксорубина в монотерапии и в комбинации с бортезомибом, ингибитором HIF-1α, на модели гепатоцеллюлярной карциномы.

В ходе данного исследования было установлено, что наиболее эффективное подавление роста опухолевых узлов происходило в группе 3, у животных с редукцией кровотока и применением доксорубина, среднее значение объемов опухолевых узлов составило $395,33 \pm 95,70 \text{ мм}^3$ ($p < 0,05$), что было в 2,1 раза меньше среднего значения объемов контрольной группы, равного $830,56 \pm 144,86 \text{ мм}^3$. В группе 2, у животных с редукцией кровотока и

применением комбинации доксорубина и бортезомиба, среднее значение объемов опухолевых узлов составило $761,48 \pm 117,95 \text{ мм}^3$, что статистически не отличалось от объемов опухолевых узлов контрольной группы 1 (рисунок).

Согласно данным литературы применение комбинации бортезомиба и доксорубина позволяет надеяться на достижение выраженного противоопухолевого эффекта: в эксперименте на клеточных линиях был продемонстрирован синергическое действие этих препаратов в каждой протестированной последовательности [10]. Было также показано, что бортезомиб обеспечивает возобновление чувствительности к доксорубину в клеточных линиях, которые ранее выработали устойчивость к его цитотоксическим эффектам [10].

Несмотря на тот факт, что имеются данные, свидетельствующие об аддитивной активности бортезомиба по отношению к другим химиопрепаратам, в нашем исследовании мы не наблюда-

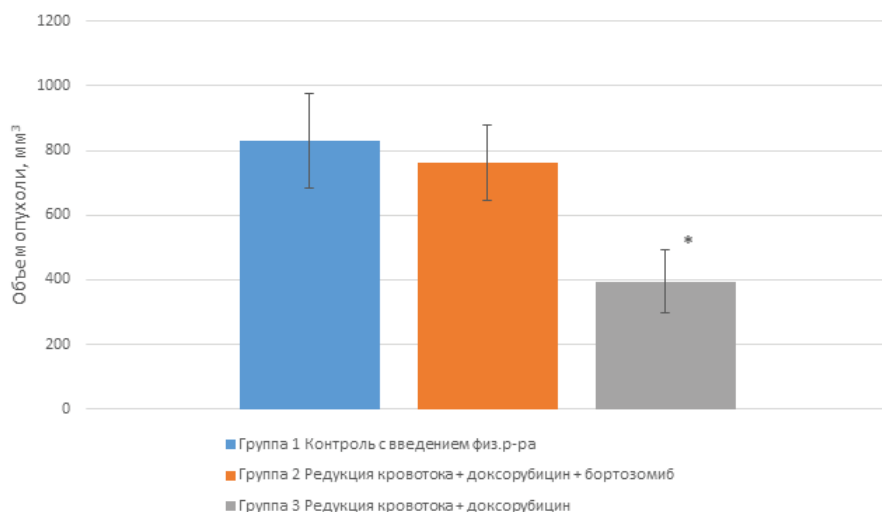
Дизайн исследования

Номер группы	Количество животных (мыши nude), пол	Имплантация клеток/фрагмента гцк	Манипуляция	Терапия	Способ введения, дозировки и сроки введения препарата
1 (контроль)	5 ♀	Имплантация фрагмента	Без воздействия	Физиологический раствор	Внутрибрюшинно, 200 мкл, 3 раза в неделю
2	5 ♀	Имплантация фрагмента	Редукция кровотока	БТЗ + доксорубин	Внутрибрюшинно, 5 мг/кг + 5 мг/кг, 3 раза в неделю
3	5 ♀	Имплантация фрагмента	Редукция кровотока	Доксорубин	Внутрибрюшинно 5 мг/кг, 3 раза в неделю

Редукцию кровотока печени путем окклюзии портальной триады выполняли при помощи отработанной методики для создания гипоксического воздействия [1]. Редукцию кровотока печени у лабораторных мышей в данном исследовании выполняли для имитации биологических эффектов процедуры трансартериальной эмболизации, выполняемой в отношении больных с ГЦК.

Полученные данные анализировали при помощи пакета программ STATISTICA 10.0. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего, сравнение выполняли с использованием критерия Стьюдента, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Эвтаназию выполняли на 21-е сут от начала введения исследуемых препаратов при помощи декапитации, после чего выполняли замеры выделенных опухолевых узлов.



Размеры опухолевых узлов на 21-е сут после начала введения препаратов

* Статистически значимые различия по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$)

ли улучшения противоопухолевой эффективности при применении комбинации бортезомиба с доксорубицином. Полученные нами результаты соответствуют данным Y. J. Lee с соавт. (2022), где было также продемонстрирована ограниченная эффективность комбинации бортезомиба с доксорубицином при лечении рака яичников, только у 2 из 23 пациентов наблюдался частичный ответ [9]. Далее NGS анализ образцов опухолей установил, что у двух ответивших на терапию пациентов были соматические мутации в генах *BRCA2*, *ATM* и *CDK12*, что, возможно, и было причиной чувствительности к данной терапии, однако авторы подчеркивают, что это объяснение является только гипотезой и необходимы дальнейшие исследования для изучения прогностических биомаркеров терапевтического ответа на терапию комбинацией бортезомиба с доксорубицином.

Также Ciombor K.K. et al. в своем эксперименте применяли данную комбинацию при ГЦК, где также была продемонстрирована ограниченная эффективность этого подхода, что, вероятно, связано с небольшим размером выборки [5]. Авторы также предлагают оценивать уровни цитокинов и хемокинов (IL-6, IL-8, MGSA/Gro- α , MIP-1 α , VEGF и т.д.) в качестве биомаркеров терапевтического ответа на комбинацию бортезомиба с доксорубицином и указывают на необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение. Полученные нами результаты показали, что редукция кро-

вотока сосудов печени в сочетании с доксорубицином оказывает значительное ингибирующее действие на рост внутрипеченочных опухолевых узлов, в то время как добавление бортезомиба к этой схеме не приводит к торможению роста опухоли. Тем не менее наши результаты дают стимул к более подробному изучению механизмов противоопухолевого ответа или причин его отсутствия, а также альтернативных кандидатов для терапии ГЦК.

Литература

1. Влияние гипоксии на пролиферативную активность клеток ортотопического ксенографта гепатоцеллюлярной карциномы печени в эксперименте / Т.М. Кечерюкова [и др.] // Южно-российский онкологический журнал. 2024. Vol. 5, №. 2. P. 35-42.
2. Influence of hypoxia on the proliferative activity of cells of orthotopic xenografts of hepatocellular carcinoma of liver in experiment / T.M. Kecheryukova [et al.] // South Russian Cancer Journal. 2024. Vol. 5, No. 2. P. 35-42.
3. Метахронный первично-множественный рак головки поджелудочной железы и печени: случай развития гепатоцеллюлярной карциномы 10 лет спустя после панкреатодуоденальной резекции / О.И. Кит [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. №. 11 (195). С. 79-83.
4. Metachronous primary multiple cancer of the head of the pancreas and liver: a case of development of hepatocellular carcinoma 10 years later after pancreatoduodenal resection / Kit O. I. et al. // Experimental and clinical gastroenterology. 2021. No. 11 (195). P. 79-83.
5. Моделирование гипоксии печени в эксперименте in vivo / А.С. Гончарова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2023. № 2.
6. Simulation of liver hypoxia in an experiment in vivo / A. S. Goncharov [et al.] // Yakut medical journal. 2023. No. 2.
7. Baiz D. et al. Bortezomib arrests the proliferation of hepatocellular carcinoma cells HepG2

and JHH6 by differentially affecting E2F1, p21 and p27 levels // Biochimie. 2009. Vol. 91. No. 3. P. 373-382.

5. Ciombor K. K. et al. Phase II trial of bortezomib plus doxorubicin in hepatocellular carcinoma (E6202): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // Investigational new drugs. 2014. T. 32. P. 1017-1027.

6. Deng F. et al. Development and validation of a prognostic classifier based on HIF-1 signaling for hepatocellular carcinoma // Aging (Albany NY). 2020. Vol. 12. No. 4. P. 3431.

7. Farshbaf M. et al. Enhanced BBB and BBB penetration and improved anti-glioma behavior of Bortezomib through dual-targeting nanostructured lipid carriers // Journal of Controlled Release. 2022. Vol. 345. P. 371-384.

8. Farshbaf M. et al. Enhanced BBB and BBB penetration and improved anti-glioma behavior of Bortezomib through dual-targeting nanostructured lipid carriers // Journal of Controlled Release. 2022. Vol. 345. P. 371-384.

9. Lee Y. J. et al. A phase II trial to evaluate the efficacy of Bortezomib and liposomal doxorubicin in patients with BRCA Wild-type platinum-resistant recurrent ovarian cancer (KGOG 3044/EBLIN) // in vivo. 2022. Vol. 36. No. 4. P. 1949-1958.

10. Mitsiades N. et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2003. Vol. 101. No. 6. P. 2377-2380.

11. Petrillo M. et al. Hypoxia and tumor angiogenesis in the era of hepatocellular carcinoma transarterial loco-regional treatments // Future oncology. 2018. Vol. 14. No. 28. P. 2957-2967.

12. Sidali S. et al. New concepts in the treatment of hepatocellular carcinoma // United European gastroenterology journal. 2022. Vol. 10. No. 7. P. 765-774.

13. Sun X. et al. Visualizing the antivascular effect of bortezomib on the hypoxic tumor microenvironment // Oncotarget. 2015. Vol. 6. No. 33. P. 34732.

14. Wong C. C. L., Kai A. K. L., Ng I. O. L. The impact of hypoxia in hepatocellular carcinoma metastasis // Frontiers of medicine. 2014. Vol. 8. P. 33-41.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

А.Н. Ноговицына, С.С. Находкин, С.С. Кузьмина,
С.А. Федорова

ПОИСК СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЧЕРТЫ ТЕМПЕРАМЕНТА У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ ЯКУТСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.10

УДК 612.821+159.9:612.018

Впервые проведена оценка влияния средовых факторов (место рождения - город/село, сезон рождения, порядок рождения, количество детей в семье, зависимость от курения, уровень перенесенных стрессовых ситуаций) на черты темперамента у молодых людей якутской национальности. Установлено, что особенностью исследованной выборки является высокий уровень нейротизма: у мужчин - 46%, у женщин - 72%. При анализе ассоциаций черт темперамента с различными средовыми факторами обнаружено, что показатели нейротизма у молодых людей коррелируют с числом перенесенных в раннем возрасте травматических событий. Кроме фактора перенесенного стресса, на черты темперамента, возможно, оказывает влияние сезон рождения: у женщин, родившихся весной и летом, наблюдаются в среднем более высокие показатели экстраверсии, а у тех, кто родился осенью и зимой - повышенные показатели нейротизма.

Ключевые слова: черты темперамента, нейротизм, экстраверсия/интроверсия, стрессовые ситуации, якуты (саха)

For the first time, study of the influence of environmental factors (place of birth - city/village, season of birth, birth order, number of children in the family, smoking addiction, level of stressful situations experienced) on temperament traits in Yakuts was carried out. It was found that the peculiarity of the studied sample is a high level of neuroticism: in men - 46%, in women - 72%. When analyzing the associations of temperament traits with various environmental factors, it was found that neuroticism rates in young people correlate with the number of traumatic events experienced in their childhood. In addition to the stress factor, temperament traits may be influenced by the season of birth: in women born in the spring and summer, on average, higher rates of extraversion are observed, and those born in autumn and winter have increased rates of neuroticism.

Keywords: temperament traits, neuroticism, extraversion/introversion, stressful situations, Yakuts (Sakha)

Введение. В соответствии с современными представлениями, темперамент представляет собой врожденную склонность человека испытывать определённый набор эмоций, а также характерный уровень их интенсивности и реактивности в ответ на различные стимулы внешней среды [46]. Темперамент соотносят с двумя показателями черт личности, по опроснику Г. Айзенка, - экстраверсией и нейротизмом [44]. Экстраверсия характеризуется готовностью взаимодействовать с окружающей средой с энергией, жизнерадостностью, общительностью и уверенностью, тогда как интроверсия относится к тенденции быть более сдержанным и уединенным [16]. Нейротизм определяется как тенденция испытывать частые и сильные негативные эмоциональные реакции, включая тревогу, страх, раздражительность, гнев, печаль и т.п. [16]. Эта преувеличенная эмоциональность часто сопровождается убеждением, что мир является угрожающим местом и что

человек не способен справиться с негативными событиями или контролировать их. Высокий уровень нейротизма рассматривается как фактор риска развития тревожных расстройств и депрессии [20, 24, 46]. В одном из проспективных исследований было показано, что молодые люди с более высокими показателями негативной эмоциональности и высокой реакции на стресс на самом деле регистрировали более негативные жизненные события с течением времени [20].

Исторически экстраверсия/интроверсия и нейротизм рассматривались как устойчивые, генетически обусловленные черты. Идея о том, что дети рождаются с определённым темпераментом, проявляющимся с самого раннего возраста в привычных моделях поведения и эмоциональной реактивности, возникла еще в древности [46]. Считается, что темперамент в среднем умеренно стабилен на протяжении всей жизни человека и определяется генетически, однако можно предположить, что в раннем возрасте на его формирование в какой-то степени могут влиять факторы окружающей среды. В частности, в некоторых работах были показаны различия в типах темперамента в зависимости от места рождения. Несколько эмпирических исследований подчеркивают повышенную уязвимость людей из сель-

ской местности [18, 43, 47], тогда как другие пришли к противоположному выводу - есть свидетельства того, что взрослые люди в городской среде более невротичны и подвергаются более высокому риску развития психических расстройств, из которых наиболее распространённой является депрессия [17, 21, 45].

Помимо места рождения, в качестве возможного фактора, влияющего на черты личности, рассматривался также сезон рождения [15, 26, 40]. Хотя этот фактор включает в себя множество переменных окружающей среды, большое количество ассоциативных исследований указывают на возможные связи между сезоном рождения, чертами личности и заболеваемостью различными неврологическими и психическими расстройствами, включая шизофрению, биполярное расстройство [13, 31] и склонность к суициду [37, 41].

К средовым факторам, которые потенциально могут влиять на формирование личностных черт, относят порядок рождения и количество детей в семье. Во многих исследованиях установлено существование различий в чертах личности у единственного ребенка и детей, имеющих братьев и сестер [30, 34]. Предполагается, что в семьях, имеющих несколько детей, появление второго ребенка являет-

Северо-Восточный федеральн. ун-т им. М.К. Аммосова: **НОГОВИЦЫНА Алиса Николаевна** – магистрант, viineyd@gmail.com, **НАХОДКИН Сергей Сергеевич** – н.с., **КУЗЬМИНА Саргылана Семеновна** – доцент, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с.; с.н.с. ЯНЦ КМП, sardaanafeodorova@mail.ru.

ся событием, которое может вызвать психологический стресс у первенца, но эта точка зрения остается спорной [49]. Рождение второго ребенка может создать проблемы для очень маленьких первенцев, но оно также может способствовать их быстрому развитию и росту [38, 49].

Есть также достаточно много исследований, указывающих на связь между статусом курения и чертами личности [2, 29, 32, 36]. Установлено, что показатели экстраверсии и нейротизма выше у курильщиков, однако учитывая, что большая часть этих данных получена в результате наблюдательных исследований, трудно установить, являются ли эти связи причинно-следственными.

Наконец, одним из факторов, потенциально влияющих на уровень нейротизма, может быть перенесенный стресс. Исследования распространенности травматических событий, проведенные на объединенной выборке из 68 894 взрослых из 24 стран, показали, что 70% людей пережили одно или несколько травматических событий в своей жизни, а 4% населения страдают посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) [48]. Распространенность ПТСР в течение жизни варьирует от 0,3% в Китае до 6,1% в Новой Зеландии [23].

Таким образом, литературные данные указывают на возможные связи между чертами темперамента и отдельными социо-демографическими факторами, но результаты этих исследований достаточно противоречивы и проведены, главным образом, в европейских популяциях. **Целью** нашего исследования был поиск средовых факторов, влияющих на показатели экстраверсии/ интроверсии и нейротизма у молодых людей якутской национальности.

Материалы и методы исследования. Для определения черт личности было проведено тестирование 328 молодых людей, студентов и работников СВФУ им. М.К. Аммосова и Арктического государственного агротехнологического университета (АГАТУ) возрастом от 18 до 29 лет. Использовалась русскоязычная версия личностного опросника Г. Айзенка (Eysenck Personality Inventory - EPI). EPI содержит 57 вопросов, из которых 24 нацелены на выявление экстраверсии/интроверсии, другие 24 – на оценку эмоциональной стабильности/нестабильности или нейротизма, остальные 9 составляют контрольную группу вопросов для оценки искренности испытуемого и до-

стоверности результатов. У 34 мужчин из 121 опрошенного и 57 женщин из 207 были выявлены повышенные показатели неискренности в ответах (>4). В выборку были включены только те респонденты, чьи результаты показали искренность при выполнении теста: 87 мужчин и 150 женщин. Распределение по институтам СВФУ: МИ – 159, ИЕН – 30, ИФКиС – 29; из АГАТУ – 19 чел. Средний возраст мужчин в исследованной выборке – $20,3 \pm 2,7$ года, женщин – $20,2 \pm 2,7$ года. Данные анкетирования включали место рождения (город/село), сезон рождения, порядок рождения и количество детей в семье, наличие зависимости от курения и уровень стрессовых ситуаций в жизни, т.е. факторы, предположительно влияющие на показатели экстраверсии/ интроверсии и нейротизма.

Для оценки уровня стрессовых ситуаций использовалась "Оценочная шкала стрессовых событий" [22], адаптированная на русский язык А.А. Шутценбергер [11], включающая 16 потенциально травмирующих событий: смерть одного из родителей, развод родителей, употребление психоактивных веществ близким окружением, несчастные случаи, попытки суицида, низкий уровень дохода семьи, плохие условия проживания, катастрофы, сексуальное или физическое насилие, серьезные проблемы со здоровьем или иные воздействия, связанные с влиянием на нервную систему. При сборе данных учитывались потенциально травмирующие события, пережитые до 16 лет.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA («StatSoft, Inc.», США, 2014) версия 12.0. Рассчитанные параметры представлены в формате: $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка. Для проверки нормальности распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова. В независимых выборках с нормальным распределением объемом более 50 чел. достоверность различий средних значений оценивали с помощью t -критерия Стьюдента. При непараметрическом распределении и сравнении небольших выборок менее 50 чел. использовали U -критерий Манна-Уитни-Уилкоксона, а также критерий Вальда-Вольфовица. При сравнении нескольких групп применяли критерий Краскела-Уоллиса для малых выборок ($n < 50$) и дисперсионный анализ ANOVA для выборок объемом > 50 . Анализ взаимосвязей между нейротизмом и количеством стрессовых событий был

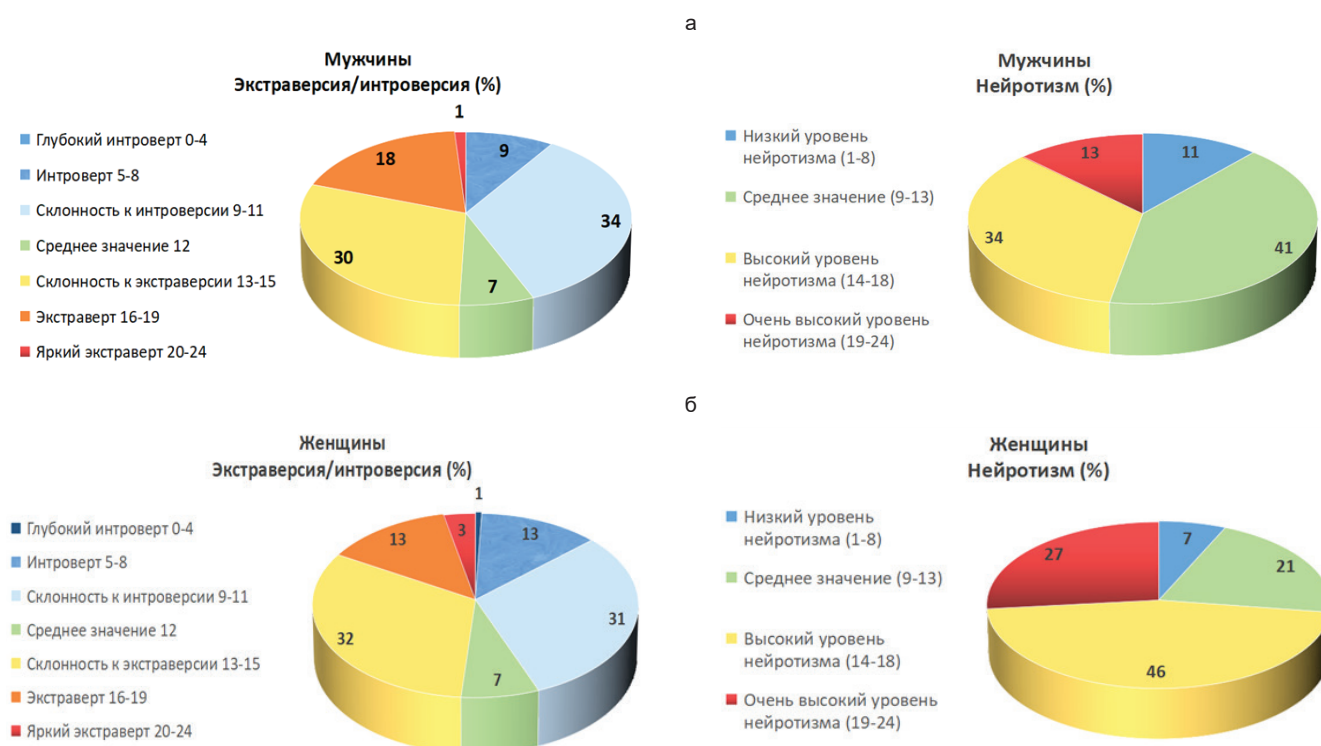
проведен с использованием алгоритмов линейной корреляции по Спирмену. Статистически значимыми считались значения $p \leq 0,05$.

Все обследования проводились с соблюдением принципа информированного согласия. В рамках исследования каждый участник был осведомлен о целях исследования и дал письменное соглашение на использование личной информации, полученной из результатов психологического тестирования и анкетирования. Перед началом исследования было получено одобрение локальным комитетом по биомедицинской этике ЯНЦ КМП (протокол №41 от 12 ноября 2015 г.).

Результаты и обсуждение. На рисунке показано распределение показателей экстраверсии/интроверсии и нейротизма в исследованных группах мужчин ($n=87$) и женщин ($n=150$). Среди мужчин наибольшая доля приходится на лиц со «склонностью к интроверсии» (34%) и «склонностью к экстраверсии» (30), выраженные «экстраверты» составляют 18%, «интроверты» – 9, наименьшая доля приходится на «ярких экстравертов» – 1, «глубоких интровертов» не обнаружено – 0% (рисунок, а). По уровню нейротизма большая часть мужчин в исследованной выборке имеет средние показатели (41%), индивиды с «высоким» и «очень высоким» уровнем нейротизма составляют 46, с «низким» уровнем – всего 11%. Среди женщин также преобладают лица со «склонностью к интроверсии» (31%) и «склонностью к экстраверсии» (32), выраженные «экстраверты» и «интроверты» составляют по 13%, «яркие экстраверты» – 3, «глубокие интроверты» – 1% (рисунок, б). В отличие от мужчин, у большинства женщин обнаружен «высокий» и «очень высокий» уровень нейротизма (72%), только 7 и 21% из 150 участниц обладают, соответственно, «низким» и «средним» уровнем нейротизма.

Гендерные различия в уровне нейротизма были установлены еще в ранних исследованиях: женщины, как правило, набирают более высокие баллы, чем мужчины [27, 28]. Эти различия проявляются независимо от расовой и этнической принадлежности и имеют общечеловеческий характер [50]. Достоверно более высокие значения по шкале нейротизма у женщин в сравнении с мужчинами были отмечены также в работах, проведенных российскими исследователями на студентах вузов Башкортостана, Удмуртии [5, 7], Кемеровского ГУ [6].

В целом соотношение частоты в



Показатели экстраверсии/интроверсии и нейротизма, %: а - у мужчин (n=87), б - у женщин (n=150)

исследованной нами общей выборке студентов различных профилей обучения (МИ - 67%, ИЕН - 13, ИФКиС - 12, АГАТУ - 8%) сдвинуто в сторону эмоционально тревожных психотипов. Высокие показатели нейротизма наблюдались во всех изученных нами группах молодых людей из разных институтов, соответственно, они не могут объясняться особенностями выбора профиля обучения и, очевидно, определяются другими факторами. В табл. 1 показан уровень нейротизма в общей выборке в сравнении с данными других авторов, опубликованными с 2008 по 2021 г. Высокий уровень нейротизма был обнаружен только в опубликованной в 2021 г. работе у студентов ПИ СВФУ (62,5%), в более ранних публикациях показатели нейротизма колеблются от 24 до 35% у мужчин, от 36 до 39% у женщин. Таким образом, можно предположить, что высокие значения уровня нейротизма у молодого поколения саха определяются главным образом влиянием средовых факторов.

С целью определения причин, лежащих в основе выявленных различий, был проведен поиск ассоциаций показателей темперамента с различными факторами среды. В табл. 2 представлены средние значения нейротизма в общей выборке, не разделенной по полу, а также в группах мужчин и жен-

щин в зависимости от места рождения (город/село), сезона рождения (зима, весна, лето, осень), порядка рождения, количества детей в семье, наличия зависимости от курения и уровня стрессовых ситуаций в жизни. Обнаружено, что из вышеперечисленных факторов на показатели нейротизма молодых людей в наибольшей степени влияет уровень перенесенного стресса (табл. 2). Женщины с высоким уровнем стрессовых ситуаций в жизни (≥ 3) имеют более высокий уровень нейротизма, в отличие от тех, кто испытал ранее меньшее количество стрессовых ситуаций (0-2) ($p=0,006$). В группе мужчин влияние стресса отмечается на уровне тенденции ($p=0,06$). В общей группе эта связь становится еще более значимой ($p=0,00008$). Любопытно отметить, что при делении общей выборки на 3 группы по числу стрессовых событий, уровень нейротизма в группе с малым числом стрессовых ситуаций (1-2) снижен по сравнению с группами без стресса (0) и с высоким уровнем пережитого стресса (3-12) ($p=0,0002$) (табл. 2). Эта тенденция прослеживается как у женщин ($p=0,05$), так и мужчин ($p=0,09$).

Влияние стресса на некоторые черты личности также было отмечено нами ранее при использовании опросника Р. Клонинджера ТCI [1]. Корреляционный анализ подтвердил, что по-

казатели нейротизма имеют слабую связь с уровнем перенесенного стресса, как у мужчин ($r=0,27$, $p<0,05$), так и у женщин ($r=0,22$, $p<0,05$). В общей группе эта корреляционная связь становится более тесной ($r=0,32$, $p<0,05$). В целом полученные нами результаты указывают на то, что перенесенные в детском возрасте травмирующие события (числом ≥ 3) значительно повышают уровень нейротизма молодых людей, причем в большей степени у женщин, чем у мужчин. Обращает на себя внимание тот факт, что почти половина молодых людей в исследованной выборке (46%) перенесли достаточно высокий уровень стресса (от 3 до 12 травмирующих событий). У 7 из 150 женщин (4,7%) и 2 из 87 мужчин (2,3%) в анкетных данных была отмечена попытка суицида. Связи между стрессовыми событиями, уровнем нейротизма и симптомами депрессии были отмечены ранее в исследованиях подростков и студентов [19, 20, 24]. При этом большинство исследований обнаружили более высокие показатели депрессии среди женщин-участниц по сравнению с мужчинами [12, 25, 35].

При исследовании возможного влияния других факторов на уровень нейротизма была обнаружена слабая ассоциация с сезоном рождения: в группе женщин, родившихся осенью и зимой, средние показатели нейро-

Таблица 1

Уровень нейротизма у молодых людей саха по опубликованным данным

Возраст	ВУЗ (институты)	n	Уровень нейротизма %			Ссылка	Год публика- ции
			низкий	средний	высокий		
Мужчины							
20.3±2.7	СВФУ (МИ, ИЕН, ИФКиС), АГАТУ	87	11	41	47	Настоящее исследование	2024
-	СВФУ (МИ)	51	32	33	35	[10]	2019
18-21	СВФУ	50	50	26	24	[9]	2012
19.08±0.2	СВФУ (МИ)	-	38	27	35	[3, 4]	2008,2011
Женщины							
20,2±2.7	СВФУ (МИ, ИЕН, ИФКиС) АГАТУ	150	7	21	72	Настоящее исследование	2024
-	СВФУ (МИ)	98	21	43	36	[10]	2019
-	СВФУ	-	28	33	39	[4]	2011
Общая выборка							
19,56±0.2	СВФУ (ИП)	51	25	12,5	62,5	[8]	2021

Таблица 2

Уровень нейротизма в зависимости от различных факторов среды

Фактор		Общая выборка			Женщины			Мужчины		
		n	M±m	p	n	M±m	p	n	M±m	p
Место рождения	город	83	14.52±0.49	0.98	52	15.52±0.58	0.67	31	12.84±0.81	0.69
	село	153	14.54±0.33		97	15.22±0.41		56	13.36±0.55	
Сезон рождения	¹ зима	127	14.91±0.38	¹⁻² 0.03	82	15.77±0.46	¹⁻² 0.04	45	13.36±0.63	¹⁻² 0.55
	² весна	23	12.83±0.88	¹⁻³ 0.40 ¹⁻⁴ 0.94	14	13.29±1.18	¹⁻³ 0.28 ¹⁻⁴ 0.68	9	12.11±1.33	¹⁻³ 0.49 ¹⁻⁴ 0.87
	³ лето	61	14.36±0.49	²⁻³ 0.17	42	14.93±0.60	²⁻³ 0.22	19	13.11±0.81	²⁻³ 0.68
	⁴ осень	26	14.81±0.92	²⁻⁴ 0.09 ³⁻⁴ 0.55	12	16.50±0.92	²⁻⁴ 0.05 ³⁻⁴ 0.22	14	13.36±1.44	²⁻⁴ 0.47 ³⁻⁴ 0.96
Порядок рождения	¹ первые	114	14.35±0.43	¹⁻⁴ 0.52	76	15.36±0.47	¹⁻⁴ 0.52	38	12.32±0.77	¹⁻⁴ 0.45
	² единственные	28	14.57±0.89	¹⁻⁵ 0.70 ²⁻⁴ 0.77	20	15.20±1.04	¹⁻⁵ 0.51 ²⁻⁴ 0.58	8	12.88±1.61	¹⁻⁵ 0.13 ²⁻⁴ 0.89
	³ старшие	86	14.28±0.49	²⁻⁵ 0.98	56	15.41±0.52	²⁻⁵ 0.70	30	12.17±0.89	²⁻⁵ 0.48
	⁴ вторые	66	14.79±0.50	³⁻⁴ 0.47 ³⁻⁵ 0.64	39	15.87±0.65	³⁻⁴ 0.55 ³⁻⁵ 0.52	27	13.22±0.67	³⁻⁴ 0.39 ³⁻⁵ 0.12
	⁵ третьи и далее	56	14.63±0.52	⁴⁻⁵ 0.82	35	14.80±0.69	⁴⁻⁵ 0.26	21	14.38±0.82	⁴⁻⁵ 0.39
Количество детей в семье	1	31	13.65±0.87	¹⁻² 0.46	21	14.38±1.03	¹⁻² 0.48	10	12.10±1.56	¹⁻² 0.93
	2	75	14.27±0.48	¹⁻³ 0.12 ¹⁻⁴ 0.34	49	15.10±0.59	¹⁻³ 0.12 ¹⁻⁴ 0.56	26	12.69±0.73	¹⁻³ 0.47 ¹⁻⁴ 0.51
	3	72	15.14±0.49	²⁻³ 0.20	42	16.33±0.52	²⁻³ 0.13	30	13.47±0.84	²⁻³ 0.47
	≥4	58	14.62±0.55	²⁻⁴ 0.63 ³⁻⁴ 0.48	38	15.16±0.70	²⁻⁴ 0.86 ³⁻⁴ 0.31	20	13.60±0.88	²⁻⁴ 0.46 ³⁻⁴ 0.96
Курение	курящие	41	14.54±0.59	0.97	20	15.40±0.77	0.82	21	13.71±0.86	0.50
	некурящие	196	14.56±0.31		130	15.35±0.37		66	13.00±0.53	
Уровень стрессовых ситуаций	0-2	127	13.56±0.39	0.00008	70	14.40±0.54	0.006	57	12.53±0.54	0.06
	3-12	109	15.72±0.36		79	16.23±0.39		30	14.40±0.78	
	0	47	14.09±0.62	0.0002	24	14.92±0.91	0.05	23	13.22±0.81	0.09
	1-2	80	13.25±0.50		46	14.13±0.67		34	12.06±0.72	
	3-12	109	15.72±0.36		79	16.23±0.39		30	14.40±0.78	
Всего		237	14.56		149	15.36		87	13.17	

Примечание. В табл.2-3 жирным шрифтом отмечены значения $p < 0,05$.

тизма выше, чем у тех, кто родился в весенний период ($p=0,05$ и $p=0,04$), у мужчин эти различия не достигают уровня достоверности (табл. 2). Сезон рождения также ассоциирован с уров-

нем экстраверсии/интроверсии: у женщин, родившихся весной и летом, наблюдаются достоверно более высокие значения экстраверсии по сравнению с теми, кто родился осенью ($p=0,03$ и

$p=0,02$ соответственно), в группе мужчин этой связи не выявлено (табл. 3). Подобные ассоциации черт личности с сезоном рождения были выявлены ранее при использовании опросника

Таблица 3

Уровень экстраверсии/интроверсии в зависимости от различных факторов среды

Фактор		Общая выборка			Женщины			Мужчины		
		n	M±m	p	n	M±m	p	n	M±m	p
Место рождения	город	83	12.93±0.40	0.84	52	12.89±0.51	0.96	31	13.00±0.66	0.33
	село	153	12.07±0.27		97	11.99±0.36		56	12.20±0.42	
Сезон рождения	¹ зима	127	12.29±0.31	¹⁻² 0.20	82	12.02±0.39	¹⁻² 0.17	45	12.78±0.52	¹⁻² 0.71
	² весна	23	13.30±0.74	¹⁻³ 0.38	14	13.50±0.94	¹⁻³ 0.08	9	13.00±1.25	¹⁻³ 0.31
	³ лето	61	12.78±0.45	¹⁻⁴ 0.15	42	13.21±0.57	¹⁻⁴ 0.10	19	11.79±0.70	¹⁻⁴ 0.62
	⁴ осень	26	11.23±0.65	²⁻³ 0.35 ²⁻⁴ 0.04 ³⁻⁴ 0.08	12	10.17±0.97	²⁻³ 0.76 ²⁻⁴ 0.03 ³⁻⁴ 0.02	14	12.14±0.84	²⁻³ 0.31 ²⁻⁴ 0.38 ³⁻⁴ 0.77
Порядок рождения	¹ первые	114	12.77±0.35	¹⁻⁴ 0.20	76	12.63±0.45	¹⁻⁴ 0.74	38	13.08±0.57	¹⁻⁴ 0.07
	² единственные	28	13.25±0.82	¹⁻⁵ 0.17	20	13.25±1.08	¹⁻⁵ 0.16	8	13.38±1.16	¹⁻⁵ 0.47
	³ старшие	86	12.62±0.38	²⁻⁴ 0.18	56	12.41±0.47	²⁻⁴ 0.57	30	13.00±0.66	²⁻⁴ 0.16
	⁴ вторые	66	12.06±0.40	²⁻⁵ 0.21	39	12.38±0.58	²⁻⁵ 0.26	27	11.59±0.50	²⁻⁵ 0.51
	⁵ третьи и далее	56	11.96±0.43	³⁻⁴ 0.32 ³⁻⁵ 0.27 ⁴⁻⁵ 0.87	35	11.57±0.49	³⁻⁴ 0.86 ³⁻⁵ 0.34 ⁴⁻⁵ 0.34	21	12.38±0.80	³⁻⁴ 0.11 ³⁻⁵ 0.53 ⁴⁻⁵ 0.53
Количество детей в семье	1	31	13.19±0.74	¹⁻² 0.33	21	12.81±0.97	¹⁻² 0.64	10	14.00±1.07	¹⁻² 0.36
	2	75	12.44±0.41	¹⁻³ 0.33	49	12.27±0.52	¹⁻³ 0.79	26	12.77±0.67	¹⁻³ 0.06
	3	72	12.22±0.40	¹⁻⁴ 0.19	42	12.64±0.54	¹⁻⁴ 0.46	30	11.63±0.57	¹⁻⁴ 0.24
	≥4	58	12.07±0.43	²⁻³ 0.70 ²⁻⁴ 0.54 ³⁻⁴ 0.79	38	11.87±0.52	²⁻³ 0.46 ²⁻⁴ 0.65 ³⁻⁴ 0.28	20	12.45±0.75	²⁻³ 0.28 ²⁻⁴ 0.77 ³⁻⁴ 0.51
Курение	курящие	41	12.90±0.48	0.34	20	12.85±0.70	0.53	21	12.95±0.68	0.46
	некурящие	196	12.29±0.26		130	12.27±0.32		66	12.33±0.42	
Уровень стрессовых ситуаций	0-2	127	12.11±0.29	0.63	70	12.01±0.40	0.31	57	12.23±0.41	0.35
	3-12	109	12.72±0.36		79	12.62±0.43		30	12.97±0.68	
	0	47	11.91±0.47	0.37	24	11.79±0.68	0.51	23	12.04±0.68	0.55
	1-2	80	12.25±0.36		46	12.13±0.51		34	12.35±0.52	
	3-12	109	12.72±0.36		79	12.62±0.43		30	12.97±0.68	
Всего		237	12.40		150			87		

ТС1 в шведской популяции [42]. Хотя мы не можем сделать окончательные выводы относительно стабильности обнаруженных ассоциаций из-за малочисленности сравниваемых групп, полученные нами результаты в некоторой степени согласуются с большими когортными исследованиями взрослых (n=2130) в Швеции [42]. Исходя из полученных нами данных можно предположить, что девочки саха, родившиеся осенью и зимой, в большей степени подвержены риску развития эмоциональной неустойчивости при переживании в детстве травматических событий.

Влияние сезона рождения на психологические особенности человека может быть обусловлено сложными и пока относительно неизвестными механизмами. Согласно одной из гипотез, сезон рождения может оказывать влияние на личностные черты через биохимические механизмы, связанные с дофамином и его производными [39]. Установлено, что продолжительность светового дня оказывает влияние не только на выработку мелатонина, но и на уровень дофамина и его метабо-

литов, которые, в свою очередь, могут влиять на некоторые личностные черты [42]. Известно, что дофамин и мелатонин находятся в балансе и взаимно подавляют свою активность: ночью, когда уровень мелатонина увеличивается, уровень дофамина снижается, тогда как в течение дня наблюдается обратная динамика. Ритм мелатонина у матери в период беременности варьирует в зависимости от сезона и оказывает влияние на ритм мелатонина у ребенка [14], соответственно, продолжительность светового дня во время неонатального периода влияет и на уровень метаболитов дофамина путем воздействия на моноаминергическую систему мозга новорожденного. В частности, V. Натале и др. обнаружили, что те, кто родился зимой, с большей вероятностью будут жаворонками, чем те, кто родился летом/весной, и предположили, что уровень дофамина у тех, кто родился зимой, выше, чем у тех, кто родился летом (общая численность выборки - 3709 студентов из Швеции и Италии) [33]. Влияние сезона рождения на личностные характеристики было также обнаружено

в ходе исследования, проведенного в США: мужчины, родившиеся зимой, демонстрировали более высокие показатели по шкале поиска ощущений, чем мужчины, родившиеся в другие сезоны года (n=195) [39].

Заключение. Настоящее исследование представляет собой первую оценку влияния средовых факторов на черты темперамента у молодых людей якутской национальности. Полученные нами результаты позволяют утверждать, что из проанализированных средовых факторов, которые могут влиять на уровень нейротизма, значимым является уровень перенесенного в раннем возрасте (до 16 лет) стресса. Помимо травматических событий на черты темперамента, возможно, оказывает влияние сезон рождения.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2023-0003) «Генетические особенности населения Северо-Востока России: реконструкция генетической истории, механизмы адаптации и старения, возраст-зависимые и наследственные заболевания».

Литература

1. Анализ ассоциаций черт темперамента и характера личности с уровнем кортизола в сыворотке крови мужчин саха (якутов) с учетом перенесенного в детстве стресса / Находкин С.С., Барашков Н.А., Казанцева В.Г., Пшенникова В.Г. [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2024. №4. С. 426-436.
2. Analysis of the association between temperament and personality traits with blood serum cortisol levels in Sakha (Yakut) men, considering childhood stress exposure / Nakhodkin S.S., Barashkov N.A., Kazantseva V.G., Pshennikova V.G. [et al.] // I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity. 2024. No.4. P. 426-436.
3. Анализ уровня кортизола и дегидроэпиандростерона у мужчин-якутов: влияние статуса курения и базальных черт личности / Находкин С.С., Барашков Н.А., Казанцева А.В., Пшенникова В.Г. [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального ун-та им. М.К. Аммосова. 2018. № 5(67). С. 33-43.
4. Analysis of cortisol and dehydroepiandrosterone levels in Yakut men: influence of smoking status and basal personality traits / Nakhodkin S.S., Barashkov N.A., Kazantseva A.V., Pshennikova V.G. [et al.] // Vestnik of M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. 2018. No. 5(67). P. 33-43.
5. Борисова Н.В., Петрова П.Г. Эколого-физиологические обоснование формирования функциональных резервов у коренных жителей Республики Саха (Якутия) // Наука и образование. 2008. №2. С. 55-60.
6. Borisova N.V., Petrova P.G. Ecological and physiological rationale for the development of functional reserves among the indigenous population of the Republic of Sakha (Yakutia) // Science and Education. 2008. No. 2. P. 55-60.
7. Борисова Н.В. Медико-физиологическое обоснование адаптивных реакций организма студентов в экстремальных условиях Якутии : специальность 14.03.03 «Патологическая физиология», 03.03.01 «Физиология» : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Борисова Наталья Владимировна ; Якутск, 2011. 41 с.
8. Borisova N.V. Medical and physiological rationale for adaptive responses of students' bodies under extreme conditions in Yakutia: specialty 14.03.03 «Pathological Physiology», 03.03.01 «Physiology»: abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences / Borisova Natalya Vladimirovna; Yakutsk, 2011. 41 p.
9. Казанцева А.В. Молекулярно-генетические основы черт темперамента и личности: специальность 00.03.15 «Генетика» : дис.... канд. биол. наук / Казанцева Анастасия Валерьевна. Уфа, 2008. 263 с.
10. Kazantseva A.V. Molecular-genetic foundations of temperament and personality traits: specialty 00.03.15 «Genetics»: dissertation for the degree of Candidate of Biological Sciences / Kazantseva Anastasia Valeryevna; Ufa, 2008. 263 p.
11. Климов В.М., Айзман Н.И. Динамика психофизиологических и социально-психологических характеристик студентов вуза разных профилей обучения // Вестник КемГУ. 2018. №3. С. 93-101.
12. Klimov V.M., Aizman N.I. Dynamics of psycho-physiological and socio-psychological characteristics of university students from different fields of study // Vestnik of Kemerovo State University. 2018. No. 3. P. 93-101.
13. Кутлумбетова Ю.Ю. Изучение роли генов рецепторов нейропептидов, половых гормонов и семейства нейротрофинов в формировании свойств личности: специальность 03.02.07 «Генетика» : дис....канд. биол. наук / Кутлумбетова Юлия Юлаевна; Уфа, 2014. 206 с.
14. Kutlumbetova Yu.Yu. Study of the role of neuropeptide receptor genes, sex hormones, and neurotrophin family in the formation of personality traits: specialty 03.02.07 «Genetics»: dissertation for the degree of Candidate of Biological Sciences / Kutlumbetova Yulia Yulaevna; Ufa, 2014. 206 p.
15. Николаева Е.Н., Колосова О.Н. Оценка когнитивных функций и психоэмоционального состояния студентов в условиях севера // Вестник Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, серия «Медицинские науки». 2021. №4(25). С. 22-28.
16. Nikolaeva E.N., Kolosova O.N. Assessment of cognitive functions and psychoemotional state of students in northern conditions // Vestnik of M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, series «Medical Sciences». 2021. No. 4(25). P. 22-28.
17. Устинова М.В., Степанова Г.К. Особенности сердечного ритма у студентов с различными индивидуально-типологическими характеристиками // Экология и здоровье человека на Севере. 2012. №3. С. 59-64.
18. Ustinova M.V., Stepanova G.K. Features of heart rate variability in students with different individual typological characteristics // Ecology and Human Health in the North. 2012. No. 3. P. 59-64.
19. Характеристика особенностей личности студентов-медиков Республики Саха (Якутия) на этапе профессионального становления / Осинская А.А., Гурьева А.Б., Дегтярева Т.Г., Егорова Е.Е. // Современные наукоемкие технологии. 2019. № 9. С. 153-157.
20. Characteristics of personality traits in medical students from the Republic of Sakha (Yakutia) at the stage of professional development / Osinskaya A.A., Guryeva A.B., Degtyareva T.G., Egorova E.E. // Modern High Technologies. 2019. No. 9. P. 153-157.
21. Шутценбергер А.А. Тяжелобольной пациент // Вопросы психологии. 1990. №5. С. 94-105.
22. Schutzenberger A.A. The severely ill patient // Questions of Psychology. 1990. No. 5. P. 94-105.
23. Абрамсон Л.У., Хайде Дж.С., Салк Р.Х. Гендерные различия в депрессии в репрезентативных национальных выборках: Мета-анализы диагнозов и симптомов. Psychol. Bull. 2017; 143(8): 783-822. doi: 10.1037/bul0000102.
24. Davies, G., Chant, D., McGrath, J., Torrey, E.F., et al. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. Schizophr. Bull. 2003; 29(3): 587-593. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007030.
25. Davis F.C. Melatonin: role in development // Journal of biological rhythms. 1997; 12(6): 498-508. doi: 10.1177/074873049701200603.
26. Kamata M., Matsumoto Y., Otani K., Suzuki A., et al. Effect of month of birth on personality traits of healthy Japanese. Eur Psychiatry. 2009; 24(2): 86-90. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.10.006.
27. Eysenck H. J. The biological basis of personality. Springfield, IL: Thomas. 1967. P. 100-117.
28. Artiges E., Banaschewski T., Barker E.D., Barker G.J., et al. Global urbanicity is associated with brain and behaviour in young people / Nat Hum Behav. 2022; 6(2): 279-293. doi: 10.1038/s41562-021-01204-7.
29. Gregoire A. The mental health of farmers L.: Occup Med. 2002; 52(8): 471-476. doi: 10.1093/occmed/52.8.471.
30. Hankin B.L., Lakdawalla Z. Personality as a prospective vulnerability to dysphoric symptoms among college students: Proposed mechanisms. Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment. 2008; 30: 121-131.
31. Hankin B.L. Personality and depressive symptoms: Stress generation and cognitive vulnerability to depression in a prospective daily diary study. Journal of Social and Clinical Psychology. 2010; 29(4): 369-401. doi: 10.1521/jscp.2010.29.4.369.
32. Heinz A., Deserno L., Reininghaus U. Urbanicity, social adversity and psychosis. World Psychiatry. 2013; 12(3): 187-197. doi: 10.1002/wps.20056.
33. Holmes T.H., Rahe R.H. The Social Readjustment Rating Scale. J. Psychosom. Res. 1967; 11 (2): 213-218. doi: 10.1016/0022-3999(67)90010-4.
34. Javidi H., Yadollahie M. Post-traumatic Stress Disorder. Int J Occup Environ Med. 2012; 3(1): 2-9.
35. Kercher A.J., Schniering C.A., Rapee R.M. Neuroticism, life events, and negative thoughts in the development of depression in adolescent girls. Journal of Abnormal Child Psychology. 2009; 37(7): 903-915. doi: 10.1007/s10802-009-9325-1.
36. Klerman G.L., Weissman M.M. Sex differences and the epidemiology of depression. Arch. Gen. Psychiatry. 1977; 34 (1): 98-111. doi: 10.1001/archpsyc.1977.01770130100011.
37. Lee H., Lee H.K., Lee K. Is personality linked to season of birth? PLoS One. 2021; 25; 16(6):e0253815. doi: 10.1371/journal.pone.0253815.
38. Lippa R.A. Sex differences in personality traits and gender - related occupational preferences across 53 nations: Testing evolutionary and social-environmental theories. Arch. Sex. Behav. 2010; 39(3): 619-636. doi: 10.1007/s10508-008-9380-7.
39. Lynn R., Martin T. Gender differences in extraversion, neuroticism, and psychoticism in 37 nations // J. Soc. Psychol. 1997; 137(3): 369-373. doi: 10.1080/00224549709595447.
40. Malouff J.M., Schutte N.S., Thorsteinsson E.B. The five-factor model of personality and smoking: a meta-analysis. Journal of Drug Education. 2006; 36(1): 47-58. doi: 10.2190/9EP8-17P8-EKG7-66AD.
41. Michalski R. L., Shackelford T. K. An attempted replication of the relationships between birth order and personality. Journal of Research in Personality. 2002; 36(2): 182-188. doi: 10.1006/jrpe.2001.2350.
42. Mino, Y., Oshima, I. Seasonality of birth in patients with schizophrenia in Japan. Psychiatry Clin Neurosci. 2006; 60(2): 249-252. doi: 10.1111/j.1440-1819.2006.01493.x.
43. Munafo M.R., Zettler J.I., Clark T.G. Personality and smoking status: a meta-analysis. Nicotine & Tobacco Research. 2007; 9(3): 405-413. doi: 10.1080/14622200701188851.
44. Natale V., Adan A., Chotai J. Further results on the association between morningness-eveningness preference and the season of birth in human adults. Neuro-psychobiology. 2002; 46(4): 209-214. doi: 10.1159/000067803.
45. Oh W., Volling B.L., Gonzalez R. Trajectories of children's social interactions with their infant sibling in the first year: a multidimensional approach. J Fam Psychol. 2015; 29(1): 119-129. doi: 10.1037/fam0000051.
46. Parker G., Brotchie H. Gender differences in depression. Int. Rev. Psychiatry. 2010; 22(5): 429-436. doi: 10.3109/09540261.2010.492391.
47. Hakulinen C., Jokela M., Hintsanen M.,

Munafò M.R. [et al.]. Personality and smoking: individual-participant meta-analysis of nine cohort studies. *Addiction*. 2015; 110(11): 1844–1852. doi: 10.1111/add.13079.

37. Rock D., Greenberg D., Hallmayer J. Season-of-birth as a risk factor for the seasonality of suicidal behavior. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2006; 256(2): 98–105. doi: 10.1007/s00406-005-0614-6.

38. Rohrer J.M., Egloff B., Schmukle S.C. Examining the effects of birth order on personality. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112 (46): 14224–14229. doi: 10.1073/pnas.1506451112.

39. Eisenberg D.T., Lum J.K., Wilson D.S., Campbell B., et al. Season of birth and dopamine receptor gene associations with impulsivity, sensation seeking and reproductive behaviors. *PLoS One*. 2007; 21;2(11):e1216. doi: 10.1371/journal.pone.0001216. PMID: 18030347; PMCID: PMC2075470.

40. Tochigi M., Araki T., Hibino H., Kato C., et al. Season of birth effect on personality in a general population. *Neurosci Lett*. 2004; 22;365(2): 120–123.

41. Dome, P., Ignits, G., Kapitany, B., Rihmer, Z. Season of birth is significantly associated with the risk of completed suicide. *Biol. Psychiatry*. 2010; 68(2): 148–155.

42. Chotai J., Adolfsson R., Forsgren T., Nilsson L.G. Season of birth variations in the temperament and character inventory of personality in a general population. *Neuropsychobiology*. 2001; 44(1): 19–26. doi: 10.1159/000054909.

43. Siahpush M., Singh G.K. Increasing rural-urban gradients in US suicide mortality. *Am J Public Health*. 2002; 92. No.7. 92(7):1161–7. pp. 1161–1167. doi: 10.2105/ajph.92.7.1161.

44. Pervin L.A., John O.P., et al. Temperament: A new paradigm for trait psychology. *Handbook of personality*. 2nd ed. Guilford Press; N.Y.: 1999. P. 399–423.

45. Peen J., Schoevers R.A., Beekman A.T., Dekker J. The current status of urban-rural differences in psychiatric disorders. *Acta Psychiatrica*. 2010; 121 (2): 84–93. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01438.x.

46. Barlow D.H., Bullis J.R., Carl J.R., El-

lard K.K., Sauer-Zavala S.E. The origins and treatment of neuroticism. *Science. Perspectives on Psychological* 2014; 9(5): 481–496. doi: 10.1177/1745691614544528.

47. Li W., Gao G., Sun F., Jiang L. The role of community factors in predicting depressive symptoms among Chinese workforce: a longitudinal study in rural and urban settings. *BMC Public Health*. 2022; 27;22(1):1429. doi: 10.1186/s12889-022-13647-2.

48. Kessler R.C., Zaslavsky A.M., Petukhova M.V., Sampson N.A., et al. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *Eur J Psychotraumatol*. 2017; 8(5):1353383. doi: 10.1080/20008198.2017.1353383.

49. Volling B.L., Brenda L. Family transitions following the birth of a sibling: an empirical review of changes in the firstborn's adjustment. *Psychol Bull*. 2012; 138(3): 497–528. doi: 10.1037/a0026921.

50. Weisberg Y.J., DeYoung C.G., Hirsh J.B. Gender differences in personality across the ten aspects of the Big Five. *Frontiers in Psychol*. 2011; 2. doi: 10.3389/fpsyg.2011.0017.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

Л.В. Руголь, Л.И. Меньшикова

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ МЕДИЦИНСКИМИ КАДРАМИ И МЕРЫ ПО ИХ ЗАКРЕПЛЕНИЮ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.11

УДК 614.2

Проведен анализ кадрового обеспечения медицинских организаций государственной системы здравоохранения в целом в Российской Федерации, в субъектах Российской Федерации Северо-Западного федерального округа с расчетом показателей и темпов их роста/убыли за период реализации федерального проекта «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами» (2018–2023 гг.), а также мер социальной поддержки медицинских работников.

Показатель обеспеченности врачами в целом по РФ и в большинстве федеральных округов показал положительную тенденцию, противоположная тенденция зафиксирована по обеспеченности средним медицинским персоналом. В Северо-Западном федеральном округе отмечается самый высокий показатель обеспеченности врачами, но имеются выраженные межрегиональные различия в показателях обеспеченности врачами и средним медицинским персоналом, что свидетельствует о недостаточно эффективной работе по привлечению и закреплению медицинского персонала.

Для повышения эффективности региональной кадровой политики необходимы четкая дифференциация предпринимаемых мер на уровне медицинской организации в конкретном муниципальном образовании, нормативно-правовое регулирование полномочий органов местного самоуправления по созданию благоприятных условий для привлечения медицинских работников, экономическое стимулирование медицинских работников, повышение адресности и наполнения мер социальной поддержки в сельском здравоохранении, на труднодоступных, удаленных территориях с низкой плотностью населения с учетом региональных условий.

Ключевые слова: медицинские кадры; дефицит кадров, кадровый дисбаланс, привлечение кадров; меры социальной поддержки.

ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, Москва: **РУГОЛЬ Людмила Валентиновна** – гл.н.с., rugollv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2983-8774> SPIN-код: 6503-9081, Scopus Author ID: 57209984723, **МЕНЬШИКОВА Лариса Ивановна** – д.м.н., проф., гл.н.с., menshikova1807@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3034-9014>; SPIN-код: 9700-6736; Scopus Author ID: 55530768400; Researcher ID: C-9032-2018.

An analysis of the staffing of public health organizations in federal districts of the Russian Federation, in the constituent entities of the North-Western Federal District of the Russian Federation with calculation of indicators and their growth/decline rates for the period of implementation of the federal project 'Provision of qualified personnel to health care organizations' (2018–2023), as well as social support measures for health workers was carried out.

The rate of provision by doctors in general in the Russian Federation and in most federal districts showed a positive trend, the opposite trend was recorded for the provision of nursing staff. The North-Western Federal District has the highest rate of doctors, but there are important regional differences in the rates of doctors and nursing staff (with medical education), which indicates the lack of effective engagement and retention of medical personnel.

To improve the effectiveness of the personnel policy a clear differentiation of measures taken at the level of the medical organization in the specific municipality is required as well as there is need for normative and legal regulation of the powers of local governments to create favourable

conditions for attracting medical workers, economic incentives for medical workers, increasing the targeting and filling of social support measures in rural health care, in hard-to-reach, remote areas with a low density.

Keywords: health personnel, staff shortage, staff imbalance, recruitment, social support measures.

Введение. Главной целью совершенствования сферы здравоохранения каждой страны является создание устойчивой ее системы, функционирование которой будет способствовать обеспечению высокого качества и доступности медицинской помощи для каждого жителя независимо от места его жительства, социального или материального статуса. Всемирная организация здравоохранения придает особое значение роли медицинских кадров в формировании устойчивости стран для адекватного реагирования в условиях чрезвычайных ситуаций и считает, что даже наиболее передовые технологии не смогут оказать положительного влияния на общественное здоровье при дефиците работников здравоохранения [3,17].

Доказано, что уровень доступности и качества медицинской помощи населению, эффективность работы системы здравоохранения в целом определяют кадровые ресурсы [7]. Однако сегодня кадровый кризис в здравоохранении стал проблемой международного уровня, которая касается большинства стран мира [8,17]. По мнению зарубежных экспертов (2019 г.), через 20 лет прогнозируемый дефицит кадров в системе здравоохранения во всем мире достигнет 18 млн чел. Пять лет назад в мире не хватало как минимум двух миллионов врачей, и особенно остро с этой проблемой сталкиваются жители сельских районов [9,17].

Для российской системы здравоохранения характерна неравномерность географического распределения медицинских кадров, что подтверждается существенными различиями показателя обеспеченности медицинскими кадрами в субъектах РФ. По данным О.Л. Задворной (2018) [3], А.В. Мельцера с соавт. (2019) [13], М.М. Сон с соавт. (2021) [11], показатель обеспеченности населения врачебными кадрами значительно различается в субъектах РФ, муниципальных образованиях и зависит от территориальной расположенности медицинских организаций, что отражается на доступности медицинской помощи [9].

Чрезвычайно актуальной остается проблема обеспеченности медицинскими работниками в регионах с низким уровнем социально-экономического развития, на территориях с низкой плотностью населения, сельской

местности, расположенных в высоких широтах, арктических и субарктических зонах [5-7, 10, 12-15].

Цель исследования: провести анализ обеспеченности медицинскими кадрами и мер, предпринимаемых государственными и муниципальными органами управления по привлечению и закреплению медицинских кадров в субъектах Российской Федерации, на примере Северо-Западного федерального округа.

В соответствии с целью были определены следующие задачи: провести анализ обеспеченности врачами и средним медицинским персоналом в Российской Федерации (далее – РФ), федеральных округах, субъектах РФ, в том числе в Северо-Западном федеральном округе (далее – СЗФО) за период 2018-2023 гг.; провести анализ мер государственного и муниципального уровня по привлечению и закреплению медицинских работников; разработать предложения по усилению роли органов местного самоуправления в создании благоприятных условий для привлечения и закрепления медицинских работников.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено с использованием статистических данных ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России в части сплошного статистического наблюдения и анализа кадрового обеспечения медицинских организаций, подведомственных Министерству

здравоохранения Российской Федерации в целом по Российской Федерации (далее – Минздраву России), в федеральных округах, субъектах РФ. Рассчитывались относительные показатели обеспеченности населения врачами и средним медицинским персоналом с медицинским образованием (на 10 тыс. населения), работающих в муниципальных и государственных медицинских организациях, подведомственных Минздраву России, темпы роста/убыли показателей за период реализации федерального проекта «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами» (2018-2023 гг.). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Microsoft Excel 2019, прикладных программ Statistica 15.0.

Проведен анализ данных публикаций авторов, посвященных мерам социальной поддержки медицинских работников, их эффективности и результативности по привлечению и закреплению медицинских кадров. Методы исследования: статистический, аналитический, сравнительного анализа, контент-анализа.

Результаты и обсуждение. В целом по РФ при разнонаправленной динамике показателя обеспеченности врачами медицинских организаций, подведомственных Минздраву России, за период 2018-2023 гг. отмечается по-

Таблица 1

Динамика показателя обеспеченности врачами медицинских организаций, подведомственных органам управления здравоохранением субъектов РФ и Минздраву России, в федеральных округах (на 10 тыс. населения) за 2018-2023 гг.

Субъекты	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Темп (%) прироста 2020/2018	Темп (%) прироста 2023/2018
РФ	37,4	37,6	38,1	37,5	37,0	37,5	1,9	0,27
ЦФО	37,4	37,9	38,9	37,7	36,8	37,6	4,0	0,53
СЗФО	43,0	43,8	44,3	44,3	44,0	44,8	3,0	4,19
ЮФО	34,5	34,2	34,3	33,4	32,7	33,1	-0,6	-4,06
СКФО	34,9	35,2	35,7	34,9	35,0	35,3	2,3	1,15
ПФО	36,2	36,3	36,8	36,4	36,1	36,6	1,7	1,10
УФО	34,3	34,4	34,8	34,5	34,3	34,7	1,5	1,17
СФО	37,9	37,7	38,0	37,9	37,1	37,4	0,3	-1,32
ДВФО	40,0	40,2	40,3	40,4	39,9	39,8	0,7	-0,50

Таблица 2

Динамика показателя обеспеченности средним медицинским персоналом с медицинским образованием медицинских организаций, подведомственных органам управления здравоохранением субъектов РФ и Минздраву России, в федеральных округах (на 10 тыс. населения) за 2018-2023 гг.

Субъекты	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Темп прироста		
							2020/ 2018	2023/ 2021	2023 /2018
РФ	83,4	82,8	81,9	80,1	77,2	76,6	-1,8	-4,4	-8,2
ЦФО	76,7	76,1	75,5	73,8	69,4	68,6	-1,6	-7,0	-10,6
СЗФО	83,3	83,2	82,2	80,6	79,0	78,1	-1,3	-3,1	-6,2
ЮФО	76,9	76,0	74,5	72,3	68,0	67,4	-3,1	-6,8	-12,4
СКФО	80,7	80,3	81,1	81,0	78,3	78,3	0,5	-3,3	-3,0
ПФО	88,1	87,4	86,3	84,1	82,3	81,6	-2,0	-3,0	-7,4
УФО	90,0	89,3	89,0	87,0	84,9	84,1	-1,1	-3,3	-6,6
СФО	89,6	88,7	87,2	84,8	83,3	82,9	-2,7	-2,2	-7,5
ДФО	85,5	85,2	84,6	83,0	82,6	81,7	-1,1	-1,6	-4,4

ложительная тенденция его роста, но значения показателей по федеральным округам значительно различаются (табл. 1).

Максимальный уровень обеспеченности врачами при положительной динамике за период реализации федерального проекта сохраняется в СЗФО, на втором месте по уровню показателя – Дальневосточный федеральный округ (ДФО). Самый низкий показатель (более чем на четверть ниже уровня показателя в СЗФО) с отрицательной динамикой отмечается в Южном федеральном округе (ЮФО), несколько выше – в Уральском федеральном округе (УФО) с положительной тенденцией роста показателя. На уровне среднероссийского показателя находится обеспеченность в Сибирском (СФО) и Центральном (ЦФО) федеральных округах.

Показатель обеспеченности средним медицинским персоналом (с медицинским образованием), несмотря на реализуемые меры в рамках федерального проекта, ежегодно снижается как в целом по РФ, так и по всем федеральным округам (табл. 2).

В ЦФО, ЮФО показатель обеспеченности медицинских организаций государственной системы здравоохранения средним медицинским персоналом с медицинским образованием ниже среднероссийского уровня, что свидетельствует, по-видимому, о дефектах планирования потребности в подготовке среднего медицинского персонала на уровне регионов, так как планирование потребности и финансирование образовательных организаций среднего профессионального образования происходит за счет средств региональных бюджетов.

В состав СЗФО входят 11 субъектов РФ с разными географическими, национальными и социальными особенностями. По данным Росстата, численность населения в субъектах РФ, входящих в состав СЗФО, значительно варьирует - от 5,5 млн в городе-мегаполисе Санкт-Петербурге до 42 тыс. в самом маленьком по численности населения субъекте РФ – Ненецком автономном округе. Существенно различается внутри СЗФО и плотность населения: от 0,24 в Ненецком автономном округе до 3890 чел/км² в Санкт-Петербурге. Высокая плотность населения (более 100 чел/км²) отмечается в Санкт-Петербурге, средняя (50-100 чел/км²) – в Ленинградской, Калининградской, Новгородской, Псковской областях, низкая (менее 50 чел/км²) – в Республиках Карелия, Коми, Ненецком

автономном округе, Архангельской, Вологодской, Мурманской областях. Уровень урбанизации в СЗФО достаточно высок и составляет от 66,16% в Ленинградской до 94,33% в Мурманской областях.

В СЗФО в целом отмечается высокий показатель обеспеченности врачами (44,3 врача на 10 тыс. населения), но в отдельных субъектах РФ на его территории показатели обеспеченности врачами варьируют: от 27,4 на 10 тыс. населения в Псковской области с отрицательной динамикой; 29,8 в Ленинградской и Вологодской областях

также с отрицательными тенденциями до 42,3 в Республике Карелия; 49,1 в Ненецком автономном округе к 2023 г. и 60,3 в Санкт-Петербурге с положительными тенденциями роста (табл. 3).

Такая ситуация говорит о наличии дисбаланса медицинских кадров в субъектах РФ в округе, что также может служить причиной снижения доступности медицинской помощи на отдельных его территориях.

Показатель обеспеченности средним медицинским персоналом в целом по округу в динамике повторяет тенденцию в целом по РФ с темпом сни-

Таблица 3

Динамика показателя обеспеченности врачами медицинских организаций, подведомственных органам управления здравоохранением субъектов РФ и Минздраву России, в субъектах РФ в СЗФО (на 10 тыс. населения) за 2018-2023 гг.

Субъекты РФ в СЗФО	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Темп прироста 2023/2018, %
Республика Карелия	42,3	42,2	43,2	42,6	47,4	48,0	13,5
Республика Коми	41,2	40,8	40,2	38,7	42,1	41,4	0,5
Архангельская область	40,7	40,3	39,6	38,7	43,1	44,0	8,1
Ненецкий автономный округ	42,2	46,2	45,7	44,6	48,1	49,1	16,4
Вологодская область	29,8	30,0	30,2	29,1	29,4	29,4	-1,3
Калининградская область	30,1	30,9	30,8	31,7	31,2	31,9	6,0
Ленинградская область	29,8	30,0	29,9	30,5	28,5	29,3	-1,7
Мурманская область	34,6	34,3	34,4	34,0	36,2	38,1	10,1
Новгородская область	32,7	32,1	31,3	29,8	30,7	30,3	-7,3
Псковская область	27,4	26,0	26,2	26,0	26,9	25,8	-5,8
г. Санкт - Петербург	57,9	59,9	61,9	61,7	59,0	60,3	4,1

Таблица 4

Динамика показателя обеспеченности средним медицинским персоналом с медицинским образованием медицинских организаций, подведомственных органам управления здравоохранением субъектов РФ и Минздраву России, в субъектах РФ в СЗФО (на 10 тыс. населения) за 2018-2023 гг.

Субъекты РФ в СЗФО	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Темп прироста 2023/2018
Республика Карелия	95,3	95,7	93,6	99,7	95,0	94,7	-0,6
Республика Коми	121,7	123,2	120,5	128,4	125,8	123,7	1,6
Архангельская область	99,9	100,5	97,8	102,1	98,7	97,6	-2,3
Ненецкий автономный округ	115,4	132,6	121,7	125,3	117,2	108,0	-6,4
Вологодская область	94,1	94,9	93,0	91,7	90,3	89,3	-5,1
Калининградская область	62,9	63,8	63,7	61,1	59,0	58,9	-6,4
Ленинградская область	59,9	63,0	62,7	54,6	53,3	51,9	-13,4
Мурманская область	86,2	88,3	87,3	92,1	88,9	88,7	2,9
Новгородская область	82,9	82,9	82,7	74,5	71,4	69,5	-16,2
Псковская область	83,7	86,9	85,0	81,8	80,1	78,7	-6,0
г. Санкт - Петербург	81,5	86,8	87,3	78,7	77,8	77,4	-5,0

жения более чем на 6% за период наблюдения. Тем не менее в Республике Коми и Мурманской области отмечается положительная динамика показателя при его значении выше среднего. Низкие показатели отмечены в Ленинградской области – показатель снизился с 59,9 в 2018 г. и 51,9 на 10 тыс. населения в 2023 г. и в Калининградской – показатель снизился с 62,9 на 10 тыс. населения в 2018 г. до 58,9 в 2023 г. (табл. 4).

Констатируя проблемы кадрового обеспечения медицинских организаций государственной системы здравоохранения в одном из самых «благополучных» по кадровым показателям федеральных округов РФ, мы проанализировали меры по привлечению и закреплению медицинских кадров.

Необходимо подчеркнуть, что с 2012 г., после принятия в 2011 г. Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в результате перехода полномочий по оказанию первичной медико-санитарной помощи с муниципального уровня на региональный утратилось управленческое воздействие на факторы удовлетворенности медицинской помощью на уровне муниципального образования [1,11].

Меры по привлечению и закреплению медицинских кадров практически во всех регионах СЗФО оказались однотипны, несмотря на существенные различия между субъектами РФ, входящими в его состав [13]. Так, с одной стороны - это мегаполис Санкт-

Петербург с высокой плотностью населения, промышленно развитые, урбанизированные регионы, такие как Калининградская, Ленинградская области, а с другой - регионы, относящиеся полностью или частично к арктической зоне, с крайне низкой плотностью населения, недостаточно развитой транспортной инфраструктурой, наличием удаленных труднодоступных районов - республики Карелия, Коми, НАО, Мурманская и Архангельская области.

Привлечение и закрепление кадров, социальная поддержка медицинских работников оказывается в основном по следующим направлениям: поддержка обучающихся по целевым направлениям в рамках целевого обучения, денежные выплаты, обеспечение жильем, оплата услуг ЖКХ и иные меры. Поддержка обучающихся в основном сводится к дополнительным выплатам к стипендии, в редких случаях – к установлению именных стипендий. Денежные выплаты включают единовременные выплаты в рамках программ «Земский доктор» / «Земский фельдшер», единовременные выплаты при трудоустройстве («подъемные»), ежемесячные выплаты, а также выплаты врачам по наиболее востребованным специальностям. Для решения жилищных проблем привлеченных медицинских специалистов используются такие меры, как предоставление служебного жилья из государственного жилого фонда, предоставление служебного жилья из муниципального жилого фонда, предоставление мест в общежитии,

компенсация первоначального взноса по ипотечному кредиту, компенсация аренды жилых помещений, социальные выплаты на строительство (приобретение) жилья на сельских территориях, льготные (ипотечные) кредиты (займы) на строительство (приобретение) жилья, социальные выплаты на строительство или приобретение жилого помещения, безвозмездное предоставление земельных участков для строительства жилья. В ряде регионов предусмотрена приватизация служебных жилых помещений в соответствии с договором. Осуществляется компенсация всем медицинским работникам, проживающим в сельской местности, расходов на оплату жилых помещений и коммунальных услуг. Также в ряде субъектов РФ в СЗФО предусмотрена компенсация расходов при переезде из других регионов, предоставляются места в дошкольных образовательных учреждениях детям медицинских работников, льготы на посещение физкультурно-оздоровительных учреждений, при посещении детьми платных кружков, секций муниципального подчинения. В Мурманской области реализуется проект переселения соотечественников «Доктор».

Обращает на себя внимание тот факт, что практически все вышеперечисленные меры финансируются за счет средств региональных бюджетов, при этом участие органов местного самоуправления остается минимальным. В то же время статьей 17 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан», абз.2 п.1 ст.6, ст.14 Федерального закона от 06.10.2003 № 131-ФЗ «Об общих принципах организации местного самоуправления» закреплены полномочия органов местного самоуправления по созданию благоприятных условий для привлечения медицинских и фармацевтических работников. Но на федеральном уровне эти полномочия не конкретизированы, не детализированы, что и создает условия для их невыполнения [1,11].

Сопоставление мер по привлечению и закреплению кадров, дополнительных мер социальной поддержки медицинских работников и кадровой обеспеченности регионов в СЗФО свидетельствует о недостаточной эффективности принимаемых мер: кадровая обеспеченность на уровне субъектов РФ существенно варьирует, не учитываются местные и региональные особенности, уровень развития инфраструктуры, привлекательность для трудоустройства и адресность предо-

ставляемых льгот, что отмечается исследователями в других регионах РФ [2,6].

Одним из путей решения кадрового вопроса медицинских организаций на селе, удаленных территориях и в регионах с низкой плотностью населения является вахтовый метод. Внедрение указанного метода требует принятия ряда нормативных правовых документов на всех уровнях, определения видов, условий, форм и объемов медицинской помощи, которую можно оказывать вахтовым методом. Ввиду того, что имеются существенные различия между командировкой и вахтой, в том числе и в требованиях к медицинским работникам, а также способах и механизмах оплаты их труда, вахтовый метод предполагает составление отдельного контракта, в котором необходимо четко обозначить условия проживания медицинского персонала и размер зарплаты. Полагаем целесообразным использовать данный метод в комбинации с закреплением кадров на селе и в удаленных местностях. Медицинский персонал, работающий в медицинских организациях в сельской местности, для повышения своего профессионального уровня может быть на определенное время направлен на рабочее место в медицинские организации регионального уровня, откуда был направлен специалист вахтовым способом.

Меры социальной поддержки необходимо четко дифференцировать по регионам, муниципальным образованиям, медицинским организациям, прежде всего, за счет усиления роли органов местного самоуправления в создании благоприятных условий для медицинских работников: развитие инфраструктуры села, обеспечение транспортной доступности, обеспечение доступа к сети Интернет [6,8].

Для разработки дифференцированных мер по привлечению и закреплению медицинских кадров на уровне медицинской организации требуются: нормативное правовое регулирование полномочий органов местного самоуправления по созданию благоприятных условий для привлечения медицинских работников, разработка мер экономического стимулирования медицинских работников, повышение адресности и наполнения мер социальной поддержки в сельском здравоохранении, на труднодоступных, удаленных территориях с низкой плотностью населения с учетом региональных условий [7,14]. Медицинские работники на селе и в регионах с ма-

лой плотностью населения должны иметь неоспоримые преимущества в размерах оплаты труда и социальных гарантиях. Такими гарантиями могут быть льготное налогообложение или освобождение от подоходного налога после определенных лет стажа работы на селе или в регионах с низкой плотностью населения; определенные преимущества в исчислении льготного медицинского стажа для медицинских работников сельских поселений, учет «сельского» стажа при аттестации на квалификационную категорию, проведение специализированного профессионального отбора кандидатов в дополнение к конкурсному отбору среди выпускников школ для поступления в медицинский вуз на обучение по целевому договору [4], преимущественное зачисление детей медицинских работников, работающих на селе, в медицинские вузы, поскольку такая льгота позволила бы гарантировать получение высшего образования на бюджетной основе.

Заключение. Таким образом, обеспеченность врачами в РФ и федеральных округах за период 2018-2023 гг. имеет в основном положительную тенденцию, при этом максимальный уровень обеспеченности врачами при положительной динамике за весь период сохраняется в СЗФО, однако при этом выявлены выраженные межрегиональные различия. Показатель обеспеченности средним медицинским персоналом (с медицинским образованием) имеет тенденцию к снижению как в РФ в целом, так и во всех федеральных округах, в том числе в СЗФО, что свидетельствует о дефектах планирования потребности в среднем медицинском персонале на уровне регионов, недостаточном финансировании региональных образовательных организаций среднего профессионального образования, недостаточности мер по привлечению и закреплению медицинских специалистов среднего звена.

Несмотря на существенные различия по климато-географическим условиям, демографическим характеристикам (численность и плотность населения, уровень урбанизации), меры социальной поддержки во всех субъектах РФ не отличаются разнообразием и достаточно однотипны [6]. Наиболее распространенными мерами по привлечению и закреплению медицинских работников на государственном уровне являются поддержка обучающихся по целевым направлениям в рамках целевого обучения, единовременные компенсационные денежные выплаты,

обеспечение жильем, частичная или полная компенсация на приобретение или строительство жилья, оплата услуг ЖКХ и иные меры [4,14].

В связи с установленной низкой заинтересованностью органов местного самоуправления в удержании специалистов в медицинских организациях, расположенных на территории конкретного муниципального образования, необходимо нормативное правовое регулирование полномочий органов местного самоуправления по созданию благоприятных условия для привлечения медицинских работников, предоставление адресных льгот на территории конкретного муниципального образования.

Необходимо широкое экспертное обсуждение как общих тенденций кадровой политики, в том числе в сельском здравоохранении и на удаленных территориях с неблагоприятными климатическими условиями, так и регионального опыта внедрения новых организационно-экономических и управленческих инструментов привлечения врачей и среднего медицинского персонала, их экономического стимулирования для оптимального решения кадрового вопроса.

Литература

1. Бровченко Н.В. Проблемы правового регулирования и реализации полномочий органов местного самоуправления по решению вопросов местного значения в сфере здравоохранения // Право и государство: теория и практика. 2020. Т.186, №6. С.67-69.
2. Brovchenko N.V. Problems of legal regulation and implementation of powers of local government bodies to resolving issues of local importance in the sphere of healthcare // Law and state: theory and practice. 2020. Vol. 186. No. 6. P.67-69.
3. Влияние мер социальной поддержки на обеспечение региональных систем здравоохранения кадрами / О.В. Ходакова [и др.] // Вестник Российской академии наук. 2023. Т. 93, №5. С. 462-469. DOI 10.31857/S0869587323050055.
4. Impact of social support measures on the provision of regional healthcare systems with staff / O.V. Khodakova [et al.] // Herald of the Russian Academy of Sciences. 2023. Vol. 93. No 5. P. 462-469. DOI 10.31857/S0869587323050055.
5. Задворная О.Л. Проблемы и перспективы развития кадрового обеспечения системы здравоохранения в современных условиях // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. №5. С. 528-545. DOI 10.24412/2312-2935-2022-5-528-545.
6. Zadornaya O.L. Problems and prospects of development of personnel support of the healthcare system in modern conditions // Current problems of health care and medical statistics. 2022. No 5. P. 528-545. DOI 10.24412/2312-2935-2022-5-528-545.
7. Изучение мнения выпускников медицинского ВУЗа о факторах, определяющих выбор места работы / И.А. Волчегорский [и др.] // Менеджер здравоохранения. 2020. №2. С. 49-56.

Studying the opinion of graduates of a medical university about the factors that determine the choice of place of work / I.A. Volchegorskii [et al.] // *Manager of health care*. 2020. No 2. P. 49-56.

5. Карпова О.Б., Загоруйченко А.А. Актуальные вопросы кадрового обеспечения в здравоохранении в России и в мире // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2022. Т.66, №3. С. 181–187. DOI 10.47470/0044-197X-2022-66-3-181-187.

Karpova O.B., Zagoruychenko A.A. Current issues of staffing in healthcare in Russia and in the world // *Health Care of the Russian Federation*. 2022. Vol. 66. No 3. P.181–187. DOI 10.47470/0044-197X-2022-66-3-181-187.

6. Макаров С.В., Гайдаров Г.М. Оценка мер социальной поддержки медицинских работников Иркутской области, заявленных в официальных предложениях об их трудоустройстве // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021. Т.67, №1. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-1-5.

Makarov S.V., Gaidarov G.M. Assessment of measures on social support of medical workers in the Irkutsk region stated in official employment proposals // *Social aspects of Population Health* 2021. Vol.67. No 1. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1231/30/lang.ru/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-1-5

7. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 9 апреля 2013 г. N 16-5/10/2-2540 «О методических рекомендациях по сохранению медицинских кадров в системе здравоохранения». Электронный ресурс: <https://base.garant.ru/70544460/?ysclid=m0uy3syjw 2727237515>.

Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 09.04.2013 N 16-5/10/2-2540 «On methodological recommendations for retaining medical personnel in the health care system». Available from: <https://base.garant.ru/70544460/?ysclid=m0uy3syjw 2727237515>.

8. Подходы по повышению эффективности мер социальной поддержки, оказываемых молодым специалистам и выпускникам организаций медицинского образования. Аналитический обзор для формирования политики / Т.Б. Умралин [и др.] // *Аналитический обзор для формирования политики*. *Journal of Health Development*, Number 40 (Special Issue) 2021. С.44-57. DOI 10.32921/2225-9929-2021-40-44-56

Approaches to improve the effectiveness of social support measures provided to young pro-

fessionals and graduates of medical education organizations/ *Policy Brief* / Т. Умралин, [et al.] // *Journal of Health Development*, Number 40 (Special Issue) 2021. P. 44-57. DOI 10.32921/2225-9929-2021-40-44-56

9. Проблема дефицита врачебных кадров в здравоохранении России: причины и пути решения (литературный обзор) / Д.А. Канева [и др.] // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2024. №1. С.747-767. DOI 10.24412/2312-2935-2024-1-747-767

The problem of medical staff shortage in health care in Russia: reasons and solutions (literary review) / D.A. Kaneva [et al.] // *Current problems of health care and medical statistics*. 2024. No 1. P.747-767. DOI 10.24412/2312-2935-2024-1-747-767

10. Проблемы кадровой обеспеченности в аспекте доступности и качества первичной медико-санитарной помощи / Л.В. Руголь [и др.] // *Профилактическая медицина*. 2019. Т.22. №1. С.49-56. DOI /10.17116/profmed20192201149.

Problems of personnel provision in terms of access to primary health care and its quality / L.V. Rugol [et al.] // *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019. Vol. 22. No 1. P. 49-56. DOI /10.17116/profmed20192201149.

11. Роль органов местного самоуправления в решении проблем обеспечения медицинскими кадрами первичного звена здравоохранения / И.М. Сон [и др.] // *Менеджер здравоохранения*. 2021. № 1. С. 54–63. DOI 10.21045/1811-0185-2021-1-54-63.

The role of local governments in solving the problems of providing primary health care personnel / I.M. Son. [et al.] // *Manager of health care*. 2021. No 1. P. 54–63. DOI 10.21045/1811-0185-2021-1-54-63.

12. Руголь Л.В., Котловский М.Ю. Динамика кадрового обеспечения медицинских организаций в аспекте достижения целевых показателей реализации федерального проекта // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2023. Т. 69, №1. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1453/30/lang.ru/>. DOI 10.21045/2071-5021-2023-69-1-9.

Rugol L.V. Kotlovsky M. Yu. Dynamics in staffing of medical organizations in the context of achieving the federal project targets // *Social aspects of population health*. 2023. T. 69. No 1. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/>

[view/1453/30/lang.ru/](http://vestnik.mednet.ru/content/view/1453/30/lang.ru/). DOI 10.21045/2071-5021-2023-69-1-9.

13. Сравнительный анализ показателей обеспеченности населения врачами и укомплектованности кадрами в медицинских организациях некоторых регионов Северо-Западного федерального округа, оказывающих первичную медико-санитарную и специализированную медицинскую помощь / А.В. Мельцер [и др.] // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2019. (1). С.28-38.

Comparative analysis of indicators of the population's supply of doctors and staffing levels in medical organizations in some regions of the North-Western Federal District providing primary health care and specialized medical care / A.V. Meltser [et al.] // *Preventive and clinical medicine*. 2019. No 1. P.28-38.

14. Тарасенко Е.А., Хорева О.Б. Экономическое стимулирование для устранения дефицита медицинских кадров в сельских территориях // *Вопросы государственного и муниципального управления*. 2016. №4. С. 117–142.

Tarasenko E.A., Khoreva O.B. Economic Incentives for Medical Personnel Deficit Elimination in Rural Areas. // *Public Administration Issues*. 2016. No 4. P. 117–142.

15. Худов В.В., Юдин С.М., Нагорнев С.Н. Стратегические тренды развития здравоохранения и повышения качества жизни населения в арктической зоне Российской Федерации // *Российский журнал восстановительной медицины*. 2020. №2. С. 54-70.

Khudov V.V., Yudin S.M., Nagornev S.N. Strategic trends in healthcare development and improving the quality of life of the population in the arctic zone of the Russian Federation // *Russian journal of rehabilitation medicine*. 2020. No 2. P. 54-70.

16. Численность и состав населения Электронный ресурс: <https://rosstat.gov.ru/>. Дата обращения 06.09.2024

Population size and composition. [Elektronnyy resurs] Available from: <https://rosstat.gov.ru/> Date accessed: September, 6, 2024.

17. GBD 2019 Human Resources for Health Collaborators. Measuring the availability of human resources for health and its relationship to universal health coverage for 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022 Jun 4;399(10341):2129-2154. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)0053

З.А. Зайкова, Т.А. Баянова, К.Г. Зубринский

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕНДЕНЦИЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА И КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.12

УДК 614.812:618.19-006-036.22

Целью данной работы было определение тенденций эпидемиологического процесса и качества медицинской помощи по раку молочной железы (РМЖ) женщинам в Иркутской области. По результатам анализа «грубых» и стандартизованных показателей отмечен продолжающийся рост заболеваемости, но «грубый» показатель смертности от РМЖ в области в 2023 г. остался на уровне 2011 г. в отличие от общероссийской устойчивой тенденции к снижению смертности. В Иркутской области не зарегистрированы значимые изменения в смертности среди женщин до 50 лет и старше 50 лет. В локализационной структуре РМЖ были приоритетны верхние квадранты, центральная часть и рак, выходящий за пределы одной и более локализаций с кодом C50.8. За 2011–2023 гг. оказание медицинской помощи женщинам с РМЖ улучшилось: возросло число профилактических исследований, снизился общий показатель как одногодичной летальности, так и в возрастных группах старше 35 лет и т.д. Для достижения общероссийских уровней, значимых изменений показателей смертности и медицинской помощи женщинам с РМЖ в Иркутской области необходимо использовать все имеющиеся возможности и резервы органов здравоохранения.

Ключевые слова: рак молочной железы, тенденции, первичная заболеваемость, смертность, запущенность, одногодичная летальность, качество медицинской помощи.

The purpose of this work was to determine trends in the epidemiological process and the quality of medical care for breast cancer (BC) for women in the Irkutsk region. According to the results of the analysis of “rough” and standardized indicators, a continued increase in incidence was noted, but the “rough” mortality rate from breast cancer in the region in 2023 remained at the 2011 level, in contrast to the nationwide stable trend towards a decrease in mortality. In the Irkutsk region, no significant changes in mortality among women under 50 and over 50 were registered. In the localization structure of breast cancer, the upper quadrants, the central part and cancer extending beyond one or more localizations with the code C50.8 were a priority. For 2011–2023, the provision of medical care to women with breast cancer improved: the number of preventive examinations increased, both the overall one-year mortality rate and in age groups over 35 years decreased, etc. In order to achieve all-Russian levels, significant changes in mortality rates and medical care for women with breast cancer in the Irkutsk region, it is necessary to use all available opportunities and reserves of healthcare organizations.

Keywords: breast cancer, trends, primary morbidity, mortality, neglect, one-year mortality, quality of medical care.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является вторым по распространенности видом рака в мире после рака лёгких (2,3 млн. случаев или 11,6%) и четвёртой причиной смерти от злокачественных новообразований (670 тыс.; 6,9 %) [1, 13]. В странах с низким индексом устойчивого развития из-за слабого уровня здравоохранения, низкой доступности к базовым онкологическим услугам и качественному лечению РМЖ чаще диагностируется на поздних стадиях, тем самым увеличивая бремя и затраты на всех уровнях медицинской помощи [1, 13, 14]. Поэтому по результатам диагностики и лечения рака имеются значительные различия между разными странами и внутри этих стран. Прогнозируется, что

в мире к 2050 г. число новых случаев рака вырастет на 77% по сравнению с 2022 г. и достигнет 35 млн. [1]. При сохранении существующей динамики эпидемиологического процесса рост заболеваемости РМЖ продолжится в России и её регионах [2, 7, 10]. С одной стороны, своевременная диагностика с использованием современного медицинского оборудования [5] способствует выявлению новых случаев и росту заболеваемости [7], с другой стороны, благодаря этому, а также совершенствованию методов лечения, улучшаются показатели выживаемости больных [6], продолжительность и качество их жизни [15].

Цель исследования – анализ тенденций эпидемиологического процесса и качества медицинской помощи по раку молочной железы в Иркутской области.

Материалы и методы исследования. Анализ «грубых» и стандартизованных показателей (мировой стандарт) проведен по данным статистических сборников Минздрава РФ [3, 4, 8, 9]. Качество онкологической помощи оценивалось по информации из базы

данных популяционного ракового регистра (БД ПРР) Иркутской области и формы № 30. Проводился расчёт показателей первичной заболеваемости РМЖ для женщин двух возрастных групп (до 50 лет и старше 50 лет) по формам № 7; аналогичных показателей смертности по таблицам C51; 95% доверительный интервал; темпы роста/снижения. Использовались методы сравнительного анализа и ранжирование показателей по убыванию с применением стандартных программ Windows (версия 10.0).

Результаты и обсуждение. В Иркутской области зарегистрирован статистически значимый рост первичной заболеваемости РМЖ за 2011–2023 гг.: «грубых» показателей – в 1,4 раза с 78,1 [73,3 ÷ 82,9] до 108,7 на 100 тыс. [103,0 ÷ 114,4]; стандартизованных – в 1,2 раза с 50,7 [47,4 ÷ 53,9] до 61,2 на 100 тыс. [57,7 ÷ 64,6]. Смертность от РМЖ в области не имеет значимой тенденции к снижению, т.к. несмотря на колебания значений в течение периода, «грубый» показатель остался на том же уровне – 28,3 на 100 тыс. (рис. 1). Согласно стандартизован-

Иркутский ГМУ Минздрава России: **ЗАЙКОВА Зоя Александровна** – к.м.н., доцент, доцент, ORCID:0000-0001-8104-4264, zaikovazoy@mail.ru, **БАЯНОВА Татьяна Александровна** – к.м.н., доцент, доцент, ORCID:0000-0003-4289-3460; **ЗУБРИНСКИЙ Константин Германович** – врач-статистик Областного онкологич. диспансера.

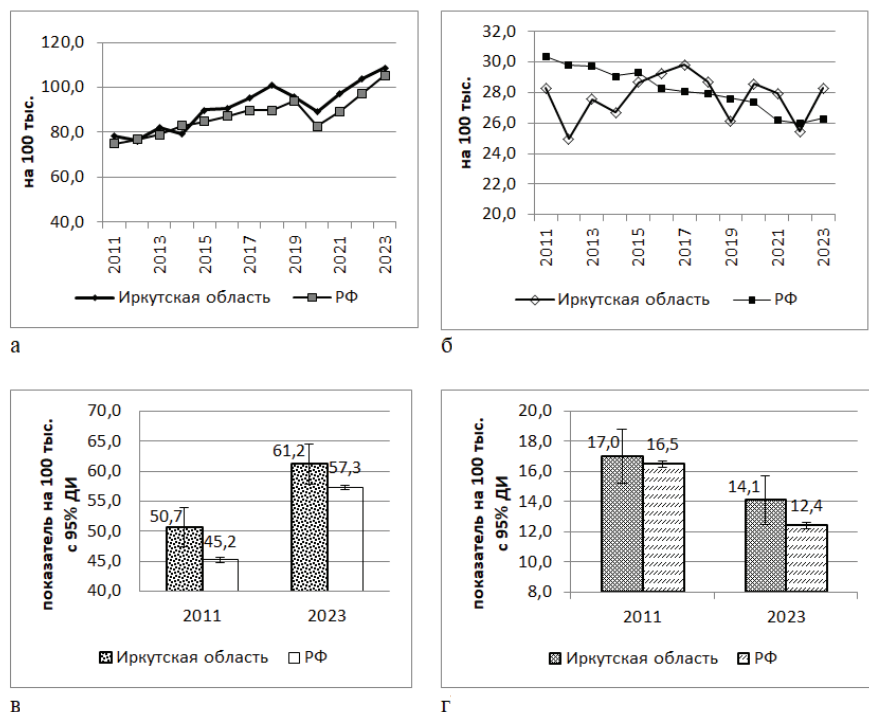


Рис. 1. Динамика «грубых» показателей первичной заболеваемости женщин РМЖ (а), смертности от него (б) в Иркутской области и РФ за 2011-2023 гг.; стандартизованные показатели заболеваемости (в) и смертности (г) в 2011 и 2023 гг. (на 100 тыс. с 90% ДИ)

ным показателям, в Иркутской области и в России за 2011-2023 гг. выросла первичная заболеваемость женщин РМЖ в 1,2 раза и 1,3 раза соответственно. По стандартизованным показателям смертности от РМЖ в области зарегистрировано снижение на 17,0%, с 17,0 [15,2 ÷ 18,9] до 14,1 на 100 тыс. [12,5 ÷ 15,7], в России – статистически значимое снижение на 24,8%, с 16,5 [16,2 ÷ 16,7] до 12,4 на 100 тыс. [12,2 ÷ 12,5]. В 2023 г. область среди субъектов РФ по стандартизованным показателям первичной заболеваемости женщин РМЖ занимала 30-е место; по смертности – разделила 13–14-е место с Камчатским краем [3, 4].

В области отмечен рост показателей первичной заболеваемости РМЖ женщин двух возрастных групп: до 50 лет – в 1,8 раза, с 34,9 [28,9 ÷ 40,9] до 63,3 на 100 тыс. [55,8 ÷ 70,8], и старше 50 лет – в 1,3 раза, со 180,9 [168,5 ÷ 193,3] до 231,8 на 100 тыс. [218,1 ÷ 245,4] (рис. 2). В 2023 г. среди всех видов злокачественных новообразований РМЖ занимал первое место в структуре смертности женщин Иркутской области, начиная с возрастной группы 30–34 года. Исключением являются две возрастные группы: женщины 40–44 лет, где превалировал рак шейки матки, и 80–84 лет, где РМЖ делил 1-е–2-е место с раком ободочной

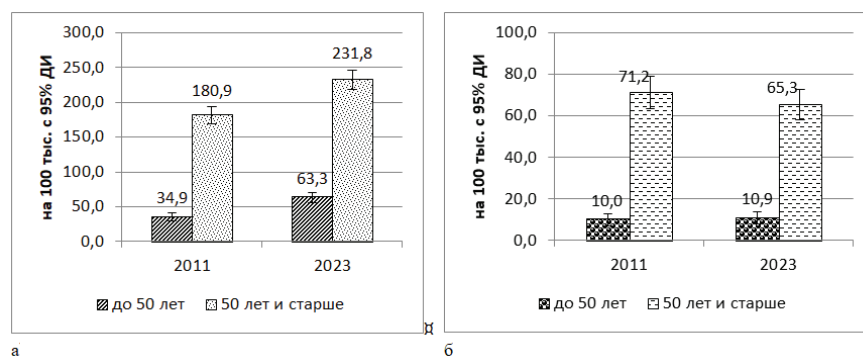


Рис. 2. Уровни первичной заболеваемости РМЖ женщин до 50 лет и старше 50 лет (а) и смертности от него (б) в Иркутской области в 2011 и 2023 гг. («грубые» показатели, на 100 тыс.)

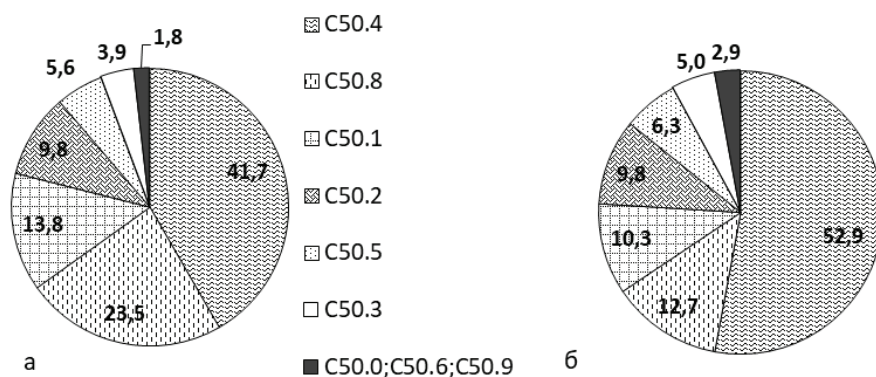


Рис. 3. Динамика локализационной структуры РМЖ женщин Иркутской области: а) 2011 г.; б) 2023 г., %

кишки. Показатель смертности у женщин до 50 лет от РМЖ увеличился на 9,0%, с 10,0 на 100 тыс. в 2011 г. [7,1 ÷ 12,9] до 10,9 на 100 тыс. в 2023 г. [7,8 ÷ 14,1]; у женщин старше 50 лет смертность снизилась на 8,3% – с 71,2 [63,4 ÷ 78,9] до 65,3 на 100 тыс. [58,1 ÷ 72,6] соответственно. Уровни смертности от РМЖ у женщин до 50 лет и старше 50 лет в отдельные годы статистически значимо отличались в 5–10 раз, при этом значимых изменений в уровне смертности от РМЖ у всех женщин не произошло (рис. 2).

У женщин Иркутской области рак чаще всего локализуется в верхненаружном (C50.4), верхневнутреннем (C50.2) квадрантах и центральной части (C50.1) молочной железы, занимая в разные годы 64–76% от общего числа зарегистрированных случаев, включая посмертные (рис.3). Кроме того, распространён РМЖ, выходящий за пределы одной и более локализаций C50.0–C50.6 по МКБ-10, хотя доля таких злокачественных новообразований с кодом C50.8 статистически значимо снизилась с 23,5% [20,9 ÷ 26,1] в 2013 г. до 12,7% [11,0 ÷ 14,4] в 2023 г.

Таблица 1

Оснащённость оборудованием и диагностические исследования по РМЖ в Иркутской области в 2011 и 2023 гг. (единицы)

Оборудование и исследования	2011	2023
Маммографические отделения/кабинеты	39	55
передвижные	1	2
флюораммы	-	3
Действующие маммографические аппараты	60	84
из них со сроком эксплуатации свыше 10 лет	10	44
Число рентгенологических профилактических исследований:	68963	175493
на плёночных аппаратах	60688	71302
на цифровых аппаратах и системах компьютерной радиографии	8275	104191
на передвижных установках	60634	3430
на аппаратах с функцией гомосинтеза	-	320
Число рентгенодиагностических исследований:	-	64734
на плёнке	-	82343
цифровых	-	153841
УЗИ	39736	67095
МРТ	240	15

Таблица 2

Качество оказания медицинской помощи женщинам с РМЖ в Иркутской области и РФ в 2011 и 2023 гг. (% и ед.)

Показатель	Иркутская область		РФ	
	2011	2023	2011	2023
Доля больных, выявленных на ранних стадиях (I и II), %	58,4	73,5*	65,0	75,2*
Доля больных, выявленных на поздних стадиях (III–IV ст.), %	40,2	26,6*	33,9	24,4*
Доля больных, выявленных активно, %	28,1	48,6*	27,1	44,0*
Доля морфологически подтвержденных диагнозов, %	98,6	99,8*	96,6	99,2*
Одногодичная летальность, %	11,7	5,1*	8,7	4,4*
Летальность, %	4,6	2,6	4,2	2,3*
Индекс накопления контингентов, ед.	8,8	10,5	9,5	10,7*
Отношение показателя одногодичной летальности отчетного года к показателю запущенности предыдущего года, ед.	0,75	0,53	0,87	0,56*
% от состоящих на учёте 5 лет и более	56,6	63,7*	57,6	64,0*

* Изменения статистически значимы [8, 9].

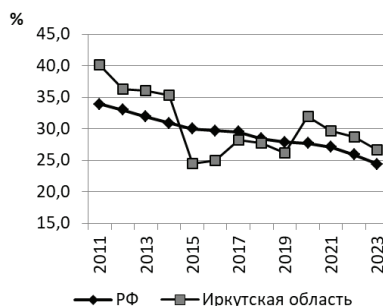


Рис. 4. Динамика запущенности РМЖ в III-IV стадиях в Иркутской области и РФ за 2011-2023 гг. (%)

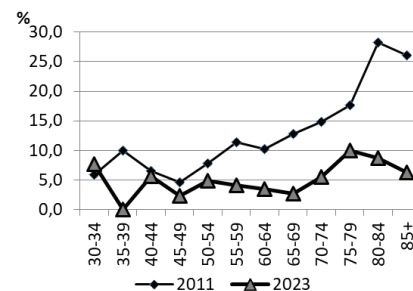


Рис. 5. Динамика одногодичной летальности женщин Иркутской области от РМЖ по отдельным возрастным группам в 2011 и 2023 гг. (%)

Исходы РМЖ во многом зависят от своевременного обращения женщин к врачу, доступности медицинской помощи, т.е. организации онкологической службы (табл. 1) и других факторов. За исследуемый период в Иркутской области улучшилась доступность онкологической помощи по РМЖ: в 1,4 раза увеличилось число маммографических отделений (кабинетов) и аппаратов. Правда, в настоящее время практически половина действующих аппаратов эксплуатируется свыше 10 лет.

Анализ качественных показателей, характеризующих организационные аспекты оказания медицинской помощи женщинам с РМЖ, позволяет не только оценить динамику этих показателей, но и выявить недостатки онкологической службы, от которых во многом зависит дальнейшая судьба этих женщин, качество их жизни [6, 12].

Об улучшении медицинской помощи женщинам в части диагностики РМЖ можно судить по следующим цифрам: в области за 2011-2023 гг. выросло число ультразвуковых исследований в 1,7 раза, число рентгенологических профилактических исследований – в 2,5 раза. Причём доля последних, выполненных на цифровых аппаратах и системах компьютерной радиографии, выросла в 5 раз (с 12,0% в 2011 г. до 59,4% в 2023 г.). За исследуемый период в России на 10,2% вырос удельный вес женщин, у которых был выявлен РМЖ на ранних стадиях (I и II), в Иркутской области рост значительно больше – на 15,1% (табл. 2).

О качестве диагностики можно судить по показателю запущенности, оценивая долю больных с выявленным раком в IV стадии для не визуальной локализации или суммарно с III–IV стадией при не визуальных локализациях [6–9]. Доля женщин с запущенным РМЖ в III–IV стадиях за 2011-2023 гг. в области статистически значимо снизилась с 40,2% [37,3 ÷ 43,2] до 26,6% [24,3 ÷ 28,9]; в РФ – с 33,9% [33,5 ÷ 34,3] до 24,4% [24,1 ÷ 24,7] (рис. 4). Но показатель запущенности в Иркутской области не имел чётко выраженной ежегодной тенденции к снижению: минимальные значения регистрировались в 2015-2019 гг., они были ниже общероссийских показателей, далее наблюдался рост показателя в 2020 г. и постепенный возврат к допандемическому уровню. По России показатель запущенности по РМЖ ежегодно снижался со среднегодовым темпом снижения 2,7%.

В течение исследуемого периода в Иркутской области улучшились все показатели медицинской помощи женщинам с РМЖ со статистически значимым различием 6 из 9 анализируемых показателей (табл. 2). По цифрам 2023 г. два показателя качества медицинской помощи благополучнее, чем в РФ: удельный вес больных, выявленных активно, и с морфологически подтвержденным диагнозом, что позволяет правильно и своевременно выбрать метод лечения [7] и добиться положительных результатов [12]. В области в 2023 г. по сравнению с 2011 г. снизился уровень одногодичной летальности от РМЖ среди женщин во всех возрастных группах старше 35 лет (рис. 5). Отношение одногодичной летальности в отчетном году к показателю запущенности предшествующего года позволяет определить частоту клинических ошибок при оценке опухолевого процесса. Специалисты считают неприемлемым значение, превышающее единицу. Согласно результатам анализа, фактические значения данного показателя по РМЖ и его снижение в 2023 г. до 0,56 в РФ и до 0,53 в Иркутской области свидетельствуют об улучшении качества диагностики.

Заключение. Для современной эпидемиологической ситуации по РМЖ в Иркутской области характерны: значимый рост «грубых» и стандартизованных показателей первичной заболеваемости, неизменность уровня смертности и незначимое снижение стандартизованных показателей смертности от РМЖ. В целом по России прослеживается тенденция к снижению относительных показателей смертности женщин от РМЖ, но не в Иркутской области, хотя некоторые сдвиги уже отмечены – пусть не значимое, но снижение смертности от РМЖ у женщин старше 50 лет на 8,3%, что свидетельствует о положительных успехах в лечении больных. В Иркутской области у женщин чаще всего диагностируют злокачественные новообразования в верхних квадрантах и центральной части молочной железы, а также рак, выходящий за пределы одной и более локализаций C50.0–C50.6 по МКБ-10.

Все показатели качества онкологической помощи женщинам с РМЖ улучшились: значимо снизились показатели запущенности, одногодичной летальности, выросли показатели ранней и активной выявляемости РМЖ, выживаемости пациентов и др. [6–9, 11]. В настоящее время по двум показателям онкопомощи женщинам с РМЖ область оценивается благопо-

лучнее, чем в среднем по РФ (активная выявляемость 48,6%; морфологически подтвержденные диагнозы в 99,8% случаев). Но резервы для совершенствования диагностики РМЖ в Иркутской области существуют, т.к. уровень остальных показателей онкопомощи женщинам с РМЖ, а также их динамика, пока ещё не достигли общероссийского уровня.

Вследствие совершенствования качества медицинской помощи по РМЖ, после возврата показателей к допандемийному уровню и достижения среднероссийского уровня, следует ожидать перелома в динамике и снижения уровня смертности от РМЖ. Мониторинг показателей качества медицинской помощи по отдельным муниципальным образованиям для выявления проблем на территориях поможет сдвинуть процесс в сторону улучшения ситуации и устранения неравенства при получении онкологической помощи [1, 12, 13].

Литература

1. Глобальное бремя онкологических заболеваний растёт параллельно с ростом потребности в услугах. Пресс-релиз ВОЗ. 1 февр. 2024. [Электронный ресурс] <https://www.who.int/ru/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>
2. The global burden of cancer is growing in tandem with the need for services. WHO press release. 1 Feb. 2024.
3. Зайкова З.А., Бобкова Е.В. О показателях здоровья населения Иркутской области, характеризующих ситуацию по злокачественным новообразованиям // Здоровье населения и окружающая среда. мат-лы Всероссийской конф. 2017. С. 133-137.
4. Zaikova Z.A., Bobkova E.V. On the health indicators of the population of the Irkutsk region, characterizing the situation with malignant neoplasms // Population health and the environment. Materials of the All-Russian Conference. 2017. P. 133-137.
5. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность)/Под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им.П.А.Герцена – филиал ФГБУ «МИЦ радиологии» Минздрава России, 2013: 289.
6. Malignant tumors in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2013: 289.
7. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна [и др.]. М.: МНИОИ им.П.А.Герцена – филиал ФГБУ «МИЦ радиологии» Минздрава России, 2024: 276.
8. Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprina [et al.]. M.: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 276.
9. Картографический анализ заболевае-

мости злокачественными новообразованиями населения региона Сибири и Дальнего Востока в 1993–2022 гг. / Жуйкова Л.Д. [и др.] // Вопросы онкологии. 2024. Т. 70. № 3. С. 481-492.

Cartographic analysis of the incidence of malignant neoplasms in the population of the region of Siberia and the Far East in 1993–2022. / Zhuykova L.D. [et al.] // Issues of oncology. 2024. T. 70. No. 3. P. 481-492.

6. Рак репродуктивной системы у женщин Республики Тыва / Кононова Г.А. [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2024. Т. 23. № 3. С. 5-14.

Cancer of the reproductive system in women of the Republic of Tyva / Kononova G.A. [et al.] // Siberian Journal of Oncology. 2024. T. 23. No. 3. P. 5-14.

7. Состояние медицинской помощи онкологическим больным на территории Амурской области / Гордиенко В.П. [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 1. С. 56-60.

The state of medical care for cancer patients in the Amur region / Gordienko V.P. [et al.] // Far Eastern Medical Journal. 2014. No. 1. P. 56-60.

8. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году/ Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2012: 240.

The state of cancer care for the population of Russia in 2011. Ed. V.I. Chissova, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2012: 240.

9. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году/ Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «МИЦ радиологии» Минздрава России, 2024: 262.

The state of cancer care for the population of Russia in 2023. Ed. HELL. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. M.: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 262.

10. Эпидемиология злокачественных новообразований в административных центрах Сибирского федерального округа / Чойнзонов Е.Л. [и др.] // Экология человека. 2020. № 11. С. 53-59.

Epidemiology of malignant neoplasms in the administrative centers of the Siberian Federal District / Choinzonov E.L. [et al.] // Human Ecology. 2020. No. 11. P. 53-59.

11. Allen T, James M, Frampton C, Robinson B, Withers N. Care of Seniors with Breast Cancer - Treatment Received and Refining Decision Making. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2022 Jul;34(7):472-479. doi: 10.1016/j.clon.2022.01.006.

12. El Masri J, Phadke S. Breast Cancer Epidemiology and Contemporary Breast Cancer Care: A Review of the Literature and Clinical Applications. Clin Obstet Gynecol. 2022 Sep 1;65(3):461-481. doi: 10.1097/GRF.0000000000000721.

13. Kibret AA, Jiang H, Yang H, Liu C. Patient journey and timeliness of care for patients with breast cancer in Africa: a scoping review protocol. BMJ Open. 2024 Sep 5;14(9):e081256. doi: 10.1136/bmjopen-2023-081256.

14. Li N, Deng Y, Zhou L, Tian T, Yang S, Wu Y, Zheng Y, Zhai Z, Hao Q, Song D, Zhang D, Kang H, Dai Z. Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195

countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. J Hematol Oncol. 2019 Dec

21;12(1):140. doi: 10.1186/s13045-019-0828-0.
15. Mokhtari-Hessari P, Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients:

review of reviews from 2008 to 2018. Health Qual Life Outcomes. 2020 Oct 12;18(1):338. doi: 10.1186/s12955-020-01591-x.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.13

УДК 617.721.6-002-02:616.72-002-021.3

С.Г. Боескорова, М.В. Афонская, В.М. Аргунова,
П.А. Слепцова, Т.Е. Бурцева, А.М. Аммосова, С.А. Евсеева,
А.А. Яковлев, М.М. Костик

УВЕИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ): ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

В статье представлено сплошное когортное ретроспективное исследование пациентов с диагнозом ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), проходивших обследование и лечение в Педиатрическом центре Республиканской больницы №1–Национального центра медицины им. М.Е. Николаева в 2016–2023 гг. Для детального анализа отобраны пациенты, развившие увеит. Распространенность увеита в РС(Я) составила на 100 000 детского населения 8,6, из них детей саха 11,8, русских – 5,6. Увеит среди детей с ЮИА чаще встречается у мальчиков национальности саха и чаще у детей более старшего возраста без взаимосвязи с типами ЮИА. Продemonстрирована низкая эффективность стартовой терапии метотрексатом. Все случаи увеита de-novo зафиксированы только у детей национальности саха, большая часть из которых мальчики.

Ключевые слова: увеит, ювенильный идиопатический артрит, дети, русские, саха, Якутия.

The article presents a comprehensive cohort retrospective study of patients diagnosed with JIA who underwent examination and treatment in the cardiorheumatology department of the Pediatric Center of the Republican Hospital No. 1 – the National Center of Medicine named after M.E. Nikolaev in 2016–2023. Patients who have developed uveitis have been selected for a detailed analysis. The prevalence of uveitis in the RS(I) was 8.6 per 100,000 children, of which 11.8 among Sakha children and 5.6 among Russians. Uveitis among children with JIA is more common in boys of Sakha nationality, and is more common in older children without correlation with types of JIA. Low efficacy of initial methotrexate therapy has been demonstrated. All cases of de novo uveitis have been recorded only in children of Sakha nationality, most of whom are boys.

Keywords: uveitis, juvenile idiopathic arthritis, children, Russians, Sakha, Yakutia.

Введение. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой одно из самых распространен-

ных хронических ревматических заболеваний из группы воспалительных артропатий неизвестной этиологии, возникающих у лиц моложе 16 лет, при длительности заболевания не менее 6 недель [28].

Увеит является одним из наиболее частых внесуставных проявлений ЮИА [16]. Это патологическое состояние, характеризующееся воспалением различных отделов сосудистой оболочки глаза и/или прилегающих структур [1, 24, 32, 36]. Клинически он может проявляться покраснением глаз, слезотечением, светочувствительностью, болевым синдром и снижением остроты зрения [31], что характерно для пациентов с энтезит-ассоциированным ЮИА [24]. Однако у пациентов с ЮИА увеит чаще носит бессимптомный или малосимптомный характер [24], в связи с чем требуется проведение тщательного скрининга [4]. Кроме того воспаление увеального тракта может

развиваться и в течение заболевания, что представляет собой клинически значимую проблему [31].

Увеит может приводить к осложнениям и последствиям, угрожающим зрению вплоть до полной слепоты, а также инвалидизации, в случае позднего начала или отсутствия эффективной терапии [17] и характеризуется значительными социально-экономическими потерями, как из-за прямых медицинских затрат, так и за счет влияния на качество жизни [33]. Кроме того, дети с увеитом имеют более тяжелое течение артрита, что может требовать более агрессивной иммуносупрессивной терапии [25]. Ранняя диагностика и своевременное междисциплинарное взаимодействие имеют решающее значение для долгосрочного прогноза заболевания [4, 34, 37].

Основная задача терапии пациента с ЮИА с поражением глаз – это достижение сначала медикаментозной, а за-

РБ№1–Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева: **БОЕСКОРОВА Саргылана Гаврильевна** – врач-ревматолог, аспирант МИ СВФУ, lanaboeskoroova@gmail.com, **АФОНСКАЯ Марина Викторовна** – врач-ревматолог, гл. внештат. ревматолог РС (Я), **АРГУНОВА Вера Маична** – врач-ревматолог, гл. внештат. ревматолог ДВФО, **СЛЕПЦОВА Полина Андреевна** – к.м.н., зав. отд.; Медицинский ин-т Северо-Восточного федерального ун-та им. М.К. Аммосова: **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., доцент, проф.; в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, **АММОСОВА Аэлита Михайловна** – к.м.н., доцент, **ЯКОВЛЕВ Александр Александрович** – врач-педиатр, аспирант СПб ГПМУ; **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП; **КОСТИК Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., проф. Санкт-Петербургской ГПМА.

тем безмедикаментозной ремиссии [8]. При ЮИА-ассоциированных увеитах применяется ступенчатая схема терапии [4, 8, 14, 37].

В настоящее время во многих странах разработаны клинические рекомендации по терапии ЮИА-ассоциированных увеитов [4, 2, 9].

Терапия увеита в первой линии включает в себя топические глюкокортикоиды, мидриатики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [4, 31]. Если установить контроль за воспалительным процессом не удастся, то переходят к назначению небиологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (нБМПП), к которым относится метотрексат, микрофенолат мофетил, лефлуномид и др. Показанием к назначению нБМПП является невозможность установления контроля над воспалительной активностью в течение 3 мес. при применении более 3 капель в сутки [14, 29]. При резистентном или агрессивном течении заболевания используется комбинированная терапия, которая включает в себя применение небиологических и биологических БМПП (бБМПП). Кроме того, бБМПП используется в случае непереносимости нБМПП [35]. Наиболее часто применяемым бБМПП является ингибитор ФНО-а – адалимумаб [35]. Также при тяжелом течении увеита в случае развития катаракты, глаукомы некоторым пациентам может потребоваться хирургическое вмешательство, что позволяет улучшить зрительные исходы у данной группы пациентов [21].

Цель и задачи исследования - на основе анализа республиканского регистра детей, больных ЮИА, изучить клинико-демографические данные пациентов, страдающих ЮИА с увеитом; оценить варианты течения увеита (активность процесса, дебют увеита по отношению к дебюту суставного синдрома); выявить варианты течения ЮИА, при которых достоверно чаще встречается увеит; оценить эффективность терапии.

Материал и методы исследования. В сплошное когортное ретроспективное исследование включены данные из истории болезни всех пациентов ($n=225$) с диагнозом ЮИА, проходивших обследование и лечение в кардиоревматологическом отделении Педиатрического центра Республиканской больницы №1–Национального центра медицины им. М.Е. Николаева в 2016-2023 гг.

Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицин-

ской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем на предмет соответствия положениям Хельсинкской декларации (номер 54 от 20.12.2021 г., решение №1). Все пациенты 15 лет и старше, а также законные представители пациентов любого возраста подписывали информированное согласие в истории болезни, разрешающее использование данных в анонимной форме. Все персональные данные пациентов были соответствующим образом скрыты.

Критерии включения: диагноз ювенильного идиопатического артрита (диагноз ЮИА устанавливался в соответствии с критериями ILAR [16]); возраст младше 18 лет.

Исследуемые параметры:

Из медицинской документации были извлечены следующие данные:

1) Демографические характеристики: пол, дата рождения, год заболевания, регион проживания, этническая принадлежность пациентов, семейный анамнез, провоцирующий фактор;

2) Клинические характеристики: подтип ЮИА, возраст дебюта ЮИА, число активных суставов в дебюте, наличие увеита (биомикроскопия, выполненная офтальмологом), время до развития увеита, наличие осложнений увеита;

3) Лабораторные характеристики: данные клинического анализа крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в дебюте, С-реактивный белок (СРБ) в дебюте, наличие антигена HLA-B27, позитивность по антинуклеарному фактору (АНФ);

4) Терапия: оценивались применение небиологических и биологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (нБМПП) и бБМПП) и сроки их применения;

5) Исходы: достижение ремиссии увеита согласно критериям SUN [4]. Проводилось сравнение пациентов с увеитом ($n=23$) и без ($n=202$).

Статистический анализ данных выполнялся с использованием программы Statistica 10. Категориальные данные были представлены абсолютными значениями. Сравнение независимых категориальных переменных анализировались с помощью составления таблиц сопряженности 2×2 и точного критерия Фишера. Количественные переменные проверялись на нормальность с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и были представлены средним значением, медианой, квартилями (25%; 75%). Для сравнения двух независимых количественных переменных применялся критерий

Манна-Уитни в связи с отсутствием нормального распределения. Значение $p < 0,05$ считалось достоверным.

Результаты исследования. *Частота увеита в популяции пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в Республике Саха (Якутия)*

Всего в республиканском регистре на 01.01.2024 состоит 225 детей с ЮИА: 107 девочек (47,6%) и 118 мальчиков (52,4%). Медиана возраста дебюта ЮИА составила 9 (5; 12) лет. По этнической принадлежности преобладали дети саха – 168 (74,7%), на втором месте русские – 49 (21,8), детей других национальностей – 8 (3,5%). Увеит был диагностирован у 18 детей саха (78,2%) и 4 (17,4%) детей русских. Распространенность увеита в РС(Я) составила 8,6 на 100 000 детского населения, из них среди детей саха – 11,8 и русских – 5,6. Увеит чаще встречался у городских жителей – 15/23 (65,2%) и реже у сельских 8/23 (34,8%), однако различия недостоверны ($p=0,283$).

Демографическая характеристика пациентов с увеитами. Медиана возраста дебюта артрита составила 8,0 (4,0; 12,0) года, медиана возраста развития увеита составила 10,0 (6,0; 13,0) года. Увеит был диагностирован у 23 (10,2%) детей, у 5 из 23 (21,7%) увеит носил манифестный, симптоматический характер (синдром «красного глаза»). Увеит был диагностирован у 18/168 (10,7%) детей саха и 4/49 (8,2%) русских ($p=0,603$) и 1/8 (12,5%) ребенка из этнической группы, отличной от саха и русских. Передний увеит зафиксирован у 15 детей (65,2%), панuveит у 2 детей (8,7), информация о типе увеита отсутствует у 6 (26,1%) детей. Манифестный увеит встречался преимущественно ($p=0,098$) у пациентов с ЭАА (энтезит-ассоциированный артрит) - 4/5 (80%) и в одном (20%) случае при ОА (олигоартрит) варианте, хронический малосимптомный увеит встречался у пациентов с ОА ($n=9/18$, 50%), ЭАА ($n=5/18$, 27,8%) и полиартритом ($n=4/18$, 22,2%). Манифестный увеит чаще встречался у мальчиков (80%), нежели у девочек (44,4%) и был высоко ассоциирован с антигеном HLA B27 (80%, $p=0,034$). Согласно анатомической классификации, все случаи манифестного увеита были передними увеитами. Все случаи манифестного увеита были зафиксированы у пациентов саха, и ни одного случая не было среди русских пациентов.

Среди пациентов с ЮИА и увеитом было 11 (47,8%) девочек и 12 (52,2%) мальчиков, средний возраст дебюта

ЮИА, ассоциированного с увеитом, составил 9 лет (5; 12 лет). Медиана возраста артрита у мальчиков составила 9,0 года (6,0; 12,0) по сравнению с девочками – 8,0 (3,0; 13,0; $p=0,371$), медиана возраста увеита у мальчиков была 11,5 года (7,5; 15,0) по сравнению с девочками – 10,0 (4,0; 13,0; $p=0,216$). Возраст дебюта ЮИА был одинаковым ($p=0,678$) у детей, развивших (8,0 года (5,0; 12,0)) и не развивших увеит – 9,0 (5,0; 12,0). У трех пациентов (13%) увеит был диагностирован совместно с артритом, у трех (13%) увеит развился до развития артрита и у 17 чел. (74%) - после дебюта суставного синдрома. Увеит де novo был выявлен у 4/23 детей (17,4%). У 56,5% пациентов (13 чел.) увеит носит двусторонний характер. Среди детей с увеитом наиболее часто встречался олигоартрит 10/23 (43,5%), ЭАА 9/23 (39,4%) и реже полиартрит 4/23 (17,4%). АНФ встречался у 7/23 (30,4%) детей с увеитом и 28/41 (68,3%) детей без увеита ($p=0,459$). Антиген HLA B27 встречался с одинаковой частотой ($p=0,748$) в группе детей с увеитом 9/23 (39,1%) и без – 79/198 (39,9%), однако дети, позитивные по антигену HLA B27, имели более старший возраст дебюта артрита 12,0 (9,0; 13,0) vs. 6,0 (3,0; 9,0) года ($p=0,023$) и увеита 12,0 (11,0; 17,0) vs. 8,5 (5,0; 12,0) года ($p=0,027$). Панувеит встречался у одного ребенка с полиартикулярным и одного - с олигоартикулярным вариантами ЮИА, тогда как передний увеит примерно с одинаковой частотой встречался у пациентов с олигоартикулярным (53,3%) и энтезит-ассоциированным (40,0) вариантами ЮИА и редко (6,7%) с полиартикулярным вариантом.

Частота увеита достоверно не зави-

села от категории ЮИА. Увеит встречался у 9/99 (9,1%) детей с ЭАА, у 4/33 (12,1%) детей с полиартикулярным вариантом и у 10/76 (13,2%) детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА ($p=0,713$). Наибольший возраст артрита 12,0 (9,0; 13,0) и увеита – 12,0 (11,0; 17,0) года был у пациентов с ЭАА, меньший возраст артрита – 9,5 (4,8; 12,5) и увеита – 11,5 года (9,0; 14,5) у детей с полиартикулярным вариантом и наименьший возраст артрита 4,5 (3,0; 8,0, $p=0,043$) и увеита – 6,0 года (4,0; 10,0, $p=0,021$) был у детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА (рисунк а-б).

Среди детей с псориазом и псориазическим артритом случаев увеита зафиксировано не было. Увеит наиболее часто встречался среди пациентов с ЭАА 9/99 (39,1%), олигоартритом – 10/76 (43,4%). Взаимосвязи вовлечения конкретных суставов с риском развития увеита установлено не было. Среди лабораторных тестов пациенты, развившие ЮИА в дебюте, имели более высокий ($p=0,034$) уровень гемоглобина 123 (113; 140) г/л по сравнению с детьми без увеита – 116 (106; 126) г/л. Различий в других маркерах воспаления в дебюте ЮИА не выявлено.

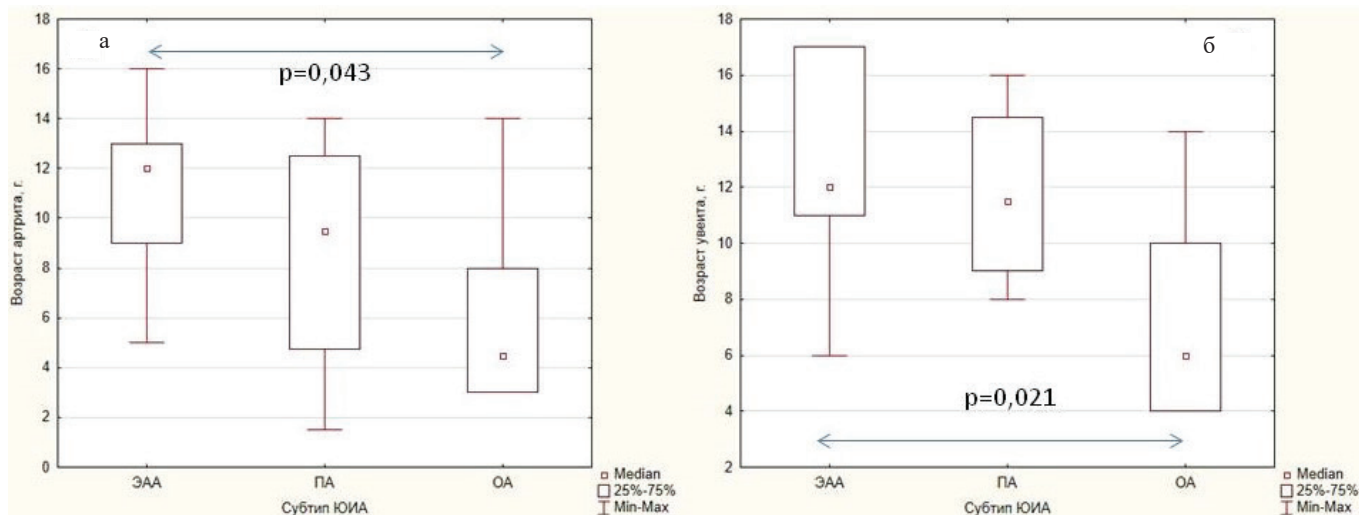
Осложненное течение увеита выявлено у 7/23 (30,4%) детей, из них у 2 (100%) детей с панувеитом и 4/15 (26,7%) детей с передним увеитом ($p=0,042$). Наиболее часто осложненное течение увеита было у детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА (71,4%), без связи с носительством антигена HLA B27 (14,3% позитивных случаев). Осложненное течение увеита реже встречалось у детей саха (22,2%), нежели у русских (60,0%). Катаракту развили 6/23 (26,1%) детей,

она была самым частым вариантом осложненного течения увеита – 6/7 (85,7%). Оперативное лечение было проведено 5/23 (21,7%) детям с увеитом: экстракция катаракты с имплантацией искусственного хрусталика - интраокулярной линзы ($n=2$). Отслойка сетчатки имела место у одной девочки, и у одного ребенка диагностирована дистрофия роговицы.

Анализ терапии и исходов больных с ЮИА и увеитом. Исходно метотрексат получали 22 ребенка (95,6%). Циклоспорин добавлен к терапии метотрексатом у 6 детей (26%) – у трех (13%) в связи с высокой активностью суставного синдрома, у одного (4,3%) метотрексат был заменен на циклоспорин в связи с непереносимостью, у двух пациентов (8,7%) циклоспорин добавлен к терапии в связи с выявленным увеитом. Один ребенок сейчас находится на комбинированной терапии метотрексатом и циклоспорином, второй ребенок получает циклоспорин с тофацитинибом. Монотерапию циклоспорином получает один ребенок (4,3%).

В данное время монотерапию метотрексатом получают 5/22 детей (22,7%), эпизоды увеита у этих детей были однократно, купировались на фоне применения местных ГКС. Купирование увеита на фоне терапии топическими ГКС и метотрексатом у пяти детей отмечено на 3-4-й неделе лечения. Рецидивов увеита выявлено не было.

Всего терапию бБМПП получали 16 детей (69,5%) с ЮИА-ассоциированным увеитом. Перевод на генно-инженерную (ГИ) терапию у большинства был обусловлен тяжестью артрита и рецидивирующим течением увеита. У



Возраст дебюта артрита (а) и увеита (б) в исследуемой группе

6 (37,5%) детей перевод на ГИБП обусловлен тяжестью артрита и рецидивирующим течением увеита, из них три увеита *de novo*: из-за тяжести артрита был назначен этанерцепт, далее в связи с рецидивирующим/тяжелым увеитом инициирована терапия адалимумабом. Рецидивирующий и тяжелый увеит был причиной перевода на ГИБП у 8 (50,0%) детей – все они получают адалимумаб. Перевод на ГИБП из-за тяжести артрита обусловлен у двоих детей (12,5%) – один ребенок получает адалимумаб, второй – этанерцепт, эпизод увеита был однократно, увеит *de novo*. Непереносимость метотрексата и тяжесть артрита были причиной перевода на ГИБП у двоих детей (9,1%) – одна девочка (АНФ-позитивная, HLA B27-негативная) получает адалимумаб, второй ребенок получает тофацитиниб в комбинации с циклоспорином. Тофацитиниб является третьим препаратом (после применения адалимумаба, абатацепта, вследствие обострения суставного синдрома на каждом из препаратов). По увеиту достигнута ремиссия на адалимумабе через 4 нед., артрит I степени активности сохраняется на терапии тофацитинибом.

Адалимумаб получали 14 (87,5%) пациентов от общего числа детей, лечившихся биологическими БМПП: 9 детей (56,2%) находятся на комбинированной терапии метотрексатом и адалимумабом, адалимумаб был добавлен по комбинированным показаниям – по тяжести течения артрита и рецидивирования увеита. Монотерапию адалимумабом получают 4 детей (25%), у них метотрексат отменен в связи с ремиссией. Ремиссия активного увеита на фоне терапии адалимумабом была достигнута у 12 из 14 больных, получавших адалимумаб (86%), через 2 (2; 8) нед. от начала лечения.

Одна девочка получает мофетила микофенолат в комбинации с адалимумабом. Мофетила микофенолат был назначен офтальмологами в связи с тяжестью увеита, суставной синдром появился позже. После появления суставного синдрома увеит рецидивировал, к терапии был добавлен адалимумаб. Ребенок позитивный по HLA B27 и отрицательный по АНФ. В данное время увеит носит вялотекущий характер, по артриту достигнута ремиссия.

Один пациент получает комбинированную терапию – метотрексат с этанерцептом, увеит был *de novo*, эпизод увеита был один раз, быстро купировался на фоне применения ГКС и комбинированной терапии, что послужило

поводом не отменять терапию этанерцептом. Среди пациентов, с ЮИА-ассоциированным увеитом, получающих биологическую БМПП, сопутствующую терапию небиологическим БМПП получают 12/16 пациентов (75%), из них 10 пациентов (83,3%) получают метотрексат в дозе 15 мг/м² в нед., один (8,3%) получает циклоспорин А в дозе 3 мг/кг/сут и один пациент (8,3%) получает мофетила микофенолат 600 мг/м² x 2 раза в сут.

На фоне терапии БМПП у 13/16 (81,3%) детей достигнута ремиссия увеита. Трое детей (18,7%) наблюдаются с подострым и вялотекущим увеитом. Ремиссия артрита достигнута у 9 пациентов (56,3%), у 7 (43,8%) артрит имеет низкую степень активности. Возраст дебюта артрита, увеита и время между артритом и увеитом не оказывали влияния на вероятность достижения ремиссии по увеиту.

Ремиссия увеита была чаще при неосложненном варианте увеита (93,8% vs. 71,4%), была ассоциирована с ремиссией по суставному синдрому (70 vs. 33,3), чаще фиксировалась среди пациентов с энтезит-ассоциированным (45,0), олигоарткулярным (40,0) и реже среди пациентов с полиарткулярным (15,0%) вариантами ЮИА. Ремиссия увеита зафиксирована у всех пациентов мужского пола и у 72,7% девочек ($p=0,052$), а также у всех носителей антигена HLA B27 (100% vs. 78,6%) не была связана с типом манифестации увеита: частота ремиссии при остром манифестном увеите составила 80%, а при хроническом увеите – 88,9%. Среди типов увеита ремиссия чаще фиксировалась среди пациентов с передним увеитом (86,7%) и реже среди пациентов с панувеитом (50,0%).

Увеит *de novo*. На фоне терапии этанерцептом у четырех детей (17,4%) развился увеит *de novo*. Дети с увеитом *de novo* имели младший возраст артрита – 5,0 (2,3; 9,5) года по сравнению с остальными детьми 9,0 (5,0; 13,0) года ($p=0,180$) и сопоставимый возраст дебюта увеита 11,0 (8,0; 14,5) года по сравнению с остальными детьми 10,0 (6,0; 13,0) года ($p=0,654$). Все случаи такого увеита развились у детей, получавших терапию этанерцептом. Увеит *de novo* был только у детей сахара и составил 2,4% от общего числа детей сахара с ЮИА ($p=0,297$). При распределении пациентов с увеитом *de novo* по подтипам ЮИА у одного пациента был ЭАА, у одного полиартрикулярный вариант, у двух олигоартрикулярный вариант ЮИА. Во всех случаях

увеит *de novo* был хроническим неосложненным неманифестным передним увеитом. Все пациенты были серонегативными по АНФ, взаимосвязи с носительством антигена HLA B27 не выявлено ($p=0,601$). Ремиссия достигнута во всех случаях увеита *de novo*.

У первого пациента дебют ЮИА в возрасте 1,5 года, увеит развился через 8,5 года после дебюта ЮИА в 10 лет, ребенок был на базисной терапии метотрексатом, который был отменен в связи с непереносимостью. Был назначен циклоспорин, на 6-й год заболевания из-за активности суставного синдрома был назначен этанерцепт. Через 2 года терапии этанерцептом развился увеит, назначен адалимумаб в комбинации с метотрексатом. Ребенок негативный по антигену HLA B27. В данное время девочка в ремиссии.

У второго ребенка дебют ЮИА развился в 7 лет. Мальчик в течение трех лет получал терапию метотрексатом, однако в связи с активностью артрита был назначен этанерцепт. Спустя 2 года терапии этанерцептом и метотрексатом, на 5-м году болезни в возрасте 12 лет развился увеит, назначен адалимумаб. Ребенок был отрицательный по АНФ и HLA B27. В данное время пациент в ремиссии.

У третьего ребенка (мальчик) ЮИА развился в 12 лет, была инициирована терапия метотрексатом, этанерцепт назначен спустя 1 мес. заболевания в связи с высокой активностью артрита. Ребенок в течение 6 лет получал комбинированную терапию метотрексатом и этанерцептом. Увеит развился на 5-м году заболевания в возрасте 17 лет и быстро купировался при помощи топических кортикостероидов. Мальчик продолжает получать этанерцепт в комбинации с метотрексатом. Ребенок отрицательный по АНФ и позитивный по антигену HLA B27. В данное время пациент в ремиссии по увеиту, по артриту сохраняется низкая степень активности.

Четвертый ребенок заболел ЮИА в возрасте 3 лет и в течение двух лет получал терапию метотрексатом, далее назначен этанерцепт в связи с активностью артрита, однако спустя 2 года терапии этанерцептом в возрасте 6 лет развился увеит, что потребовало назначения адалимумаба. Ребенок был отрицательный по АНФ и по антигену HLA B27. В данное время пациент в ремиссии. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице.

Обсуждение. Целью нашего исследования было изучить клинико-демографические данные пациентов,

Характеристика пациентов с увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом

Возраст дебюта, г.	Возраст увеита, г.	Пол	Национальность	АНФ	HLA B 27	Тип ЮИА, IAR [2]	Манифестный увеит	Тип увеита	Последовательность терапии	Отмена метотрексата	Текущая терапия	Осложнения	Ремиссия артрит	Ремиссия увеит	Увеит de novo
7	11	М	С	НД	+	ЭАА	О	НД	МТТ>ГКС+МТТ> МТТ	-	МТТ	-	+	+	-
3	4	Ж	Р	НД	-	ОА	Х	ПАН	МТТ>ЦсА>ГКС+ЦсА>ЦсА	+(НЯ)	ЦсА	АФ, ОС	+	+	-
3	5	Ж	У	НД	-	ОА	Х	НД	МТТ>МТТ+ЦсА+ГКС> МТТ+ЦсА	-	МТТ+ЦсА	-	+	+	-
12	13	М	С	+	+	ЭАА	О	П	МТТ>ГКС+МТТ+АДА> МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	+	+	-
8	10	Ж	Р	-	-	ОА	Х	П	МТТ>ГКС+МТТ> МТТ	-	МТТ	-	+	+	-
9	12	М	С	+	+	ЭАА	Х	П	МТТ>МТТ+ГКС+АДА> МТТ+АДА>АДА	+(РЕМ)	АДА	-	-	+	-
8	8	Ж	С	+	-	ПА	Х	П	МТТ>МТТ+ЦсА>ГКС+МТТ+ЦсА>ЦсА>АДА	+(НЯ)	АДА	-	-	+	-
4	4	Ж	Р	НД	-	ОА	Х	П	МТТ>ГКС+МТТ> МТТ	-	МТТ	АФ,КАТ	+	+	-
16	17	М	С	-	+	ЭАА	О	П	МТТ>ГКС+МТТ> МТТ	-	МТТ	-	-	+	-
5	6	М	Р	-	+	ЭАА	Х	НД	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	КАТ,АФ	+	+	-
5	6	М	С	+	-	ОА	Х	П	МТТ>ГКС+АДА>АБА>ЦсА+ТОФ>ЦсА+ТОФ	+(НЯ)	ЦсА+ТОФ	ДР	-	+	-
11	13	Ж	С	НД	-	ПА	Х	НД	МТТ>МТТ+ЦсА>ГКС+МТТ+ЦсА>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	+	+	-
9	9	М	С	-	-	ОА	Х	П	ГКС+МТТ> МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	АртФ, КАТ, ДР	+	+	-
10	10	М	С	+	+	ЭАА	О	П	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	-	+	-
14	16	Ж	С	+	-	ПА	Х	ПАН	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	КАТ	-	-	-
16	17	М	С	-	+	ЭАА	Х	П	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	+	+	-
14	14	Ж	С	-	-	ОА	Х	П	ГКС> ГКС+ММФ>ММФ+АДА	-	ММФ+АДА	КАТ,РШ, АртФ	+	-	-
4	4	Ж	С	+	-	ОА	О	П	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	-	-	-
13	12	Ж	С	-	+	ЭАА	Х	П	ГКС> МТТ	-	МТТ	-	+	+	-
1,5	10	Ж	С	НД	-	ПА	Х	НД	МТТ>МТТ+ЦсА>ЭТА> ГКС+АДА>АДА	+(НЭ)	АДА	-	+	+	+
7	12	М	С	-	-	ОА	Х	П	МТТ>МТТ+ЭТА>ГКС+МТТ+АДА>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	+	+	+
12	17	М	С	-	+	ЭАА	Х	НД	МТТ>МТТ+ЭТА> ГКС+ МТТ+ЭТА>МТТ+ЭТА	-	МТТ+ЭТА	-	-	+	+
3	6	М	С	-	-	ОА	Х	П	МТТ>МТТ+ЭТА> ГКС+МТТ+АДА>МТТ+АДА>АДА	+(РЕМ)	АДА	-	+	+	+

Примечание. АДА – адалимумаб, АНФ – антинуклеарный фактор, АртФ – артифакция, АФ – афакия, ГКС – глюкокортикостероиды, ДР – дистрофия роговицы, Ж – женский, КАТ – катаракта, М – мужской, ММФ – мофетила микофенолат, МТТ – метотрексат, НД – нет данных, НЭ – неэффективность, НЯ – нежелательные явления, О – острый (манифестный) увеит, ОА – олигоартрит, ОС – отслойка сетчатки, П – передний увеит, ПА – полиартрит, ПАН – панувеит, РЕМ – ремиссия, Р – русский/ая, РШ – ретиношизис, С – саха, ТОФ – тофацитиниб, У – узбечка, Х – хронический увеит, ЦсА – циклоспорин А, ЭАА – энтезит-ассоциированный артрит.

страдающих ЮИА-ассоциированным увеитом. В ходе работы было выявлено, что средний возраст дебюта увеита составил 10,0 года (6,0; 13,0), что не согласуется с международными данными [7, 13, 38]. Стоит отметить, что в нашей работе также не было выявлено ассоциации увеита с типом артрита, что противоречит международным данным, так увеит обычно ассоциирован с олигоартикулярным вариантом ЮИА или энтезит-ассоциированным вариантом [6, 15, 33], расхождения могут быть связаны с малым размером выборки либо с этническими особен-

ностями заболевания в Республике Саха (Якутия), где преобладающим типом артрита является энтезит-ассоциированный вариант ЮИА [26]. Это также может объяснять примерно равное распределение по полу с небольшим преобладанием мальчиков, что также противоречит основным результатам исследования, где девочки болеют чаще, чем мальчики. Распределение увеита по полу практически полностью отражает распределение по подтипам ЮИА, описанное ранее [26]. Отсутствие в выборке некоторых подтипов ЮИА (псориатический, недифферен-

цированный) можно также объяснить малым объемом выборки. Данные об иммунологических характеристиках также не соответствуют международным представлениям о роли АНФ и HLA-B27 антигена, что отражает ранее опубликованные данные по эпидемиологии ЮИА в Республике Саха [19, 31].

В настоящее время как небιологические, так и биологические БМПП считаются довольно эффективной терапией, позволяющей установить контроль за воспалительным процессом. Терапия метотрексатом, согласно данным систематического обзора и ме-

таанализа, показала эффективность в 73% случаев [11], в нашем исследовании пролонгированную терапию метотрексатом получают 22,7% детей из тех, кому он был назначен. Однако учитывая, что у части пациентов были смешанные показания к переключению на ГИБП (артрит и увеит), более точную цифру ответчиков на метотрексат представить затруднительно.

Среди БМПП чаще использовалась группа антиФНО альфа, 87,5% процентов получали терапию адалимумабом. В настоящее время комбинация адалимумаба с метотрексатом обладает наибольшим уровнем эффективности и доказательности для лечения ЮИА ассоциированного увеита. Существует как минимум 2 рандомизированных контролируемых исследования, подтверждающих его эффективность [3, 10, 27]. В нашем исследовании адалимумаб как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом был достаточно эффективным, что согласуется с современными литературными данными.

В нашем исследовании у 4 детей развился увеит de novo на фоне терапии этанерцептом. В настоящее время этанерцепт не рекомендован пациентам с ЮИА-ассоциированным увеитом в связи с его низкой эффективностью, по сравнению с адалимумабом [10]. В литературе известны факты развития увеита у пациентов, получавших этанерцепт [12, 18, 30], что в целом согласуется с нашими данными, однако уверенно утверждать о причинно-следственной связи увеита и терапии этанерцептом в настоящее время не представляется возможным [20].

Также необходимо отметить, что в нашем исследовании был пациент на терапии тофацинитибом, в связи с плохо контролируемым суставным синдромом. В настоящее время нет достаточных данных об эффективности ингибиторов янус-киназы при ЮИА-ассоциированных увеитах, однако единичные описания клинических случаев показывают возможность использования этого класса препаратов в лечении увеитов [5]. У нашего пациента, получающего терапию тофацинитибом, не зафиксировано обострений увеита, несмотря на резистентный характер заболевания и частую смену БМПП.

В отношении увеитов de-novo стоит отметить, что его развили 4 ребенка, получавших этанерцепт, что составило 17,4% от общего числа детей с увеитами, при этом все пациенты были национальности саха и 3/4 (75%) были

мальчики. Среди детей национальности саха частота увеита de-novo была еще более высокой и составила 4/18 (22,2%), что существенно превышает известные данные о частоте увеита de-novo. В большинстве исследований его частота составляет около 6,7% [22]. У мальчиков медиана возраста была на 1,5 года старше, что также отражает ассоциацию с преобладанием ЭАА среди детей Республики Саха.

Частота хирургических вмешательств у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и увеитом остается высокой. Это связано с тем, что увеит часто приводит к осложнениям, таким как катаракта, глаукома, лентовидная кератопатия, а также передние и задние синехии, что требует хирургической коррекции для улучшения прогноза зрительных функций. По литературным данным, около 29% пациентов нуждаются в оперативном вмешательстве [23], что соответствует и нашим результатам.

Ограничения исследования связаны с ретроспективным характером исследования, ограниченным числом участников исследования. Выбор терапии у детей с ЮИА был зачастую связан с артритом и увеитом, что затрудняет оценку эффективности конкретного вида терапии в отношении увеита. Наличие утерянных данных также оказывает влияние на результаты исследования.

Заключение. В нашем исследовании продемонстрированы основные эпидемиологические, клинические особенности течения увеитов, ассоциированных с ЮИА, а также исходы на фоне терапии, в Республике Саха (Якутия). Увеит среди детей с ЮИА чаще встречается у мальчиков национальности саха и чаще у детей более старшего возраста. Мужской пол, неосложненное течение увеита и носительство антигена HLA B27 были ассоциированы с лучшими показателями достижения ремиссии увеита. Не установлено связи с типами ЮИА, продемонстрирована низкая эффективность стартовой терапии метотрексатом. Все случаи увеита de-novo зафиксированы только у детей национальности саха, большая часть из которых мальчики. В целом эпидемиология увеитов отражает эпидемиологические особенности ЮИА в Республике Саха, однако необходимы последующие эпидемиологические исследования.

Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Физическое развитие и состояние здоровья детского населения в условиях Крайнего

Севера (на примере Якутии)» (номер госрегистрации: 1021062411641-9-3.2.3), госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2023-0003).

Литература

1. Аклаева Н.А., Аветисов С.Э., Егоров Е.А. Национальное руководство по офтальмологии. 2-е изд. ГЭОТАР-Медиа, 2022. 904 с.
2. Aklaeva N.A., Avetisov S.E., Egorov E.A. National manual of ophthalmology. 2nd ed. GEOTAR-Media, 2022; 904 p.
3. Клинические рекомендации. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом / Общероссийск. обществен. орг. «Ассоциация врачей-офтальмологов». МЗ РФ, 2017.
4. Clinical recommendations. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Sect. All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists". 2017.
5. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis/ Ramanan AV, Dick AD, Jones AP [et al.] // N Engl J Med. 2017 Apr 27;376(17):1637–46.
6. Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis. Arthritis Care Res./ Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, [et al.] // American College of Rheumatology/2019 2019 Jun;71(6):703–16.
7. Bauermann P, Heiligenhaus A, Heinz C. Effect of Janus Kinase Inhibitor Treatment on Anterior Uveitis and Associated Macular Edema in an Adult Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis. Ocul Immunol Inflamm. 2019 Nov 17;27(8):1232–4.
8. Chronic Uveitis in Children/Kumar P, Gupta A, Bansal R, [et al.] // Indian J Pediatr. 2022 Apr;89(4):358–63.
9. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ)/Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, [et al.] //Pediatr Rheumatol. 2019 Dec;17(1):15.
10. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus/Bou R, Adán A, Borrás F [et al.] //Rheumatol Int. 2015;35(5):777.
11. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative/ Constantin T, Foeldvari I, Anton J, [et al.] //Ann Rheum Dis. 2018 Aug; 77(8):1107–17.
12. Current evidence of anti-tumor necrosis factor α treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs/ Simonini G, Druce K, Cimaz R, [et al.] //Arthritis Care Res. 2014 Jul; 66(7):1073–84.
13. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach/Simonini G, Paudyal P, Jones GT, [et al.] //Rheumatol Oxf Engl. 2013 May;52(5):825–31.
14. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis/Heinrike Schmeling, Schmeling H, Gerd Horneff, [et al.] //Rheumatology. 2005 Aug 1;44(8):1008–11.
15. Evaluation of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis- Associated Uveitis from Rheumatology Perspective/ Bağlan E, Özdel S, Özdemir K, [et al.]// Turk J Pediatr Dis. 2022 Feb 28;1–4.
16. Evidence-based, interdisciplinary guide-

lines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis/Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, [et al.]. // Rheumatol Int. 2012 May;32(5):1121–33.

15. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in Turkey: A retrospective study, JUPITER/Sahin S, Acari C, Sonmez HE, [et al.]. // Pediatr Rheumatol Online J. 2021 Aug 23;19(1):134.

16. Here Comes the SUN (Part 2): Standardization of Uveitis Nomenclature for Disease Classification Criteria/Van Gelder RN, Sen HN, Tufail A, [et al.]. // Am J Ophthalmol. 2021 Aug;228:A2–6.

17. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature/ Carvounis PE, Herman DC, Cha S, [et al.]. // Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol. 2006 Mar;244(3):281–90.

18. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis/Pirjo Tynjälä, Tynjälä P, Päivi Lindahl, [et al.]. // Ann Rheum Dis. 2006 Oct 26;66(4):548–50.

19. Juvenile idiopathische Arthritis/Klotsche J, K. Minden, Minden K, [et al.]. 2007 Jan 1;175–262.

20. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. Arthritis Rheum. 2007 Oct;56(10):3248–52.

21. Long-term outcomes of cataract surgery in children with uveitis/Yangzes S, Seth N, Singh R, [et al.]. // Indian J Ophthalmol. 2019;67(4):490.

22. Occurrence of uveitis and flares in juvenile idiopathic arthritis patients upon tumour necrosis factor (tnf)-inhibitors. /Bauks C, Zimmer A, Hopsch T, [et al.]. In: Scientific Abstracts [Internet].

BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2024 [cited 2024 Sep 13]. p. 1164.2-1165. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2024-eular.2027>

23. Outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis and spondyloarthritis patients – a 5-year follow up study/ Pinheiro FO, Leuzinger-Dias M, Fernandes BM, [et al.]. In: XXXIX Congresso Brasileiro de Reumatologia [Internet]. Sociedade Brasileira de Reumatologia; 2022 [cited 2024 Sep 13]. Available from: <http://www.reumatologia.org.br/downloads/anais2022/%28D%291754.pdf>

24. Pediatric uveitis: A comprehensive review/ Maleki A, Anesi SD, Look-Why S, [et al.]. // Surv Ophthalmol. 2022 Mar;67(2):510–29.

25. Presence of uveitis as indicator of juvenile idiopathic arthritis severity: results of a retrospective cohort study/Yakovlev A.A., Gaidar E.V., Belozorov K.E., [et al.]. // Pediatr. 2023 Jul 6;14(2):37–47.

26. Prevalence and structure of juvenile idiopathic arthritis in children in the Republic of Sakha (Yakutia)/Vinokurova F.V., Argunova V.M., Sleptsova P.A., [et al.]. // Yakut Med J. 2020;(4):6–9.

27. Quartier P. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Chronic Uveitis: Recent Therapeutic Approaches. J Clin Med. 2021 Jun 30;10(13):2934.

28. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. 2007;369.

29. Risk of Cataract Development among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis Treated with Topical Corticosteroids/ Thorne JE, Woreta FA, Dunn J, [et al.]. // Ophthalmology. 2010 Jul;117(7):1436–41.

30. Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with anti-TNFα

agents/ Rotraud K. Saurenmann, Saurenmann RK, Alex V. Levin, [et al.]. // J Pediatr. 2006 Dec 1;149(6):833–6.

31. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Clin Immunol. 2020 Feb;211:108322.

32. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005 Sep;140(3):509–16.

33. The economic burden of juvenile idiopathic arthritis-results from the German paediatric rheumatologic database/Minden K, Niewerth M, Listing J, [et al.]. // Clin Exp Rheumatol. 2009 Sep 1;27(5):863–9.

34. The Large Hellenic Study of Uveitis: Diagnostic and Therapeutic Algorithms, Complications, and Final Outcome/ Kalogeropoulos D, Asproudis I, Stefanidou M, [et al.]. // Asia-Pac J Ophthalmol. 2023 Jan;12(1):44–57.

35. Update on biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis/Thomas J, Kuthyar S, Shantha JG, [et al.]. // Ann Eye Sci. 2021 Jun;6:19.

36. Update on the management of uveitis in children: an overview for the clinician/Kim L, Li A, Angeles-Han S, [et al.]. // Expert Rev Ophthalmol. 2019 Sep 3;14(4–5):211–8.

37. Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis./Charlotte L. L. van Meerwijk, Jonas J.W. Kuiper, Joeri W van Straalen, [et al.]. 2023 Nov 15;1–9.

38. Uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis patients and in juvenile spondyloarthritis/ enthesitis-related arthritis – is there any difference? / Martins A., Ganhão S., Oliveira Pinheiro F., [et al.]. // Ann Rheum Dis. 2023 Jun 1;82(Suppl 1):672.

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.14

УДК 579.842.16; 615.33; 616-035.2

КУЗЬМИНА Ариана Афанасьевна – к.фарм.н., зав. кафедрой Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, aakuzmina63@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5220-0766; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», с.н.с. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», biomeddykt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608; **ШАМАЕВА Степанида Харитоновна** – к.б.н., зав. лаб. ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, stevass@mail.ru; **ПОТАПОВ Александр Филиппович** – д.м.н., проф. Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», potapov-paf@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-2087-543X; **БУШКОВА Элина Александровна** – к.м.н., доцент Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», albushkova@yandex.ru, ORCID: 0009-0005-0245-561X; **МАЛОГУЛОВА Ирина Шамильевна** – к.б.н., доцент Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», proserin@mail.ru, ORCID 0000-0003-0687-7949.

А.А. Кузьмина, Т.М. Климова, С.Х. Шамаева, А.Ф. Потапов, Э.А. Бушкова, И.Ш. Малогулова

МОНИТОРИНГ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ШТАММОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

В условиях многопрофильного стационара г. Якутска проведена оценка распространенности и резистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae* к антибактериальным препаратам. В исследование включены 4580 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №2 – Центр экстренной медицинской помощи» в период с 2016 по 2022 г. Анализ показал, что основная доля штаммов *Klebsiella pneumoniae* выявляется в отделениях реанимационного и хирургического профиля. В динамике наблюдаются увеличение распространенности штаммов *Klebsiella pneumoniae* и рост резистентности к карбапенемам на фоне высокой доли изолятов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, антибиотикорезистентность, карбапенемы, карбапенемаза, AMRcloud, мониторинг.

The study evaluated the prevalence and resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains to antibacterial drugs. This study included 4580 *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients of the Republican Hospital No. 2 - Emergency Medical Care Center in the period from 2016 to 2022. The analysis showed that the majority of *Klebsiella pneumoniae* strains detected in intensive care and surgical departments. The dynamics show an increase in the prevalence of *Klebsiella pneumoniae* strains and an increase in resistance to carbapenems, against the background of a high proportion of isolates producing extended-spectrum β-lactamases.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic resistance, carbapenems, carbapenemase, AMRcloud, monitoring.

Введение. В последние годы серьезной проблемой стал интенсивный рост резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, в особенности внутрибольничных изолятов, ко всем клинически значимым антибиотикам, что обусловило их доминирующую роль среди оппортунистических патогенов [10].

Штаммы *Klebsiella pneumoniae*, обладающие множественной лекарственной устойчивостью, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра или карбапенемазы, представляют серьезную клиническую угрозу. Наличие карбапенемаз у штаммов бактерий является важным маркером экстремальной антибиотикорезистентности [1, 5, 6, 12].

В связи с этим актуальность исследования распространенности и устойчивости штаммов *Klebsiella pneumoniae* к антибактериальным препаратам в условиях многопрофильного стационара не вызывает сомнений.

Цель исследования: изучить распространенность и устойчивость к антибактериальным препаратам штаммов *Klebsiella pneumoniae* в условиях многопрофильного стационара ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №2 – Центр экстренной медицинской помощи».

Материалы и методы. В исследование включены 4580 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов (моча, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), плевральная жидкость, раневое отделяемое, перитонийная жидкость) ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №2 – Центр экстренной медицинской помощи» в период с 2016 по 2022 г. Лаборатория клинической микробиологии (бактериологии) с 2011 г. является участником многоцентровых исследований Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (НИИ-АХ) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов.

Видовую идентификацию микроорганизмов проводили на автоматических анализаторах до 2020 г. PHOENIX (BD, США), в 2021–2022 гг. на анализаторе VITEK-2 Compact (bioMérieux, Франция). Определение чувствительности к антибактериальным препаратам выполнено автоматизированным методом на анализаторах PHOENIX (BD, США), VITEK-2 Compact (bio-

Мérieux, Франция), также диско-диффузионным методом на агаре Мюллер – Хинтон с применением дисков с антибиотиками (BioRad, США). Определение чувствительности проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (EUCAST), с ежегодным обновлением. Бета-лактамазы выявляли методом «двойных дисков» с клавуланатом – бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Для выявления продукции карбапенемазы использовали иммунохроматографический экспресс – тест NG-Test CARBA 5 (Франция).

Статистическая обработка и анализ данных проводились с помощью ресурса AMRcloud (<https://amrcloud.net/>).

Результаты и обсуждение. За анализируемый период в лаборатории клинической микробиологии (бактериологии) ГБУ РС(Я) «РБ№2 – ЦЭМП» было проведено микробиологическое исследование 40251 пробы (мочи, бронхоальвеолярного лаважа, плевральной жидкости, раневого отделяемого, перитонийной жидкости). Доля проб без роста составила 54,8% (24848 проб), с ростом – 45,2% (15403). Всего выделено и идентифицирова-

но 45305 штаммов микроорганизмов. Среди них удельный вес выделенных штаммов *Klebsiella pneumoniae* составил 10,1% (4580 штаммов).

В динамике с 2016 по 2022 г. доля выделенных штаммов *Klebsiella pneumoniae* увеличилась с 10,2 до 15,9%. Следует отметить, что в период пандемии COVID-19 этот показатель достигал 18,6% в 2020 г. и 21,4% в 2021 г. (рис. 1).

Частота встречаемости штаммов *Klebsiella pneumoniae* зависела от профиля отделения. Так, наиболее высокие показатели отмечались в реанимационных отделениях (отделение анестезиологии реанимации интенсивной терапии – 25,9%, отделение реанимации, интенсивной терапии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) – 15,3%). В отделениях хирургического профиля частота выявления составила: хирургическое отделение №2 – 9,2%, хирургическое отделение №1 – 8,3, колопроктологическое – 4,4, ожоговое – 4%. В отделениях терапевтического профиля основная доля штаммов была обнаружена в неврологическом отделении для больных с ОНМК (13,3%) и отделении неотложной терапии (5,6%). В остальных от-

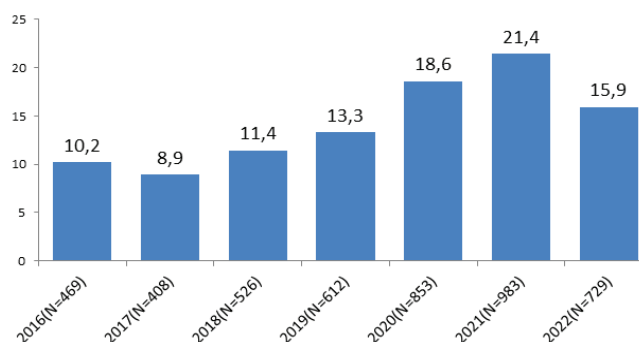


Рис. 1. Частота выделения *Klebsiella pneumoniae* в 2016–2022 гг. (%)



Рис. 2. Чувствительность к антибиотикам исследованных изолятов *Klebsiella pneumoniae* (%)

делениях частота выявления штаммов *Klebsiella pneumoniae* варьировала от 0,09 до 2,9%.

В 26,8% (N=1229) случаев *Klebsiella pneumoniae* была выделена из мочи, в 23,6% (N=1085) - из бронхоальвеолярного лаважа, 23% (N=1054) - из мокроты и в 16,9% (N=775) случаев из раневого отделяемого.

На рис. 2 представлены обобщенные данные о чувствительности всех исследованных изолятов *Klebsiella pneumoniae* к некоторым антибиотикам. Общее число протестированных штаммов составило 4580. Наиболее высокий уровень чувствительности протестированных изолятов отмечался к имипенему (79,4% ДИ:73,9-81,1), амикацину (61,1% ДИ:59,6-62,5) и меропенему (51,7% ДИ:50,1-53,1). Выявлена высокая частота резистентности к цефалоспорином III–IV поколения: к цефотаксиму (78,4% ДИ:77,1-79,71), цефтазидиму (77,7% ДИ:76,5-78,9), цефепиму (79,6% ДИ:78,2-80,9).

Доля продуцентов БЛРС во всех штаммах *Klebsiella pneumoniae*, выделенных за 2016–2022 гг., составила 48,6% (2230 штаммов из 4580). В динамике отмечается стабильно высокая доля продуцентов БЛРС (55% в 2016 г., 54,1% - 2017 г., 57,2% - 2018 г., 65,8% - 2019 г., 49,5% - 2020 г., 26,2% - 2021 г., 57% в 2022 г.), которые обладают большим профилем резистентности (рис. 3).

Данные по динамике устойчивости штаммов *Klebsiella pneumoniae* к меропенему за период с 2016 по 2022 г. представлены на рис. 4. Наблюдается стремительный рост меропенемостойчивых штаммов от 20% (N=54) ДИ:15,7-25,3 в 2016 г. до 46,6% (N=335) ДИ:43,0-50,3 в 2022 г. В период пандемии COVID-19 отмечалось резкое увеличение доли меропенемостойчивых штаммов: в 2020 г. – 56,9% (N=483) ДИ:53,6-60,3 и в 2021 г. – 52,4% (N=513) ДИ:49,3-55,6.

По данным многоцентровых исследований, продукция карбапенемаз обнаруживается у 349 (26,5%) изолятов *Klebsiella pneumoniae*. Также исследователями отмечается, что доля нозокомиальных изолятов энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы, увеличилась с 7,8% в 2012-2013 гг. до 14,4% в 2015–2016 гг. ($p=0,0001$). Карбапенемазы молекулярного класса D группы ОХА-48 были выявлены у 11,4%, молекулярного класса D группы NDM-1 - у 2,7%, и у 0,3% *Klebsiella pneumoniae* в комбинации ОХА-48 и NDM-1 [3, 4].

В лаборатории клинической микро-

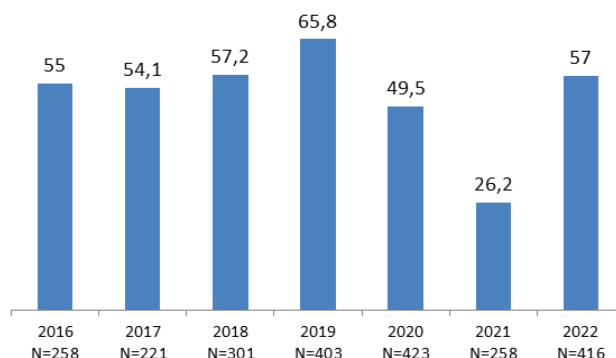


Рис. 3. Доля продуцентов БЛРС в динамике (%)

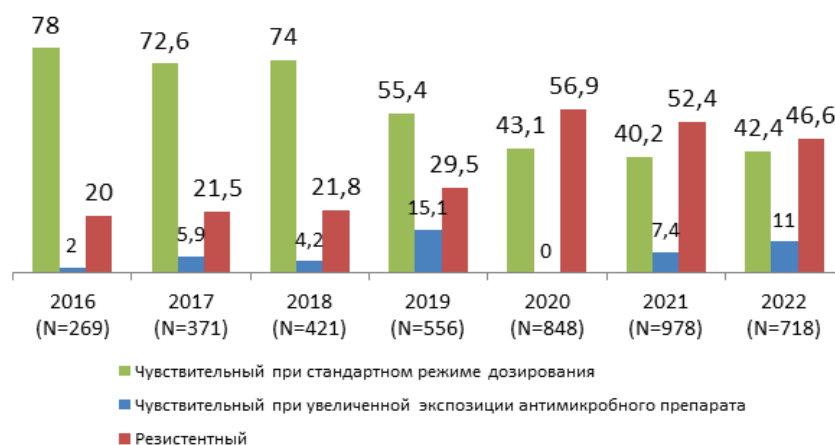


Рис. 4. Динамика устойчивости к меропенему исследованных изолятов *Klebsiella pneumoniae* (%)

биологии (бактериологии) ГБУ РС(Я) «РБ№2 - ЦЭМП» до 2021 г. выявление продукции карбапенемаз не проводилось. В 2022 г. продукция карбапенемаз изучалась у 20 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, которые проявляли фенотипическую устойчивость к меропенему. Результаты исследования показали, что наиболее распространенными были сериновые карбапенемазы ОХА-48 (16(80%)). В 20% (N=4) случаев обнаружено одновременное наличие генов ОХА-48 и NDM.

Таким образом, по результатам мониторинга за период 2016-2022 гг. в многопрофильном стационаре ГБУ РС(Я) «РБ№2 – ЦЭМП» г. Якутска увеличилась распространенность штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Основная доля штаммов была выявлена в отделениях реанимационного и хирургического профиля. Сохраняется стабильно высокая доля изолятов, продуцирующих БЛРС, и наблюдается рост карбапенемостойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae*. На примере меропенема показан стремительный рост числа резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* в период 2016-2022 гг. Аналогичные тенденции роста

распространенности *Klebsiella pneumoniae* и показателей резистентности этих микроорганизмов к антибактериальным средствам наблюдаются и на других территориях Российской Федерации, как и в мире в целом [2, 4, 7-9, 11]. Это обосновывает необходимость создания и развития хорошо разработанной стратегии инфекционного контроля, что имеет огромное значение в эффективной борьбе с распространением резистентности.

Заключение. В условиях многопрофильного стационара, учитывая разнообразие механизмов резистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, большое значение имеет проведение постоянного микробиологического мониторинга, расширение методов идентификации и детекции детерминант резистентности, что позволит повысить эффективность антибактериальной терапии.

Литература

1. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальной пневмонии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии / С.А. Первухин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная

химиотерапия. 2019. Т. 21. № 1. С. 62–68. doi: 10.36488/смас.2019.1.62-68.

Antimicrobial resistance of Gramnegative pathogens of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients / Pervukhin S.A. [et al.] // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019. vol. 21. No. 1. P. 62–68. doi: 10.36488/смас.2019.1.62-68.

2. Антибиотикорезистентность — новый вызов современной урологии / С.В. Котов [и др.] // ЭКУ. 2020. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-novyy-vyzov-sovremennoy-urologii>. Doi:10.29188/2222-8543-2020-13-5-113-119.

Antibiotic resistance — a new challenge of modern urology / Kotov S.V. [et al.] // Experimental and Clinical Urology 2020.13(5). P.113-119. Doi:10.29188/2222-8543-2020-13-5-113-119.

3. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016 / М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. 21(2). С.147-159.

Antimicrobial resistance of nosocomial enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "Marathon 2015-2016" / Sukhorukova M.V. [et al.] // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019. 21(2). P. 147-159.

4. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 / М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. 19(1). С.49-56.

Antimicrobial resistance of nosocomial enterobacteriaceae isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "Marathon" 2013-2014 / Sukhorukova M.V. et al. // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2017. 19(1). P.49-56.

5. Изучение генетического разнообразия штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в

многопрофильном медицинском центре г. Москвы, с помощью секвенирования нового поколения / Т.С. Скачкова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21, № 1. С. 69–74. doi: 10.36488/смас.2019.1.69-74.

Characterization of genetic diversity of the *Klebsiella pneumoniae* strains in a Moscow tertiary care center using next-generation sequencing / Skachkova T.S. [et al.] // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019. Vol. 21. No. 1. P. 69–74. doi: 10.36488/смас.2019.1.69-74.

6. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 1. С. 79–84. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84.

Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Susceptibility to antibiotics in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary medical centre// Russian Journal of Infection and Immunity. 2018. Vol. 8. No. 1. P. 79–84. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84.

7. Опыт внедрения онлайн-платформы AMRcloud для локального мониторинга антибиотикорезистентности в многопрофильном стационаре / Л.В.Петрова [и др.] //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. 24(1). С. 39-46.

Experience in implementing the AMRcloud online platform for local antimicrobial resistance surveillance in a tertiary care hospital / L.V. Petrova [et al.] // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2022. 24(1). P.39-46.

8. Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара и модернизация схем антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19-инфекции / О.М. Ромашов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. 23(3). С.293-303.

Antimicrobial resistance and antimicrobial therapy modification during COVID-19 pandemic in a large tertiary hospital / Romashov O.M. [et al.] //Clinical Microbiology and Antimi-

crobial Chemotherapy. 2021. 23(3). P.293-303.

9. Оценка чувствительности клинических изолятов *Enterobacterales* и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий) / М.В. Эйдельштейн [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. 23(3). С.264-278.

Susceptibility of clinical Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates to ceftazidime-avibactam in Russia: multicenter local laboratory data-based surveillance / M.V. Edelstein [et al.] // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2021. 23(3). P.264-278.

10. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном / И.В. Чеботарь [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020.22(1). С.4-19. DOI 10.36488/смас.2020.1.4-19.

The reasons why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen / Chebotar I.V. [et al.] // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2020.22(1). P.4-19. DOI 10.36488/смас.2020.1.4-19.

11. Тапальский Д.В., Петренёв Д.Р. Распространённость *Klebsiella pneumoniae* — продуцентов карбапенемаз в Беларуси и их конкурентоспособности//Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. 19(2). С.139-144.

Tapalsky D.V., Petrennev D.R. Prevalence of carbapenemase-producing *klebsiella pneumoniae* isolates in Belarus and their competitive ability// Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2017. 19(2). P.139-144.

12. Факторы резистентности бактерий *Klebsiella pneumoniae* в период пандемии COVID-19/ О.Н. Колотова [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12. № 3. С. 563–568. doi: 10.15789/2220-7619-RFO-1837.

Resistance factors of *Klebsiella pneumoniae* bacteria during COVID-19 pandemic /Kolotova O.N. [et al.] // Russian Journal of Infection and Immunity. 2022. Vol. 12. no. 3. P. 563–568. doi: 10.15789/ 2220-7619-RFO-1837

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.15

УДК [613.11+612.017.2+612.392.69]:616-06(571.121)

О.В. Долгих, Н.А. Никоношина, В.Б. Алексеев, К.П. Лужецкий

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗ(А)ПИРЕНА И ХОЛОДОВОГО ФАКТОРА В ИССЛЕДОВАНИИ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ» С МОДЕЛИРОВАНИЕМ И ВЕРИФИКАЦИЕЙ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь: **ДОЛГИХ Олег Владимирович** — д.м.н., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-4860-3145, **НИКОНОШИНА Наталья Алексеевна** — м.н.с., ORCID: 0000-0001-7271-9477, **АЛЕКСЕЕВ Вадим Борисович** — д.м.н., проф., директор, ORCID:0000-0001-5850-7232, **ЛУЖЕЦКИЙ Константин Петрович** — д.м.н., зам. директора, ORCID: 0000-0003-0998-7465.

Выполнена сравнительная оценка показателей иммунного профиля у детей в условиях воздействия бенз(а)пирена и холодового фактора в исследовании «случай-контроль» с моделированием и верификацией полученных результатов в эксперименте *in vivo*. В ходе исследования «случай-контроль» у детей в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном установлены признаки угнетения фагоцитарной активности лейкоцитов и формирования специфической гаптенной гиперсенсibilизации (IgG к бенз(а)пирену), сопряжённые с контаминацией крови бенз(а)пиреном. Выявленные изменения иммунного профиля и ксе-

нобиального состава биосред у детей в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в дозе 0,00761 мкг/(кг*день) на субарктической урбанизированной территории являются сопоставимыми со значениями данных показателей у детей, проживающих в условиях внешнесредового воздействия бенз(а)пирена в дозе 0,08689 мкг/(кг*день) на урбанизированной территории в умеренном климатическом поясе ($p > 0,05$). Результаты экспериментального исследования иммуотропных эффектов пероральной экспозиции бенз(а)пиреном в среднесуточной дозе 0,175 мкг/кг*день и воздействия холодового фактора *in vivo* также демонстрируют признаки угнетения фагоцитоза у мышей. При этом минимальные значения показателей процента фагоцитоза, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса наблюдаются при сочетанном воздействии бенз(а)пирена и холодового фактора, что подтверждает гипотезу модификации иммуотоксического действия бенз(а)пирена под воздействием холодового фактора.

Ключевые слова: бенз(а)пирен, холодовый стресс, дети, иммунный профиль, фагоцитоз, эксперимент *in vivo*.

The comparative assessment of immune profile indicators in children under = benzo(a)pyrene and cold factor influence in a case-control study with the modeling and verification of obtained results in an *in vivo* experiment was performed. In the course of a case-control study in children under airborne benzo(a)pyrene exposure the signs of phagocytic leukocyte activity inhibition and specific haptenic hypersensitivity formation (IgG to benzo(a)pyrene) associated with blood contamination with benzo(a)pyrene were established. The changes revealed in the immune profile and xenobial biomedica composition in children under airborne benzo(a)pyrene exposure at a dose of 0.00761 mcg/(kg*day) in the subarctic urbanized area, it is comparable to its level in children living under the conditions of external environmental benzo(a)pyrene exposure at a dose of 0.08689 mcg/(kg*day) in an urbanized area in a temperate climate zone ($p > 0.05$). The results of the experimental study of the immunotropic effects of oral benzo(a)pyrene exposure at an average daily dose of 0.175 mcg/kg*day and cold factor influence *in vivo* also show the signs of phagocytosis inhibition in mice. At the same time, the minimum values of phagocytosis percentage, phagocytic number and phagocytic index are observed with the combined benzo(a)pyrene and cold factor effect which confirms the hypothesis of immunotoxic benzo(a)pyrene exposure effect modification by a cold factor

Keywords: benzo(a)pyrene, cold stress, children, immune profile, phagocytosis, *in vivo* experiment.

Введение. Полициклические ароматические углеводороды являются общераспространёнными загрязнителями атмосферного воздуха с высокой молекулярной стабильностью и низким порогом токсического действия. Бенз(а)пирен как модельный представитель данного класса органических веществ с иммуотропными свойствами способен оказывать влияние как на адаптивный, так и на врождённый иммунитет [1]. Фагоцитоз является одним из ключевых элементов врождённого клеточного иммунитета. По данным научной литературы, угнетение фагоцитоза в условиях воздействия бенз(а)пирена может быть результатом прямого цитотоксического действия данного полициклического ароматического углеводорода (ПАУ) [15], так и опосредованным проявлением бенз(а)пирен-зависимого окислительного стресса [11].

Субарктические климатические условия, отличающиеся экстремально низкой температурой воздуха, создают дополнительный неблагоприятный фон для воздействия различных техногенных химических факторов, включая бенз(а)пирен, на здоровье населения, усугубляя их дезадаптационные и иммуотоксические эффекты даже при низкодозовой экспозиции [3].

Следовательно, изучение особенностей фагоцитарной защиты в условиях комбинированного воздействия бенз(а)пирена и низкотемпературного фона в Арктике является важнейшей задачей разработки и обоснования комплекса иммунных маркеров хронической интоксикации при воздействии экзогенных химических факторов в особых климатических условиях. В

свою очередь, экспериментальное моделирование гаптенной экспозиции на примере бенз(а)пирена в условиях холодового стресса *in vivo* может стать эффективным инструментом верификации результатов популяционных исследований детского населения урбанизированных территорий с обоснованием механизма формирования иммуотропных эффектов бенз(а)пирена по критерию фагоцитарной активности лейкоцитов [2, 9].

Цель работы - оценить параметры фагоцитарной активности лейкоцитов у детей в условиях сочетанного воздействия бенз(а)пирена и холодового фактора в исследовании «случай-контроль» с верификацией результатов в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы исследования. В ходе исследования «случай-контроль» выполнен сравнительный анализ показателей фагоцитарной активности лейкоцитов, специфической сенсibilизации и особенностей ксенобиального состава биосред у 1254 детей дошкольного возраста (3-6 лет), проживающих в различных климатических зонах Восточной Сибири. В ходе исследования были сформированы четыре группы детей, проживающих в различных климатических условиях: А — 525 детей из промышленного центра в Северо-Восточной Сибири (69° с. ш.); В — 182 ребёнка из экологически благополучной субарктической территории в Северо-Восточной Сибири (69° с. ш.); С — 374 ребёнка из урбанизированной местности в Юго-Восточной Сибири (56° с. ш.); D — 171 ребёнок из экологически благополучной территории в умеренном климатическом поясе Юго-Восточной Сибири (51° с. ш.).

Ксенобиальный состав биосред — концентрацию бенз(а)пирена в крови, а также уровень загрязнения атмосферного воздуха данным ПАУ определяли по МУК 4.1.3040-12 и МУК 4.1.1273-03 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Экспериментальное исследование особенностей фагоцитоза в условиях комбинированного воздействия бенз(а)пирена и холодового фактора *in vivo* проведено на 48 разнополых нелинейных лабораторных мышах, которые были также разделены на 4 группы: 3 группы наблюдения и контрольная группа. Группа наблюдения 1 включала 12 мышей (6 самцов и 6 самок), подвергавшихся пероральной экспозиции бенз(а)пиреном в стандартных условиях вивария ($t_{\text{воздуха}} = 23,6 \pm 3,1^\circ\text{C}$). Группу наблюдения 2 составили 12 мышей (6 самцов и 6 самок), содержащихся в условиях холодового стресса ($t_{\text{воздуха}} = 15,1 \pm 2,6^\circ\text{C}$). Группа 3 включала 10 мышей (6 самцов и 4 самки), подвергавшихся воздействию бенз(а)пирена в условиях холодового стресса. Контрольная группа состояла из 14 мышей (6 самцов и 8 самок), которые содержались в стандартных условиях вивария. Субхроническая пероральная экспозиция бенз(а)пиреном мышей в среднесуточной дозе 0,175 мкг/кг*день в 1-й и 3-й группах наблюдения моделировалась путём внутрижелудочного введения через зонд 0,5 мл суспензии бенз(а)пирена (ГСО 7515-98) на основе изотонического раствора хлорида натрия в концентрации 7 мкг/л 1 раз в сутки в течение 21 дня [1, 10]. По завершении экспозиции у всех мышей осуществляли забор крови из подъязычной вены. Исследование

проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в научных целях (ETS № 123).

Для сравнительной оценки фагоцитарной активности лейкоцитов у обследованных детей, а также в эксперименте *in vivo* использовались тесты, основанные на использовании формализированных эритроцитов барана (ФЭБ) в качестве модельного объекта фагоцитоза *in vitro* [8].

Количественное определение маркера специфической гиперсенситизации - IgG к бенз(а)пирену проводили посредством ферментативного аллелгосорбентного тестирования (EAST).

Для проведения статистического анализа показателей фагоцитоза был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) в программе Statistica 10.0. Для оценки достоверности различий между выборками применялись параметрический критерий Тьюки-Крамера и непараметрический критерий Данна. Выбор критерия зависел от типа распределения данных, который определялся с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Чтобы оценить связь изменений лабораторных показателей с воздействием бенз(а)пирена и холодным стрессом, использовался показатель отношения шансов (OR) и его 95% доверительные интервалы (95% CI). Достоверными считали различия между выборками при уровне значимости $p < 0,05$.

Работа одобрена ЛЭК ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения (протокол № 2 от 17 января 2022 г.).

Результаты и обсуждение. Концентрация бенз(а)пирена в окружающей среде, а именно в атмосферном воздухе на территории с развитой промышленностью в Юго-Восточной Сибири - $0,0073 \text{ мкг/м}^3$ (7,33 ПДКсс) превышает гигиенические нормативы. Концентрация данного ПАУ в воздухе аналогичного промышленного центра на приполярной территории Северо-Восточной Сибири - $0,0006 \text{ мкг/м}^3$ (0,64 ПДКсс), а также экологически благополучных территориях в Юго-Восточной Сибири $0,0007 \text{ мкг/м}^3$ (0,71 ПДКсс) и Северо-Восточной Сибири $0,00001 \text{ мкг/м}^3$ (0,012 ПДКсс) находится в пределах нормативных значений [5-7]. Средняя доза бенз(а)пирена в промышленном центре на юге Восточной Сибири значимо превышает её значение на соответствующей территории сравнения, а также в промышленном центре и на

условно чистой местности в приполярной части Восточной Сибири (табл. 1).

В крови детей дошкольного возраста, проживающих в промышленных центрах, наблюдается повышенная концентрация бенз(а)пирена по срав-

нению с показателями в группах сравнения В и D ($p < 0,05$). Однако содержание бенз(а)пирена в крови детей, подвергающихся низкодозовому воздействию этого вещества в субарктической местности, сопоставимо ($p > 0,05$)

Таблица 1

Среднесуточные дозы аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном детского населения территорий субарктического и умеренного климатического поясов Восточной Сибири, мкг/(кг*день)

Группа А (n=525)	Группа В (n=182)	Группа С (n=374)	Группа D (n=173)
0,00761	0,00012	0,08689	0,00866

Примечание. В табл.1-3: Группы детского населения, проживающего на: А – урбанизированной территории в субарктическом климатическом поясе (69° с.ш.); В – условно чистой территории в субарктическом климатическом поясе (69° с.ш.); С – урбанизированной территории в умеренном поясе с резко континентальным климатом (56° с.ш.); D – условно чистой территории в умеренном поясе с резко континентальным климатом (51° с.ш.).

Таблица 2

Концентрация бенз(а)пирена в крови детей, проживающих на территориях субарктического и умеренного климатического поясов Восточной Сибири, мкг/дм³

Референтный уровень [4]	Группа А (n=525)	Группа В (n=182)	Группа С (n=374)	Группа D (n=173) /
0	$0,00225 \pm 0,00026$	$0,00114 \pm 0,00032$	$0,00227 \pm 0,00032$	$0,00110 \pm 0,00027$

Таблица 3

Особенности фагоцитарной активности лейкоцитов и формирования специфической гаптенной сенситизации у детей дошкольного возраста в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в субарктическом и умеренном климатических поясах Восточной Сибири

	Группа А (n=525) /	Группа В (n=182) /	Группа С (n=374) /	Группа D (n=173)
Процент фагоцитоза, %				
X±SE	50,074±0,458	63,052±0,845	46,650±0,590	59,654±0,779
p	0,001		0,001	
OR (95%CI)	2,49 (1,73 – 3,59)		3,08 (2,13– 4,45)	
Фагоцитарное число, у.е.				
X±SE	0,983±0,016	1,351±0,031	0,895±0,015	1,222±0,029
p	0,001		0,001	
OR (95%CI)	2,36 (1,65 – 3,39)		2,95 (2,05 – 4,27)	
Фагоцитарный индекс, у.е.				
X±SE	1,925±0,016	2,113±0,028	1,897±0,012	2,025±0,024
p	0,001		0,001	
OR (95%CI)	2,23 (1,59 – 3,15)		2,04 (1,43 – 2,92)	
IgG к бенз(а)пирену, у.е.				
X±SE	0,208±0,008	0,080±0,002	0,212±0,011	0,074±0,005
p	0,001		0,001	
OR (95%CI)	4,08 (2,86 – 5,82)		5,65 (3,81 – 8,36)	

Таблица 4

Особенности фагоцитарной активности лейкоцитов у мышей при воздействии бенз(а)пирена и холодового фактора в эксперименте *in vivo*

	Контрольная группа (n=14)	Бенз(а)пирен [0,175 мкг/кг*день] (n=12)	Холодовой фактор [15,1±2,6°C] (n=12)	Бенз(а)пирен [0,175 мкг/кг*день] + холодовой фактор [15,1±2,6°C] (n=10)
Процент фагоцитоза, %				
X±SE	30,21±2,01	22,55±2,82	18,33±1,29	14,30±0,83
p	–	0,039	0,001	0,001
OR (95%CI)	–	8,10 (1,23 – 53,20)	9,00 (1,39 – 58,45)	16,20 (1,57 – 167,75)
Фагоцитарное число, у.е.				
X±SE	0,46±0,04	0,32±0,04	0,28±0,02	0,21±0,01
p	–	0,009	0,001	0,001
OR (95%CI)	–	6,67 (1,14 – 38,83)	7,50 (1,31 – 43,03)	10,00 (1,44 – 69,26)
Фагоцитарный индекс, у.е.				
X±SE	1,60±0,04	1,46±0,03	1,52±0,04	1,45±0,03
p	–	0,043	0,386	0,031
OR (95%CI)	–	7,33 (1,27 – 42,30)	9,00 (1,39 – 58,45)	12,50 (1,85 – 84,45)

с его уровнем у детей, проживающих в индустриально развитой зоне на юге Восточной Сибири, где воздействие бенз(а)пирена было более интенсивным ($p = 0,98$) (табл. 2).

Результаты исследования иммунного статуса детей, живущих в условиях, где в воздухе присутствует бенз(а)пирен, в субарктическом и умеренном климате Восточной Сибири, показывают, что фагоцитарная активность лейкоцитов снижается. Это может быть связано с тем, что организм становится более чувствительным к этому канцерогену (табл. 3). В частности, у детей из групп А и С процент фагоцитоза, фагоцитарное число и фагоцитарный индекс были ниже, чем у детей из групп В и D ($p < 0,05$). Важно подчеркнуть, что у детей, проживающих в северных регионах с низким уровнем загрязнения бенз(а)пиреном, показатели фагоцитарной активности лейкоцитов не отличались от показателей детей, живущих в умеренном климатическом поясе с высоким уровнем загрязнения бенз(а)пиреном (группа С). Это говорит о том, что физические и химические факторы, подавляющие иммунную систему, могут усиливать действие друг друга.

Угнетение фагоцитарной защиты у детей, которые живут в районах с повышенным уровнем загрязнения воздуха бенз(а)пиреном, связано с возникновением специфической гиперчувствительности к этому ПАУ. Исследования показали, что у 74,5% (391 ребенок) из числа тех, кто живёт в городах субарктического климатического пояса (группа А), и у 92,8% (347 детей) из городов умеренного пояса (группа С) уровень специфического IgG к бенз(а)пирену значительно выше, чем у детей из контрольных групп (В и D) ($p < 0,05$). Концентрация иммуноглобулина G (IgG) к бенз(а)пирену в сыворотке крови детей, проживающих на урбанизированной территории субарктического климатического пояса, где среднесуточная доза бенз(а)пирена составляет 0,00761 мкг/(кг*день) (группа А), сопоставим с уровнем этого показателя у детей, проживающих на территории умеренного климатического пояса, где доза бенз(а)пирена равна 0,08689 мкг/(кг*день) (группа С). Это указывает на то, что порог формирования гаптенной сенсibilизации в условиях низких температур может снижаться.

В ходе эксперимента *in vivo*, при пероральном введении мышам бенз(а)пирена в дозе 0,175 мкг/кг в день, было замечено снижение процента фагоцитоза, фагоцитарного числа и фагоци-

тарного индекса по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (табл. 4). При воздействии холода (15,1±2,6°C) у мышей также наблюдалось снижение параметров фагоцитоза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Максимальное снижение параметров фагоцитоза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) при введении мышам суспензии бенз(а)пирена в среднесуточной дозе 0,175 мкг/кг в сочетании с воздействием холода (15,1±2,6°C) подтверждает синергетический эффект от сочетания физического (воздействие холода) и химического (бенз(а)пирен) факторов.

Фагоцитоз представляет собой важнейший компонент врождённого клеточного иммунитета, который обеспечивает неспецифическую защиту организма. [17]. Угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов в условиях воздействия внешнесредовых химических факторов, в частности бенз(а)пирена, связывают с окислительным стрессом и цитотоксичностью активных форм кислорода [12, 13]. Так, сигаретный дым, компонентом которого является бенз(а)пирен, провоцирует окислительное повреждение макрофагов, индуцирует апоптоз клеток и способствует снижению фагоцитарной способности лейкоцитов, связанному с окислением маннозосвязывающего лектина, повреждением липопroteинов клеточных мембран, а также с

формированием менее дифференцированной популяции макрофагов вследствие их раннего созревания и старения [14].

Заключение. В ходе сравнительного анализа иммунного статуса детей, подвергавшихся аэрогенному воздействию бенз(а)пирена (группы А и С), в исследовании «случай-контроль» были выявлены признаки угнетения фагоцитоза и формирования специфической гаптенной гиперсенсibilизации, связанные с контаминацией крови бенз(а)пиреном. В ходе исследования было обнаружено, что у детей, проживающих в субарктическом промышленном регионе (группа А), где среднесуточная доза воздействия бенз(а)пирена составляет 0,00761 мкг/(кг*день), наблюдаются изменения в иммунной системе, схожие с теми, что были выявлены у детей, проживающих в промышленном центре умеренной широты (группа С), где среднесуточная доза равна 0,08689 мкг/(кг*день). Полученные результаты свидетельствуют, что сочетанное воздействие физических и химических факторов (гаптенов) усиливает иммуносупрессию, а также о более низком пороге сенсibilизации к бенз(а)пирену в условиях низких температур. Экспериментальное исследование иммуотропных эффектов пероральной экспозиции бенз(а)пиреном в среднесуточной дозе 0,175 мкг/кг*день и воздействия холодового фактора

(15,1±2,6°C) *in vivo* также выявило признаки снижения фагоцитарной активности лейкоцитов у мышей (OR=7,33 – 16,20, $p<0,05$). При этом минимальные значения показателей процента фагоцитоза, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса наблюдаются при сочетанном воздействии бенз(а)пирена и холодового фактора, что верифицирует гипотезу модификации иммунотоксического действия бенз(а)пирена под воздействием холодового фактора в субарктических климатических условиях. Таким образом, выявленные в исследовании «случай-контроль» на популяционной выборке детского населения и верифицированные на экспериментальной модели угнетения фагоцитоза в условиях комбинированного воздействия бенз(а)пирена и холодового фактора подтверждают гипотезу формирования иммуносупрессии по механизму более чем аддитивному (синергический эффект), когда и субарктические климатические условия и модель холодового фактора *in vivo* в эксперименте усугубляли иммунотоксические эффекты бенз(а)пирена.

Литература

- Аликина И. Н., Долгих О. В. Особенности цитокинового профиля при его модификации техногенными факторами в условиях эксперимента *in vitro* (на примере бенз(а)пирена и вакцинного антигена SARS-CoV-2) // Гигиена и санитария. 2023. Т.102. №5. С.421-425 doi: 10.47470/0016-9900-2023-102-5-421-425
- Alikina I.N., Dolgikh O.V. Features of the cytokine profile under its modification with technogenic factors in conditions of experiment *in vitro* (on the example of benz(a)pyrene and SARS-CoV-2 vaccine antigen) // Hygiene and Sanitation. 2023. Vol.102. I.5. P.421-425
- Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б. Полярный стресс: механизмы и моделирование в эксперименте // Вестник РАМН. 2022. Т.77. №6. С.447–457. doi: 10.15690/vramn2209
- Gmoshinski I.V., Nikityuk D.B. Arctic Stress: Mechanisms and Experimental Models // Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022. Vol.77. I.6. P.447–457
- Долгих О.В., Никоношина Н.А. Риск формирования дисбаланса популяционного состава лимфоцитов и специфической сенсибилизации у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в Арктической зоне России // Анализ риска здоровью. 2023. № 4. С. 68–75. doi:10.21668/health.risk/2023.4.06
- Dolgikh O.V., Nikonoshina N.A. The risk of imbalance in the population composition of lymphocytes and specific sensitization in children living under exposure to airborne benzo(a)pyrene in the Arctic zone of Russia // Health Risk Analysis. 2023. Vol.4. P.68–75.
- Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам/ под ред. Алана Х.Б. Ву. Пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. М.: Лабора, 2013; 1280 с.
- Tietz' clinical guide to laboratory tests. In: A. Wu ed.; V.V. Menshikov translation. Moscow, Labora Publ., 2013. P. 1280
- О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Минприроды России; НПП «Кадастр», 2019
- On the state and protection of the environment in the Russian Federation in 2018: the state report. Moscow, Ministry of Natural Resources and Environment of the Russian Federation; NPP Kadastr, 2019
- Об утверждении Программы комплексного развития транспортной инфраструктуры муниципального образования «Город Дудинка»: решение Дудинского городского совета депутатов от 14.09.2017 № 10-0358 [Электронный ресурс] // Официальный сайт правовой информации города Дудинки. – URL: http://www.pravo-dudinka.ru/download/rgs/rgs_2017-09-14_10-0358.pdf (дата обращения: 21.02.2024).
- On the approval of the Program for the integrated development of the transport infrastructure of the municipal formation "City of Dudinka": decision of the Dudinsk City Council of Deputies dated 09/14/2017 No. 10-0358 // Official website of the legal information of the city of Dudinka
- Состояние загрязнения атмосферы в городах на территории России за 2017 г.: Ежегодник. – СПб., 2018.
- Ambient air pollution in cities in Russia in 2017: Annual data collection. St. Petersburg, 2018
- Способ диагностики состояния фагоцитарной защиты/ В.Н. Каплин, А.П. Шаврин, А.В. Старкова и др.: Патент на изобретение №2131609. -М.: Роспатент, 1999
- A method for diagnosing the state of phagocytic protection. Patent for invention No. 2131609 / V.N. Kaplin, L.P. Sanakoeva, A.V. Starkova et al. //Moscow: Rospatent, 1999
- Benzo(a)pyrene attenuates the pattern-recognition-receptor induced proinflammatory phenotype of murine macrophages by inducing IL-10 expression in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner / C. Fuedner et al. // Toxicology. 2018: 409:80-90. doi: 10.1016/j.tox.2018.07.011
- Bouayed J., Bohn T., Tybl E., Kierner A. K., Soulimani R. Benzo(a)pyrene-induced anti-depressive-like behaviour in adult female mice: role of monoaminergic systems // Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012. Vol.110. I.6. P.544-550
- Bukowska B., Duchnowicz P. Molecular Mechanisms of Action of Selected Substances Involved in the Reduction of Benzo(a)pyrene-Induced Oxidative Stress // Molecules. 2022. 27(4):1379. doi: 10.3390/molecules27041379.
- Effect of benzo(a)pyrene on oxidative stress and inflammatory mediators in astrocytes and HIV-infected macrophages / Kumar A. et al. // PLoS One. 2022 Oct 14;17(10):e0275874. doi: 10.1371/journal.pone.0275874.
- Lim J.J., Grinstein S., Roth Z. Diversity and Versatility of Phagocytosis: Roles in Innate Immunity, Tissue Remodeling, and Homeostasis // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2017. 7:191. doi: 10.3389/fcimb.2017.00191.
- Oxidative stress and macrophages: driving forces behind exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease? / L.E.S. de Groot et al. // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2019 316(2):L369-L384. doi: 10.1152/ajplung.00456.2018
- Polycyclic aromatic hydrocarbons inhibit differentiation of human monocytes into macrophages / J. van Grevenynghe et al. // J Immunol. 2003. 170(5):2374-81. doi: 10.4049/jimmunol.170.5.2374.
- Salem M.L., El-Ashmawy N.E., Abd El-Fattah E.E., Khedr E.G. Immunosuppressive role of Benzo(a)pyrene in induction of lung cancer in mice // Chem Biol Interact. 2021. 333:109330. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109330
- Uribe-Querol E., Rosales C. Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process // Front Immunol. 2020; 11: 1066. doi: 10.3389/fimmu.2020.01066

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.16

УДК 616.314-085

И.И. Зайдуллин, Л.К. Каримова, Т.К. Ларионова,
Г.Г. Гимранова, Л.М. Масыгутова

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ И НЕПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОРМИРОВАНИЕ СТОМАТО- ЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У РАБОТНИ- КОВ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Изучено влияние производственных и непроизводственных факторов риска на развитие стоматологических заболеваний у работников, занятых во вредных условиях труда. Исследование включало сбор анамнеза, клинический осмотр, оценку индекса гигиены полости рта (ОHI-S), а также проведение анкетирования с использованием опросника ОНIP-14 у аппаратчиков производства оксида этилена и работников центра автоматизации, составивших группу сравнения.

В обеих группах отмечен неудовлетворительный уровень гигиены полости рта. У аппаратчиков производства оксида этилена выявлены значительное снижение среднего количества зубов, а также более высокая частота тяжелой формы хронического пародонтита. Основными факторами риска развития стоматологических заболеваний оказались контакт с химическими веществами, курение и низкий уровень гигиены полости рта. Полученные результаты демонстрируют высокую распространенность стоматологических заболеваний среди работников химического предприятия, обусловленную воздействием вредных химических факторов, низким уровнем гигиены, курением.

Ключевые слова: заболевания полости рта, химическое производство, пародонтит, факторы риска, курение.

In this the work impact of occupational and non-occupational factors to the development of dental diseases among chemical industry workers was studied, especially exposed to hazardous materials. The study included an anamnesis, clinical examination, assessment of oral hygiene index (OHI-S), and questionnaire using OHIP-14 questionnaire at EO-equipment and automation center workers who made up a comparison group.

Poor oral hygiene in both groups was noted. When examining technicians of ethylene oxide production significant reduction in average number of teeth, as well as higher frequency of severe form of chronic periodontitis were revealed. Exposure to chemicals, smoking and poor oral hygiene were considered the main risk factors for developing dental diseases. The results show a high prevalence of dental diseases among chemical industry workers due to harmful chemical factors, low hygiene level and smoking.

Keywords: oral diseases, chemical industry, periodontitis, risk factors, smoking.

Введение. В соответствии с данными ВОЗ, кариозные заболевания зубов и тканей пародонта остаются самыми часто встречающимися патологиями среди всех болезней человека. В России уровень пародонтита различается в зависимости от региона, охватывая 70-90% жителей. Около 15% взрослого населения страдают от тяжелых форм пародонтита, причём тяжёлая форма этого заболевания выявляется у 15% взрослого населения [1].

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»: **ЗАЙДУЛЛИН Искандер Ильдорович** – к.м.н., н.с., <https://orcid.org/0000-0002-6031-5683>, iskanderdent@yahoo.com, **КАРИМОВА Лилия Казымовна** – д.м.н., проф., гл.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-9859-8260>, iao_karimova@rambler.ru, **ЛАРИОНОВА Татьяна Кенсариновна** – к.б.н., доцент, зав. службой обеспечения качества исследований, <https://orcid.org/0000-0001-9754-4685>, lariionovatk@yandex.ru, **ГИМРАНОВА Галина Ганиевна** – д.м.н., доцент, гл.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-8476-1223>, gala.gim@mail.ru, **МАСЯГУТОВА Ляйля Марселевна** – д.м.н., гл.н.с., <https://orcid.org/0000-0003-0195-8862>, kdl.ufa@rambler.ru.

Ранее проведенные исследования демонстрируют, что различные немодифицируемые факторы риска оказывают пагубное влияние на здоровье полости рта. В последние годы фокус внимания сместился к таким факторам, как ожирение, низкий уровень образования, производственное воздействие вредных химических веществ и аэрозолей [2, 3, 17].

Здоровье полости рта имеет ключевое значение для общего состояния организма. В частности, существует подтверждённая связь между пародонтитом и развитием ряда социально значимых заболеваний, включая сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, хроническую обструктивную болезнь лёгких и ревматоидный артрит [4, 7, 10, 13]. Кроме того, ротовая полость, являясь центральным звеном между внешней средой и организмом, выполняет роль входных ворот для вредных химических веществ. Эти вещества могут накапливаться в твёрдых тканях зубов, слизистой оболочке рта и пародонте [9, 14].

Работники, деятельность которых связана с эксплуатацией оборудования, где происходят химические ре-

акции при высоких температурах и давлении, используются легко воспламеняющиеся вещества, обязаны применять средства индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗОД). Поскольку некоторые заболевания могут усложнять или препятствовать использованию СИЗОД, особые требования предъявляются к состоянию здоровья полости рта у данной категории работников. Согласно приказу Минздрава РФ от 28.01.2021 №29Н¹, работники, занятые на вредных производствах, проходят ежегодный медосмотр, включающий осмотр стоматолога.

Актуальность данного исследования обусловлена значительной распространённостью заболеваний полости рта среди работников вредных производств и необходимостью укрепления здоровья полости рта для сохранения трудоспособности.

Цель исследования: изучить, как производственные и непроизводствен-

¹ Приказ Минздрава РФ от 28.01.2021 №29Н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников».

ные факторы риска влияют на развитие стоматологических заболеваний у работающих во вредных условиях.

Материал методы. Исследование было выполнено на предприятии ПАО «Нижнекамскнефтехим» в ходе проведения периодического медицинского осмотра, организованного специалистами ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». В рамках работы проведено клиническое обследование 188 аппаратчиков производства оксида этилена (I группа) и 148 работников центра автоматизации, которые составили группу сравнения. В ходе выполнения работы были изучены материалы производственного контроля, на их основе проведена оценка условий труда в соответствии с Руководством Р 2.2.2006-05².

Стоматологический осмотр работников проводился по стандартной методике, рекомендованной ВОЗ. Он включал сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, а также внешний и внутриротовой осмотры с описанием состояния пародонта. Для оценки гигиены полости рта использовался индекс OHI-S, предложенный Green J.R. с соавт. (1964). Клиническое обследование включало анкетирование сотрудников с применением специально разработанного опросника, в котором оценивались гигиенические знания и навыки по уходу за полостью рта, уровень образования, наличие вредных привычек.

Для анализа собранных данных использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics версии 23.0 (SPSS Inc, Чикаго, США). Проверку нормальности распределения внутри групп выполняли с применением критерия Колмогорова-Смирнова, и в зависимости от результатов выбирали соответствующие методы для сравнения групп. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Структура и основные характеристики изученных групп работников предприятия представлены в табл. 1.

Результаты статистического анализа показали отсутствие значимых различий между группами в возрастных характеристиках, стаже работы (ANOVA, $p > 0,05$), частоте ожирения (ИМТ > 30 (кг/м²)) и курении (критерий

² Р 2.2.2006-05 Гигиена труда. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда.

Таблица 1

Основные характеристики изученных групп

Показатель	I группа, (n=188)	Группа сравнения (n=148)	p-значение
Мужской пол (%)	100	100	-
Возраст (лет)	40,5±13,2	38,6±11,1	0,67
Стаж работы (лет)	16,7±11,8	16,1±10,8	0,89
Доля лиц с высшим образованием (%)	24,5±6,2	70,3±7,4	0,001*
Курение (%)	46,3±7,1	50,7±8,1	0,49
ИМТ > 30 (кг/м ²), (%)	17,0±5,4	23,6±6,9	0,17

* Статистически значимые различия с группой сравнения (критерий χ^2 , $p < 0,05$).

Таблица 2

Условия труда работников химического производства

Группы обследованных	Вредный производственный фактор				
	Шум	Химический фактор	Тяжесть труда	Напряженность труда	Итоговый класс
I группа (n=188)	3.1	3.3	2	2	3.3
Группа сравнения (n=148)	2	2	2	2	2

Таблица 3

Частота встречаемости некоторых стоматологических заболеваний у работников различных производств, %

Нозологическая форма заболевания	I группа (n = 188)	Группа сравнения (n = 148)	p
Некариозные заболевания зубов			
Клиновидный дефект	9,0±4,0	10,8±5,0	0,72
Патологическая стираемость	8,4±3,9	7,4±4,2	0,87
Гиперстезия зубов	34,6±6,8*	22,3±6,7	0,02
Заболевания слизистой оболочки полости рта			
Лейкоплакия	4,8±3,1	2,0±2,3	0,30
Афтозный стоматит	4,3±2,9	5,4±3,6	0,81
Десквамативный глоссит	1,1±1,5	2,0±2,3	0,48

* Статистически значимые различия с группой сравнения (критерий χ^2 , $p < 0,05$).

Таблица 4

Результаты логистической регрессии по факторам риска, влияющим на развитие деструктивных процессов в тканях пародонта

Показатель	I группа (n=188) OR (95% CI)	Группа сравнения (n=148) OR (95% CI)
Среднеспециальное образование vs. высшее образование	1,36 (0,81–1,90)	1,25 (0,58–2,04)
Курящие vs. некурящих	2,94 (1,58–5,49)*	2,51 (1,10–5,85)*
ИМТ > 30 vs. ИМТ ≤ 30	1,19 (0,60–2,44)	1,30 (0,85–1,89)
Чистка зубов < 2 раз в день vs ≥ 2 раз в день	1,80 (1,05–2,90)*	1,59 (0,94–2,70)*
Химический фактор (I группа vs. группы сравнения)	2,04 (1,09–3,77) *	

* Статистически значимые различия.

χ^2 , $p > 0,05$). Доля лиц с высшим образованием значительно отличалась между группами: 24,5% в I группе и 70,3% в группе сравнения ($\chi^2=67,63$; $p=0,001$). Проведённый анализ данных производственного контроля выявил, что среди вредных производственных факторов следует выделить химический (табл. 2).

По данным лабораторных исследований, состав загрязняющих веществ в воздухе рабочей зоны определялся видом используемого сырья и продуктами, циркулирующими в технологических процессах и трубопроводных системах. Наиболее токсичным из них является оксид этилена, отнесённый ко второму классу опасности. В процессе проведения газоопасных работ уровень превышения предельно допустимой концентрации (ПДК) достигал 5,7 раза.

Согласно результатам стоматологического осмотра средний показатель индекса OHI-S у обеих групп указывал на неудовлетворительный уровень гигиены полости рта. У аппаратчиков, контактирующих с оксидом этилена, индекс был немного выше, чем у сотрудников центра автоматизации ($3,10 \pm 1,05$ против $2,88 \pm 0,91$), однако статистически значимых различий не наблюдалось ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни). Также обследование выявило существенные различия между группами по среднему количеству оставшихся зубов. У аппаратчиков химического производства средний показатель составил $21,06 \pm 3,41$ зуба, что значительно ниже по сравнению с группой работников центра автоматизации, где этот показатель достигал $23,54 \pm 2,38$ зуба ($U=884,0$; $p=0,002$).

Распространённость кариеса среди работников обеих групп превышала 90%, при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было (χ^2 , $p > 0,05$). У работников I группы гиперестезия зубов диагностировалась в 1,4 раза чаще ($\chi^2=5,46$; $p=0,02$) (табл. 3).

Среди воспалительных заболеваний пародонта наиболее распространённым оказался хронический пародонтит, диагностированный у 84,0% работников I группы и у 78,4% работников из группы сравнения (χ^2 , $p > 0,05$). Тяжёлая форма хронического пародонтита встречалась в 23,9% случаев у I группы, что более чем в 2 раза превышало показатель группы сравнения — 10,1% ($\chi^2=9,8$; $p=0,002$). Для измерения степени разрушения тканей пародонта определяли уровень потери эпителиального прикрепления (CAL).

В группе работников, занятых на производстве оксида этилена, средний показатель CAL составил $5,56 \pm 2,51$ мм, что значительно превышало значение, полученное у работников центра автоматизации — $4,45 \pm 1,90$ мм ($U=1113,0$, $p=0,026$).

В табл. 4 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в котором рассматривалась взаимосвязь между уровнем потери эпителиального прикрепления и такими независимыми факторами, как уровень образования, курение, индекс массы тела, частота чистки зубов и воздействие химических факторов на рабочем месте.

Статистический анализ показал, что контакт с химическими веществами на рабочем месте (OR=2,04 [95% CI: 1,09–3,77] $p=0,023$), курение в I группе (OR=2,94 [95% CI: 1,58–5,49] $p=0,002$ и группе сравнения OR=2,51 [95% CI: 1,10–5,85] $p=0,029$ соответственно), а также недостаточная частота чистки зубов (менее двух раз в день) у работников производства оксида этилена (OR=1,80 [95% CI: 1,05–2,90] $p=0,035$) являются значимыми факторами риска потери эпителиального прикрепления.

По результатам проведённого гигиенического исследования было выявлено, что основным негативным фактором производственной среды, воздействующим на здоровье работников, являются вредные химические вещества в воздухе рабочей зоны. Несмотря на внедрение современных технологических процессов в химической отрасли, риск их вредного влияния на организм работников сохраняется. Самые высокие концентрации токсичных веществ регистрировались при проведении газоопасных работ, когда уровень их содержания в воздухе значительно превышал ПДК.

Несмотря на работу в условиях контакта с химическими веществами, обладающими sensibiliziruyushimi и канцерогенными свойствами, у сотрудников, работающих с оксидом этилена, частота заболеваний слизистой оболочки полости рта была сопоставима с показателями у работников центра автоматизации. Этот результат можно объяснить тем, что на химическом производстве работники использовали оптимальные средства индивидуальной защиты органов дыхания.

Частота случаев тяжелой формы хронического пародонтита у работников химических производств значительно превышала аналогичный показатель группы сравнения. Вероятно,

патологические изменения в тканях пародонта могут быть косвенно связаны с токсическим воздействием оксида этилена на компоненты иммунной системы, поскольку дисфункция иммунного ответа может запускать воспалительные процессы в тканях пародонта [5, 15]. Тяжелая степень хронического пародонтита характеризуется значительной утратой тканей, поддерживающих зуб, и на сегодняшний день является основной причиной адентии. Более того, согласно данным литературы, у пациентов с этим заболеванием часто диагностируется сопутствующая гиперестезия зубов, что подтверждается нашими результатами [12].

Было установлено, что высокий риск развития деструктивных процессов пародонта обусловлен наличием вредных привычек, недостаточной гигиены полости рта и контактом на рабочем месте с вредными химическими веществами. Аналогичные ассоциации были отмечены в ранее проведенных исследованиях [3, 6, 8, 11].

Одной из особенностей полученных результатов, отличающихся от аналогичных исследований, является отсутствие связи между ожирением, уровнем образования и состоянием пародонта. С одной стороны, полученные нами результаты могут быть частично объяснены тем, что на химическом предприятии организовано централизованное питание, а с другой — тем, что в работе мы сравнивали клинический показатель состояния пародонта у работников с высшим и среднеспециальным образованием, в то время как в литературе обычно рассматривались группы с высоким и низким уровнем образования [16].

В нашей работе имеется ряд ограничений, которые могли повлиять на интерпретацию результатов исследования. В частности, влияние некоторых предикторов, таких как микробиологический, генетический, иммунологический, на развитие стоматологической патологии нами не было изучено. Кроме того, не было исследовано содержание метаболитов оксида этилена в биосредах работников, что могло позволить точнее определить уровень воздействия химического вещества на организм.

Заключение. Высокий уровень адентии, тяжелой формы хронического пародонтита и кариеса зубов указывает на недостаточность проводимых профилактических мероприятий в организованной когорте работников химического предприятия и подчерки-

вает существенный вклад производственных факторов риска в формирование стоматологической патологии. Становится очевидной необходимость разработки комплексной программы профилактики заболеваний полости рта для работников химических производств, основанной на результатах клинико-гигиенических исследований и предусматривающей реализацию на индивидуальном и корпоративном уровне.

Литература

1. Булкина Н.В., Магдеева Л.Д. Анализ распространенности и интенсивности кариеса зубов среди ключевых возрастных групп взрослого населения г. Саратова // Российский стоматологический журнал. 2013. № 6. С. 37-38. doi: 10.17816/dent.39194
2. Bulkina N.V., Magdeeva L.D. Analysis of prevalence and intensity of dental caries among key age groups of adult population in Saratov // Russian Journal of Dentistry. 2013. No. 6. P. 37-38.
3. Chen W.L., Chen Y.Y., Wu W.T., Lai C.H., Sun Y.S., Wang C.C. Examining relationship between occupational acid exposure and oral health in workplace. BMC Public Health. 2020 Sep 7;20(1):1371. doi: 10.1186/s12889-020-09496-6
4. Costa R., Rios-Carrasco B., Monteiro L., López-Jarana P., Carneiro F., Relvas M. Association between Type 1 Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. J Clin Med. 2023 Feb 1;12(3):1147. doi: 10.3390/jcm12031147
5. Han N., Liu Y., Du J., Xu J., Guo L., Liu Y. Regulation of the Host Immune Microenvironment in Periodontitis and Periodontal Bone Remodeling. Int J Mol Sci. 2023 Feb 5;24(4):3158. doi: 10.3390/ijms24043158
6. Kalyani S., Reginald B.A., Reddy B.S., Samatha M. Dental Erosion-An Occupational Hazard among Battery Manufacturing Industry Workers in Hyderabad, India. Indian J Occup Environ Med. 2024 Jan-Mar;28(1):41-44. doi: 10.4103/ijom.ijom_85_23.
7. Kiernan Y., O'Connor C., Ryan J., Murphy M. Oral health in patients with severe inflammatory dermatologic and rheumatologic disease. Skin Health Dis. 2022 Aug 7;3(1):e156. doi: 10.1002/ski2.156.
8. Lertpimonchai A., Rattanasiri S., Arj-Ong Vallibhakara S., Attia J., Thakkestian A. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. Int Dent J. 2017 Dec;67(6):332-343. doi: 10.1111/idj.12317
9. Şenel S. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa. Int J Mol Sci. 2021 Jul 22;22(15):7821. doi: 10.3390/ijms22157821.
10. Shetty B., Fazal I., Khan S.F., Nambiar M., D K.I., Prasad R., Raj A. Association between cardiovascular diseases and periodontal disease: more than what meets the eye. Drug Target Insights. 2023 Feb 2;17:31-38. doi: 10.33393/dti.2023.2510.
11. Sim K.Y., Jang Y.S., Jang Y.S., Nerobkova N., Park E.C. Association between Smoking and Periodontal Disease in South Korean Adults. Int J Environ Res Public Health. 2023 Mar 1;20(5):4423. doi: 10.3390/ijerph20054423.
12. Sood S., Nagpal M., Gupta S., Jain A. Evaluation of dentine hypersensitivity in adult population with chronic periodontitis visiting dental hospital in Chandigarh. Indian J Dent Res. 2016 May-Jun;27(3):249-55. doi: 10.4103/0970-9290.186239.
13. Subbappa A., Lokesh KS, Chaya SK, Kaleem Ullah M, Siddaiah JB, Bhojraj N, Mahesh PA. Unmasking the Silent Threat: Periodontal Health's Impact on COPD Severity and Hospitalization. J Pers Med. 2023 Dec 15;13(12):1714. doi: 10.3390/jpm13121714.
14. Salazar-Flores J, Lomeli-Martínez S.M., Ceja-Gálvez H.R., Torres-Jasso J.H., Torres-Reyes L.A., Torres-Sánchez E.D. Impacts of Pesticides on Oral Cavity Health and Ecosystems: A Review. Int J Environ Res Public Health. 2022 Sep 7;19(18):11257. doi: 10.3390/ijerph191811257
15. Veraldi A., Costantini A.S., Bolejack V., Miligi L., Vineis P., van Loveren H.. Immunotoxic effects of chemicals: A matrix for occupational and environmental epidemiological studies. Am J Ind Med. 2006; 49(12):1046-55. doi: 10.1002/ajim.20364
16. Walther C., Spinler K., Borof K., Kofahl C., Heydecke G., et al. Evidence from the Hamburg City Health Study - association between education and periodontitis. BMC Public Health. 2022 Sep 2;22(1):1662. doi: 10.1186/s12889-022-14096-7
17. Woelber J.P., Tennert C. Chapter 13: Diet and Periodontal Diseases. Monogr. Oral Sci. 2020; 28:125–133. doi: 10.1159/000455380.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.17

УДК 616.9-036.25

Н.А. Чулакова, А.Ф. Потапов, А.А. Иванова, К.В. Чулаков СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ТЯЖЕЛОЙ COVID-19- АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск: **ЧУЛАКОВА Надежда Александровна** – аспирант, chulakovan@list.ru, ORCID: 0009-0001-5356-2950, Web of Science ResearcherID: KFS-2482-2024, **ПОТАПОВ Александр Филиппович** – д.м.н., проф., potapov-paf@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2087-543X, Web of Science ResearcherID AAG-6758-2019, Author ID (Scopus) 7201761921, **ИВАНОВА Альбина Аммосовна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, ia_a_60@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3782-6864.

ЧУЛАКОВ Кирилл Викторович – зав. отделением ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница», г. Якутск, wor1d@rambler.ru.

С целью изучения факторов риска летального исхода у пациентов разных возрастных групп (1-я группа – младше 60 лет, 2-я – старше 60 лет) проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации. Независимым фактором риска летального исхода у пациентов моложе 60 лет явилось развитие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) в 1-е сут госпитализации. Для пациентов старше 60 лет независимыми факторами риска летального исхода стали возраст, наличие хронической болезни почек, тяжесть гипоксии, измеренная коэффициентом $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ при поступлении в отделение реанимации, развитие СПОН, септического шока и острой церебральной недостаточности.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, предикторы, возраст, факторы риска.

The study examines the risk factors for mortality in patients across various age groups (group 1 – under the age of 60 and group 2 – aged 60 years and older) through a retrospective analysis of medical records of patients with severe COVID-19-associated pneumonia treated in the intensive care unit (ICU). The independent risk factor for death was the development of MODS on the first day of admission in the ICU. For patients over 60 years old, independent risk factors

for death were age, the presence of chronic kidney disease (CKD), the severity of hypoxia as determined by the PaO₂/FiO₂ ratio upon admission to the ICU, the development of MODS, septic shock, and acute cerebral disorder.

Keywords: coronavirus disease 2019, COVID-19, predictors, age, risk factor.

Введение. Возраст является немодифицируемым (неуправляемым) фактором риска летального исхода при новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19. В крупных международных исследованиях анализа результатов лечения в различных странах мира летальность стремительно увеличивается с возрастом [6,7,13]. В РФ в 2021 г. 85% умерших от НКИ COVID-19 были старше 60 лет [3]. Это связано с увеличением количества сопутствующих заболеваний, возрастной перестройкой иммунной системы, синдромом старческой астении, снижением резервных возможностей жизненно важных органов, а также некоторыми социальными аспектами (проживание в домах престарелых и т.д.). У пациентов молодого и среднего возраста к факторам риска летального исхода относят наличие сопутствующих заболеваний и ожирения, а также тяжесть гипоксии [9,10]. Исследований факторов риска летального исхода у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией моложе 60 лет крайне мало, что объясняет актуальность исследования.

Цель исследования: провести сравнительный анализ факторов риска летального исхода у пациентов моложе и старше 60 лет с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Материалы и методы исследования. Выборка была сделана методом случайных чисел, размер рассчитан в G.Power 3.1 (Statistical power analysis program), при летальности 60%, выбор исследования (two independent group), генеральная совокупность (общее количество пациентов за 2020-2022 гг.) – 1500 пациентов, α ошибка – 0,05, получено минимальное количество пациентов 141 в одной выборке. Оценка мощности исследования проведена на сайте AI Therapy Statistics, введена характеристика исследования – метод сравнения двух независимых групп (two independent group), α ошибка – 0,05, размер выборки 1 (160 пациентов) и 2 (431 пациент), получена мощность 1,0.

В анализ включен 591 пациент, проходивший лечение в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Якутская республиканская клиническая

больница» (ГБУ РС(Я) ЯРКБ) с марта 2020 г. по декабрь 2021 г. Данные извлечены из «Базы данных основных показателей пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией», свидетельство №2023622084 от 23.06.2023. Все пациенты разделены по возрасту: 1-я группа – пациенты моложе 60 лет, 2-я группа – от 60 лет (включительно) и старше. Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова (№4 от 07.10.2020). Пропущенных значений не было.

Критерии включения: взрослые пациенты от 18 лет, получавшие интенсивную терапию в ОАРИТ, с основными диагнозами U07.1 «COVID-19, вирус идентифицирован» или U07.2 «предполагается COVID-19, вирус не идентифицирован»; наличие у пациентов тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии (по результатам КТ органов грудной клетки поражение >50% легочной паренхимы – по адаптированной «эмпирической» визуальной шкале КТ-3 и КТ-4); согласие пациентов на участие в исследовании. Критерии исключения: пациенты, скончавшиеся после поступления в ОАРИТ менее чем за 12 ч; пациенты без НКИ COVID-19; беременные, а также ранний послеродовый период менее 2 месяцев; пациенты без пневмонии, а также легкое и

среднетяжелое течение (по результатам РКТ – по шкале КТ-0, КТ-1 и КТ-2); наличие онкологической патологии в 4 стадии и/или специфической терапии онкологического заболевания (химиотерапия, лучевая терапия, оперативное вмешательство) менее 3 месяцев до заболевания НКИ. Критерии исключения: пациенты, терапия которых не соответствовала актуальным временным рекомендациям по лечению пациентов с НКИ COVID-19; пациенты с острой хирургической патологией, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), острым коронарным синдромом (ОКС), которые были переведены согласно маршрутизации в специализированные лечебные учреждения; пациенты с вакцинопрофилактикой от COVID-19; отказ от участия в исследовании.

Статистическая обработка данных проведена в программе SPSS версия 26. Проведена проверка на нормальность распределения количественных данных с помощью оценки асимметрии и эксцесса, далее использована непараметрическая сравнительная статистика с помощью U-критерия Манна-Уитни, определена медиана (Me) и межквартильный интервал (IQR). Номинальные данные проанализированы с помощью критерия χ^2 Пирсона, определения отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Многофакторный

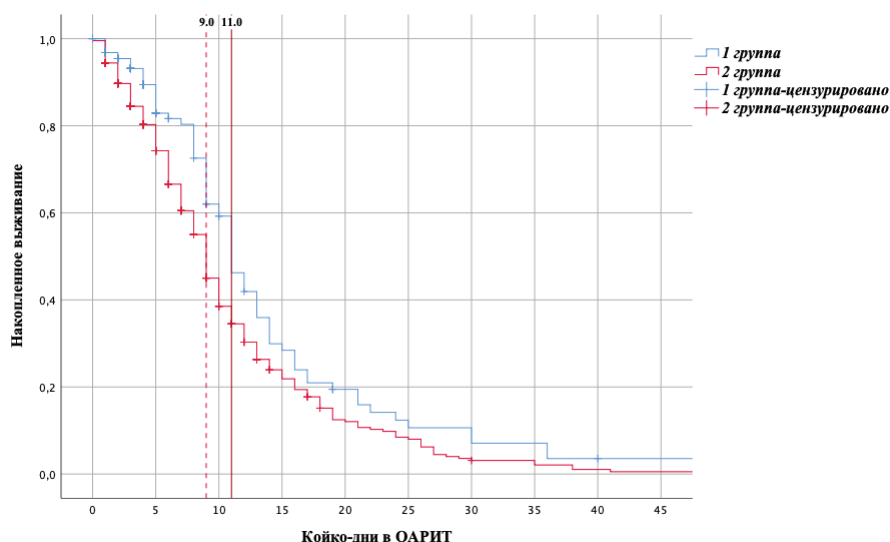


Рис. 1. Кривая выживаемости Каплана-Мейера: красная сплошная линия – медиана наступления летального исхода (в сутках) для 1-й группы; красная прерывистая линия – медиана наступления летального исхода для 2-й группы

анализ проведен с помощью регрессии Кокса и определения HR (hazard ratio). Анализ выживаемости проведен с помощью построения кривых Каплана-Мейера. ROC анализ проведен для количественных данных и вычислена площадь под кривой (AUC), порог отсечения и ОШ.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе, где включено 160 пациентов, летальность составила 46,9%, во 2-й группе – 431 пациент, летальность 73,3%. Длительность лечения в ОАРИТ составила у 1-й группы 5 [3-11], у 2-й группы – 7 [3-11] койко-дней ($p=0,01$), общая длительность госпитализации 8 [5-15] и 12 [7-17] койко-дней соответственно ($p<0,001$). Медиана наступления летального исхода согласно методу Каплана-Мейера для 1-й группы составила $11,0\pm 0,7$ (95% ДИ: 9,7-12,3) койко-дня, для 2-й группы – $9,0\pm 0,3$ (95% ДИ 8,3-9,5) койко-дня (рис. 1).

В однофакторном анализе возраст являлся фактором, влияющим на летальный исход. В 1-й группе умершие пациенты были старше – 55 [51-57] лет, чем выжившие – 52 [45-56] года ($p=0,002$). AUC ROC для возраста составила 0,643 (95% ДИ: 0,557-0,729), порог отсечения 52,5 года, ОШ 2,4 (95% ДИ: 1,2-4,4, $p<0,001$, критерий V Крамера 0,209). Во 2-й группе возраст умерших и выживших составил 72 [66-80] и 68 [63-71] года соответственно ($p<0,001$), AUC ROC составила 0,661 (95% ДИ: 0,606-0,716), у пациентов старше 68,5 года (порога отсечения) вероятность летального исхода возрастала в 2,4 раза (95% ДИ: 1,6-3,7, $p<0,001$, критерий V Крамера 0,193).

В обеих группах медиана ИМТ была выше нормы, однако не влияла на летальность в однофакторном анализе ($p>0,05$). Пациенты 1-й группы были тяжелее ($p<0,001$): медиана веса для 1-й группы составила 87,5 [37,5-103,5], медиана ИМТ 31,6 [27,8-37,2], для 2-й группы – 78,0 [67,0-88,5], 28,8 [25,7-32,5] соответственно.

Тяжесть состояния по шкалам APACHE II и SOFA при поступлении у пациентов 2-й группы была оценена выше ($p=0,009$ и $p=0,006$ соответственно) (рис. 2). Тяжесть гипоксии при поступлении, измеренная коэффициентом PaO_2/FiO_2 и SpO_2 , не различалась между 1-й и 2-й группами ($p=0,350$ и $p=0,313$) (рис. 3) и влияла на летальность только во 2-й группе: коэффициент PaO_2/FiO_2 был ниже у умерших ($p<0,001$): 250 [131-333] против 290 [184-333] у выживших, AUC ROC составила 0,618 (95% ДИ: 0,560-

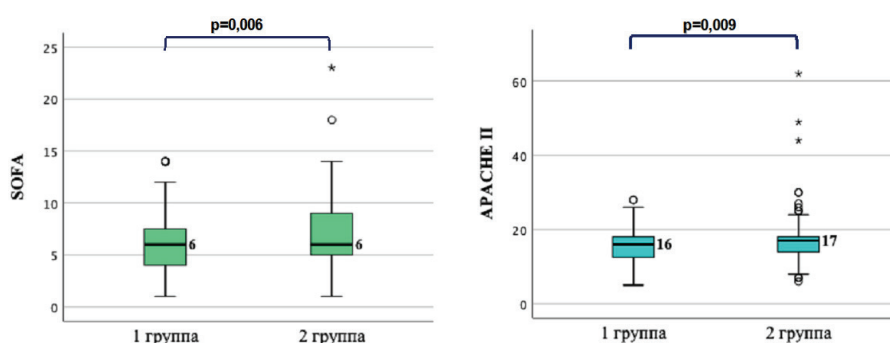


Рис. 2. Оценка тяжести состояния по шкалам APACHE II и SOFA при поступлении в ОАРИТ

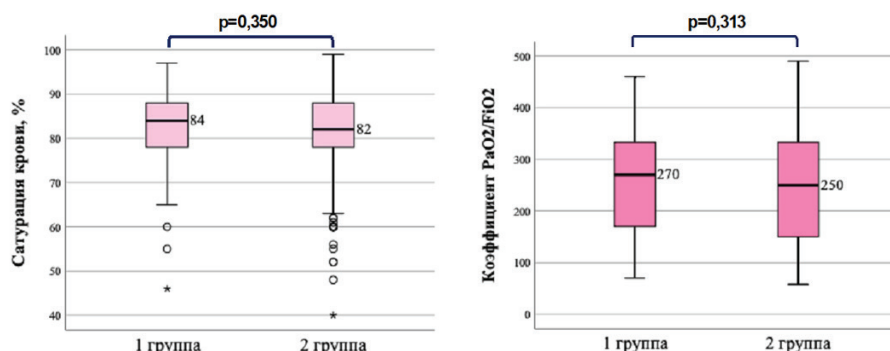


Рис. 3. Коэффициент PaO_2/FiO_2 и SpO_2 при поступлении в ОАРИТ

0,677), порог отсечения 283, ниже которого вероятность летального исхода увеличивается в 2,1 раза (95% ДИ: 1,4-3,2, $p=0,001$, критерий V Крамера 0,162). SpO_2 у пациентов 2-й группы была также ниже у умерших ($p=0,002$) – 82 [76-86] против 85 [80-90] у выживших, AUC ROC составила 0,596 (95% ДИ: 0,536-0,656), порог отсечения 84,5, ОШ 2,0 (95% ДИ: 1,3-3,2, $p=0,001$, критерий V Крамера 0,152).

Однофакторный анализ влияния на летальность сопутствующих заболеваний и клинической картины на 1-е сут в ОАРИТ, а также сравнительный анализ 1-й и 2-й групп представлены в табл. 1. Ожидаемо, что сопутствующих заболеваний у пациентов 2-й группы было больше. По клинической картине на 1-е сут у пациентов двух групп схожи показатели, кроме острой печеночной недостаточности (больше в 1-й группе) и острой церебральной недостаточности (ОЦН) (больше во 2-й группе).

Далее проведен многофакторный анализ с помощью регрессии Кокса для изучения комплексного влияния факторов (с учетом длительности лечения в ОАРИТ), куда были включены факторы, влияющие на летальность по результатам однофакторного анализа: возраст, сопутствующие заболевания и клиническая картина на 1-е сут поступления. В результате фактором риска независимо от других факторов,

влияющих на летальный исход при тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии для 1-й группы, установлено только развитие СПОН в 1-е сут госпитализации в ОАРИТ. А для пациентов 2-й группы выявлены следующие независимые факторы риска летального исхода: наличие ХБП, развитие СПОН, септического шока, ОЦН, коэффициент PaO_2/FiO_2 , а также возраст (рис. 4).

Сравнение лабораторных показателей при поступлении между группами, а также площадь под кривой для показателей, статистически значимо влияющих на летальный исход в каждой группе, представлены в табл. 2.

В 1-й группе наибольшую прогностическую эффективность показали повышение ЛДГ, мочевины, ферритина, фибриногена и креатинина, во 2-й группе – повышение ЛДГ, фибриногена, тромбоцитопения, повышение мочевины и лимфоцитопения. В результате сравнения значений $Me\pm IQR$ лабораторных показателей между группами во 2-й группе показатели отражали более тяжелое поражение органов и систем. Тяжелая лимфоцитопения указывает на тяжесть дисрегуляции иммунного ответа [12]. Гипоальбуминемия при COVID-19, особенно у возрастных пациентов, связана с нарушенным алиментарным статусом и/или поражением желудочно-кишеч-

Таблица 1

Влияние сопутствующих заболеваний и клинической картины на 1 сутки в ОАРИТ на летальный исход (однофакторный анализ)

Факторы	1-я группа (n=160)			2-я группа (n=431)			p-value сравнение групп 1и 2
	Доля пациентов (%)	Влияние на летальный исход (однофакторный анализ)		Доля пациентов (%)	Влияние на летальный исход (однофакторный анализ)		
		p-value	ОШ 95%ДИ		p-value	ОШ 95% ДИ	
ХССЗ	127 (79,4)	p=0,52	-	426 (98,8)	p=0,090	-	<0,001*
СД 2 типа	56 (35)	p=0,561	-	169 (39,2)	p=0,383	-	0,349
ХНЗЛ	53 (33,1)	p=0,288	-	193 (44,8)	p=0,063	-	0,011*
ХБП	61 (38,1)	p=0,151	-	221 (51,3)	p=0,032*	1,5 (1,1-2,4)	0,004*
Хронические заболевания ЦНС	35 (21,9)	p=0,168	-	158 (36,7)	p=0,980	-	0,001*
КТ-4	88 (55,0)	p=0,067	-	254 (58,9)	p<0,001*	2,6 (1,7-4,0)	0,185
Септический шок	19 (11,9)	p<0,001*	28,5 (8,7-52,5)	78 (18,1)	p=0,001*	3,3 (1,6-6,8)	0,080
Гиперкоагуляция	149 (93,1)	p=0,682	-	402 (93,3)	p=0,748	-	0,950
Острая печеночная недостаточность	40 (25,0)	p=0,022*	2,3 (1,1-4,9)	22 (5,1)	p=0,090	-	<0,001*
Острая ОЦН	22 (13,8)	p=0,002*	4,7 (1,6-13,4)	150 (34,8)	p=0,003*	2,1 (1,3-3,4)	0,001*
ОПП	20 (12,5)	p=0,027*	3,0 (1,1-8,3)	72 (16,7)	p=0,008*	2,5 (1,3-5,1)	0,206
СПОН	88 (55,0)	p<0,001*	4,5 (2,3-8,8)	225 (52,2)	p<0,001*	2,5 (1,6-3,9)	0,236

Примечание. Использован критерий χ^2 Пирсона, * - статистически значимо.

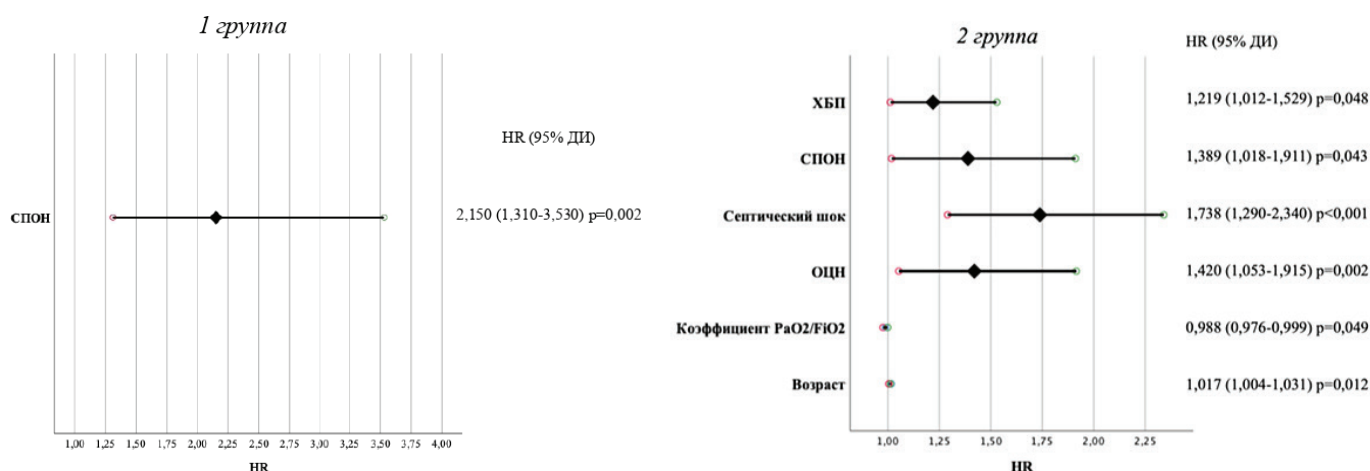


Рис. 4. Многофакторный анализ с помощью регрессии Кокса для 1-й и 2-й групп

ного тракта [5]. Снижение количества и качества тромбоцитов – COVID-19-ассоциированная тромбоцитопатия, вызвано прямым вирусным поражением мегакариоцитов и тромбоцитов, а также повышением потребления ввиду иммунотромбоза [2]. NTproBNP как маркер функционального потен-

циала левого желудочка, показатель тяжести ХСН – закономерно выше в группе пациентов старше 60 лет, и при COVID-19 его повышение является неблагоприятным маркером [1, 8]. Отметим, что печеночные трансаминазы были несколько выше у пациентов 1-й группы, но только у пациентов 2-й груп-

пы их увеличение влияло на летальность. Печеночная недостаточность при COVID-19, вызванная прямым вирусным поражением, или вторичная как показатель тяжести СПОН, а также развитие токсического (медикаментозного) гепатита характеризовались трансаминаземией, усугублением

Таблица 2

Лабораторные показатели при поступлении в ОАРИТ

Лабораторный показатель [референтные значения]	1-я группа		2-я группа		p-value, сравнение групп 1 и 2
	Me [IQR]	AUC ROC	Me [IQR]	AUC ROC	
Лейкоциты [до $12 \times 10^9/\text{л}$]	11,84 [7,36-16,03]	-	9,83 [6,86-13,54]	-	0,020*
Лимфоциты [$0,8-4,0 \times 10^9/\text{л}$]	0,96 [0,61-1,40]	0,623	0,79 [0,51-1,10]	0,610	<0,001*
Нейтрофилы [$2,0-7,0 \times 10^9/\text{л}$]	9,36 [5,85-13,87]	-	8,19 [5,75-11,44]	-	0,260
Тромбоциты [$100-300 \times 10^9/\text{л}$]	252 [186,5-322]	-	227 [172-289]	0,619	<0,001*
Фибриноген [2,4-4,3 г/л]	4,8 [3,8-5,9]	0,660	4,9 [3,8-5,8]	0,634	0,896
D-Димер [0-250 мг/мл]	500 [304,4-1011,0]	-	530,4 [293,4-975,3]	0,604	0,637
ИЛ-6 [до 10 пг/л]	138,0 [26,9-2678,0]	-	246,5 [44,8-3194,0]	0,581	0,073
СРБ [0,0-5,0 мг/л]	40,6 [7,0-131,0]	-	34,9 [3,6-115,2]	-	0,409
Мочевина [0,1-8,3 ммоль/л]	6,95 [5,55-9,55]	0,719	8,60 [6,5-12,1]	0,617	<0,001*
Креатинин [44,0-80,0 мкмоль/л]	73,8 [63,1-90,0]	0,658	86,0 [70,6-109,0]	0,523	<0,001*
АСТ [до 32,0 ед/л]	36,5 [26,9-59,7]	-	35,4 [25,9-58,5]	0,606	0,186
АЛТ [до 31 ед/л]	42,0 [27,8-74,1]	-	34,6 [21,4-57,0]	0,562	<0,001*
Альбумин [38,0-54,0 г/л]	35,0 [31,9-38,0]	0,640	32,0 [29,0-35,7]	0,573	<0,001*
ЛДГ [135,0-214,0 ед/л]	531,0 [390,0-779,0]	0,754	487,5 [399,0-651,7]	0,704	0,568
Ферритин [10,0-120,0 мкг/л]	857,2 [444,5-1483,0]	0,686	858,0 [458,0-1466,8]	0,607	0,498
КФК [0-145,0 ед/л]	74,5 [42,1-162,6]	0,652	76,4 [40,8-154,9]	0,568	0,640
NTproBP [0-125 пг/мл]	190 [90-489]	-	310 [129-690]	0,598	0,003*

Примечание. Использован U-критерий Манна-Уитни, * - статистически значимо.

гипоальбуминемии, вторичной коагулопатией, тромбоцитопенией [11]. В патогенезе острого повреждения почек (ОПП) при COVID-19 главное место отводят нарушению перфузии почек – снижению почечного кровотока различной этиологии: вследствие гипотонии, гипоксии, вентилятор-ассоциированного повреждения, нейрогормональных изменений и т.д. Наличие ХБП и развитие ОПП являлись сильными предикторами летального исхода при COVID-19 [4].

Выводы. Фактором риска летального исхода у пациентов моложе 60 лет с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией явилось развитие СПОН в 1-е сут госпитализации (HR 0,150 95%ДИ: 1,310-3,530, $p=0,002$). Для пациентов старше 60 лет независимыми факторами риска летального исхода стали возраст (HR 1,017 95%ДИ: 1,004-1,031, $p=0,012$), наличие ХБП (HR 1,219 95% ДИ: 1,012-1,529, $p=0,048$), тяжесть гипоксии, измеренная коэффициентом $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ при поступлении в отделение реанимации (HR 0,988 95% ДИ: 0,976-0,999, $p=0,049$), развитие СПОН (HR 1,389 95% ДИ: 1,018-1,911, $p=0,043$), септического шока (HR 1,738 95%ДИ: 1,290-2,340, $p<0,001$), ОЦН 1,420 (95% ДИ: 1,053-1,915,

$p=0,002$). У пациентов старше 60 лет было больше сопутствующих заболеваний, лабораторные исследования указывали на более тяжелую дисрегуляцию иммунного ответа, гипоксию и СПОН, была выше оценка по APACHE II и SOFA и, соответственно, выше летальность (для 1-й группы – 46,9%, для 2-й группы – 73,3%).

Литература

1. Анестезиологическое-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / И.Б. Заболотских, М.Ю. Киров, К.М. Лебединский [и др.] // Вестник интенсивной терапии им АИ Салтанова. 2022. (1). С. 5-140. doi:10.21320/1818-474X-2022-1-5-140.
2. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines / Zabolotskikh IB, Kirov MYu, Lebedinskii KM et al. // Annals of Critical Care. 2022. 1. P. 5-140.
3. Дисрегуляция функции тромбоцитов у больных COVID-19 / Н.Р. Гашимова, В.О. Бицадзе, Л.Л. Панкратьева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2022. 16(6). С. 692-705. doi:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.372.
4. Dysregulated platelet function in COVID-19 patients / Gashimova N.R., Bitsadze V.O., Pankratyeva L.L., Khizroeva J.Kh., Slukhanchuk E.V., Grigoreva K.N., Tsbizova V.I., Gris J., Elalamy I.,

Ay C., Blinov D.V., Serov V.N., Makatsariya A.D. // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022. 16(6). P. 692-705.

3. Корхмазов В.Т., Алексеенко С.Н., Перхов В.И. Половозрастная структура смертности от COVID-19 // *Инновационная медицина Кубани*. 2022. (4). С. 39-46. doi:10.35401/2541-9897-2022-25-4-39-46.

Korkhmazov VT, Alekseenko SN, Perkhov VI. Gender and age structure of mortality caused by COVID-19 // *Innovative Medicine of Kuban*. 2022. (4). P. 39-46.

4. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и патология почек / А.Я. Кравченко, А.В. Концевая, А.В. Будневский, Т.А. Черник // *Профилактическая медицина*. 2022. 25(3). С. 92-97. doi:10.17116/profmed20222503192.

Novel coronavirus infection (COVID-19) and kidney disease / Kravchenko AY, Kontseva AV, Budnevsky AV, Chernik TA. // *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022. 25(3). P.92-97.

5. Ali AM, Kunugi H. Approaches to nutritional screening in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. 18(5). 2772. doi:10.3390/ijerph18052772

6. An international comparison of age and sex dependency of COVID-19 deaths in 2020: a descriptive analysis / Bauer P, Brugger J, König F, Posch M. // *Sci Rep*. 2021. 11(1). 19143. doi:10.1038/S41598-021-97711-8

7. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications / Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. // *Eur J Epidemiol*. 2020. 35(12). С. 1123-1138. doi:10.1007/S10654-020-00698-1

8. B-Type Natriuretic Peptide Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression / Zinellu A, Sotgia S, Carru C, Mangoni AA. // *Front Cardiovasc Med*. 2021. 8:690790. doi:10.3389/fcvm.2021.690790

9. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19 / Cunningham JW et al. // *JAMA Intern Med*. 2021. 181(3). P. 379-381. doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2020.5313

10. COVID-19 in young and middle-aged adults: predictors of poor outcome and clinical differences / Taberner E et al. // *Infection*. 2022. 50(1). P.179-189. doi:10.1007/S15010-021-01684-9

11. Dawood DRM, Salum GM, El-Meguid MA. The Impact of COVID-19 on Liver Injury // *Am J Med Sci*. 2022. 363(2). doi:10.1016/j.amjms.2021.11.001

12. Hematologic, biochemical and immune

biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis / Henry BM et al. // *Clin Chem Lab Med*. 2020. 58(7). P. 1021-1028. doi:10.1515/cclm-2020-0369

13. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects / Bonanad C et al. // *J Am Med Dir Assoc*. 2020. 21(7). C. 915-918. doi:10.1016/J.JAMDA.2020.05.045

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.18

УДК 618.39+616.98:578.834.1-06:618.36-008.64-091

Л.С. Ищенко, Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, А.Ю. Холопова, Ю.В. Хайдукова, Т.Н. Шамаева

ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ПОТЕРЯМИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ И ОСТРОМ COVID-19

Проведено морфологическое исследование плаценты у пациенток с перинатальными потерями при преждевременных родах и остром COVID-19 различной степени тяжести, манифестировавшем во II и III триместрах гестации. Установлено, что в сравнении с плацентами пациенток без перинатальных потерь у пациенток с перинатальными потерями особенностями плацентарных повреждений является статистически значимое преобладание процессов тромбообразования, воспалительных изменений и проявлений плацентита SARS-CoV-2.

Ключевые слова: беременность, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, преждевременные роды, перинатальная смертность, плацентарные повреждения.

A morphological study of the placenta in patients with perinatal losses in preterm labor and acute COVID-19 of varying severity, manifested in the II and III trimesters of gestation, was performed. It was found that the features of placental damage in patients with perinatal losses are statistically significant predominance of thrombosis, inflammatory changes and manifestations of placentitis SARS-CoV-2 in comparison with placentas of patients without perinatal losses.

Keywords: pregnancy, novel coronavirus infection, COVID-19, preterm labor, perinatal mortality, placental damage.

Введение. В настоящее время продолжается изучение морфологических изменений в плацентах беременных с COVID-19. Большинство исследований свидетельствуют о выявлении децидуальной васкуло-

патии, массивного отложения периворсинкового фибрина, о тромбозе межворсинчатого пространства и инфарктах ворсин, наличии плодных сосудистых нарушений, хориоангиоза, виллита неясного генеза [1, 4, 5, 8, 9, 14]. Установлено увеличение количества синцитиальных узлов в ворсинках плацент беременных с легкими и умеренно выраженными симптомами COVID-19 [2]. В случаях мертворождения у беременных с COVID-19 в плаценте отмечают некроз трофобласта, значительное увеличение отложения перивиллезного фибрина в сочетании с хроническим гистиоцитарным интервиллизитом (ГИ) [6]. В плацентах беременных с антенатальной смертью плода (АСП) регистрируют выраженные проявления материнской сосудистой мальперфузии (тромбоз межворсинчатого пространства, массивное отложение фибрина, инфаркты и агглютинация ворсин, воспалительные изменения) [3].

Актуальным является изучение особенностей плацентарных повреждений у пациенток с перинатальными потерями (ПП) при преждевременных родах (ПР) в период острого COVID-19.

Цель исследования - оценить особенности плацентарных повреждений у пациенток с перинатальными потерями при преждевременных родах в период острого COVID-19.

Материалы и методы исследования. На основе данных проспективного когортного исследования 1368 беременных женщин с подтвержденной формой COVID-19, поступивших с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. для оказания медицинской помощи в COVID-госпиталь г. Челябинска, было проведено исследование случай-контроль для анализа особенностей плацентарных повреждений при неблагоприятных перинатальных исходах (ПИ) (мертворождение, ранняя неонатальная смерть новорожденного) у женщин с ПР в период острого COVID-19.

Южно-Уральский ГМУ Минздрава России, г. Челябинск: **ИЩЕНКО Людмила Станиславовна** – к.м.н., доцент, доцент; врач акушер-гинеколог Областной клинич. б-цы №2, lyudalyn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9405-0134, **ВОРОПАЕВА Екатерина Евгеньевна** – д.м.н., проф., проф.; зам. гл. врача Обл. клинич. б-цы №2, ORCID: 0000-0002-9055-102X, **КАЗАЧКОВ Евгений Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-4512-3421, **КАЗАЧКОВА Элла Алексеевна** – д.м.н., проф., проф. ORCID: 0000-0002-1672-7058, **ХОЛОПОВА Анна Юрьевна** – аспирант, ORCID: 0000-0001-5559-0069, **ШАМАЕВА Татьяна Николаевна** – к.п.н., доцент, доцент, ORCID: 0000-0001-6327-2685; **ХАЙДУКОВА Юлия Владимировна** – зав. 2-м акушерским отд. Областной клинич. б-цы №2.

Беременные с ПП при ПР в период острого COVID-19 составили 1-ю группу исследования (n=22). 2-я группа исследования (группа контроля) включала пациенток без ПП при ПР в период острого COVID-19 (n=29).

Для включения в 1-ю группу исследования были разработаны следующие критерии: подтвержденный случай COVID-19 (U07.1) у беременной, острый COVID-19, ПР в срок от 22/0 до 36/6 недель беременности, перинатальная смерть плода/новорожденного (для 1-й группы) и отсутствие перинатальной смерти плода/новорожденного (для 2-й группы), репродуктивный возраст женщины, наличие и доступность медицинской документации для сбора информации для анализа, письменное информированное согласие пациентки на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати. Критериями невключения в исследование приняты: со стороны беременной – многоплодная беременность, соматические заболевания в стадии декомпенсации, ВИЧ-инфекция, злокачественные и психические заболевания; со стороны плода – врожденные пороки развития.

Посledы подвергали тщательному макроскопическому исследованию. Далее из парацентральной зоны плацентарного диска иссекали по 1 фрагменту со стороны хориальной и базальной пластыни; из экстраплацентарных оболочек производили вырезку ленты шириной 0,7 см, которую затем скручивали в ролл. Полученные образцы последка фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине, обезжизивали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 5 мкм, окрашивали их гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Оценку плацентарных нарушений осуществляли на основе классификации повреждений плаценты, предложенной Amsterdam Placenta Workshop Group (2014 г.), включающей плацентарные сосудистые нарушения, воспалительно-иммунные нарушения и другие плацентарные повреждения [10].

Исследование одобрено этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол № 8 от 20.09.2021 г.).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics-19 с применением стандартных методов непараметрической статистики в зависимости от типа данных

(критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 -Пирсона, точный критерий Фишера). Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Возраст беременных статистически значимо не отличался, составив в 1-й и 2-й группах соответственно 33,5 (28;36,2) и 30 (27,5;35,5) лет ($p=0,355$).

ПР в срок 22⁰-24⁶ недель наблюдались в 1-й и 2-й группах соответственно в 7/22 (31,8%) и 0/29 (0,0) случаях, в 25⁰-27⁶ нед. – в 8/22 (36,4) и 9/29 (31,0), в 28⁰-31⁶ нед. – в 2/22 (9,1) и 8/29 (27,6), в 32⁰-33⁶ нед. – в 0/22 (0,0) и 6/29 (20,7), в 34⁰-36⁶ нед. – в 5/22 (22,7) и 6/29 (20,7%) случаях ($p=0,002$). Таким образом в группе с ПП преобладали экстремально ранние ПР.

ПП в 1-й группе исследования включали случаи мертворождения (19/22 – 86,4%) и ранней неонатальной смерти (3/22 – 13,6%) ($p=0,001$). В структуре мертворождения статистически значимо преобладала АСП: зарегистрировано 16/19 (84,2%) случаев АСП и 3/19 (15,8%) случаев интранатальной смерти плода ($p=0,004$). Все случаи

ранних неонатальных потерь среди живорожденных на фоне острого COVID-19 в 1-й группе зарегистрированы у пациенток с тяжелым течением инфекции.

Сведения о морфологических изменениях последов у пациенток с ПП на фоне острого COVID-19 в сравнении с беременными без ПП представлены в таблице.

Как видно по таблице, в плацентах женщин 1-й группы статистически значимо чаще в сравнении с плацентами 2-й группы регистрировали скопления гиалинизированных аваскулярных ворсин (рисунок, а), что свидетельствует о наличии фетально-стромальных сосудистых повреждений, являющихся признаками нарушения кровоснабжения плода. Обращает на себя внимание отсутствие в плацентах пациенток 1-й группы признаков хорангиоза и незначительные проявления хорангиоматоза в сочетании с выраженностью процессов отложения фибриноида и агглютинации ворсин со статистически значимыми отличиями при сравнении с одноимёнными параметрами женщин 2-й группы.

Морфологические особенности последов у пациенток в группах исследования, абс. (%)

Параметр	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=29)	p
Децидуальная артериопатия	1 (4,5)	5 (17,2)	0,218
Резко выраженные синцитиокапиллярные узелки, почки и мембраны	7 (31,8)	12 (41,4)	0,484
Массивное отложение фибриноида	15 (68,2)	8 (27,6)	0,004*
Агглютинация ворсин	12 (54,5)	9 (31,0)	0,091
Тромбоз межворсинчатого пространства	14 (63,6)	6 (20,7)	0,002*
Инфаркты ворсин	13 (59,1)	3 (10,3)	<0,001*
Кровоизлияния в межворсинчатое пространство	19 (86,4)	17 (58,6)	0,031*
Нарушение созревания ворсин	10 (45,5)	13 (44,8)	0,964
Скопления гиалинизированных аваскулярных ворсин	12 (54,5)	3 (10,3)	0,001*
Хорангиоз	0 (0,0)	6 (20,7)	0,031*
Хорангиоматоз многоочаговый	1 (4,5)	9 (31,0)	0,030*
Тромбоз сосудов ворсин	13 (59,1)	3 (10,3)	<0,001*
Отек ворсин	8 (36,4)	9 (31,0)	0,689
Гнойное воспаление	9 (40,9)	4 (13,8)	0,028*
Продуктивное воспаление плодовых оболочек	20 (90,9)	16 (55,2)	0,006*
Продуктивный виллузит	17 (77,3)	12 (41,4)	0,010*
Некроз трофобласта	11 (50,0)	1 (3,4)	<0,001*
Гистиоцитарный интервиллузит	11 (50,0)	0 (0,0)	<0,001*

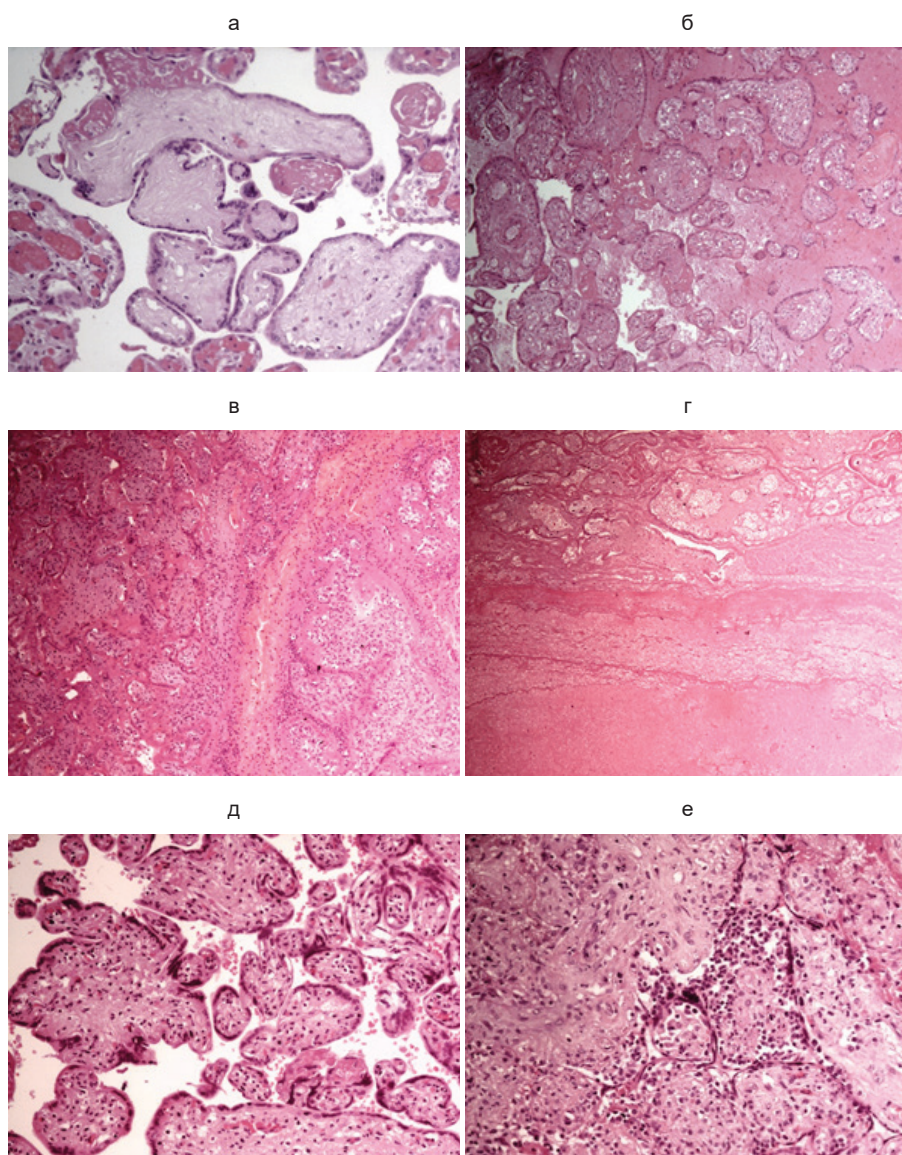
Различия статистически значимы.

Выявленные морфологические особенности могут свидетельствовать, что на фоне острого COVID-19 в плацентах пациенток с ПП не успевают сформироваться компенсаторные изменения, позволяющие противодействовать нарастающей гипоксии, что может приводить к неблагоприятным перинатальным исходам (ПИ). По данным N. Jaiswal et al. [5], хорангиоз регистрировался в 13/27 (48,1%) плацентах от беременных с бессимптомным и легким течением COVID-19 (подтвержденная инфекция) с благополучными ПИ. В исследовании E.D. Shanes et al. [7] хорангиоз был отмечен в 4/15 (26,7%) плацентах от беременных III триместра с манифестной или перенесенной в анамнезе COVID-19, в 30% случаев протекавшей с отсутствием клинических симптомов. Во всех анализируемых случаях авторы наблюдали благополучные ПИ. Однако в 1 наблюдении потери плода на сроке 16 недель беременности были выявлены отек ворсин и ретроплацентарная гематома, при этом признаков хорангиоза, острого или хронического воспаления не отмечено [7].

У пациенток 1-й группы мы наблюдали выраженные процессы тромбообразования в плаценте: статистически значимо чаще выявляли кровоизлияния в межворсинчатое пространство (рисунок, б), тромбоз межворсинчатого пространства (рисунок, в), инфаркты ворсин (рисунок, г), в сравнении с плацентами пациенток 2-й группы. Продуктивный villuzит (рисунок, д) и продуктивное воспаление плодовых оболочек как следствие гематогенного инфицирования статистически значимо преобладали в 1-й группе. Гнойное воспаление также статистически значимо чаще наблюдали в плацентах женщин 1-й группы.

Г.Б. Мальгина и соавт. [3], С. Dubucs et al. [13] демонстрируют наличие тромбоза межворсинчатого пространства, массивного отложения фибрина, воспалительных изменений в плацентах в случаях АСП.

Признаки плацентита SARS-CoV-2 (ГИ, некроз трофобласта, массивное отложение фибриноида) статистически значимо чаще регистрировали в плацентах пациенток 1-й группы (рисунок, е). Следует отметить, что аналогичные морфологические изменения в плацентах, а также межворсинчатые кровоизлияния и субхориальные гематомы в случаях мертворождения на фоне манифестации COVID-19 отмечают и другие исследователи [6, 9, 13]. Так, в исследовании D. Schwartz et al.



Особенности плацентарных повреждений у пациенток с перинатальными потерями при преждевременных родах в период острого COVID-19: а – скопления гиалинизированных аваскулярных ворсин; б – кровоизлияния в межворсинчатое пространство; в – тромбоз межворсинчатого пространства; г – истинный инфаркт плаценты; д – продуктивный интервиллизит; е – гистиоцитарный интервиллизит. Окраска гематоксилином и эозином; увеличение: х 100 – б, в; х 200 – а, г-е

[6] признаки ГИ и некроз синцитиотрофобласта были выявлены в плацентах и мертворожденных (5 случаев), и живорожденных (5 случаев) детей при наличии положительного результата исследования синцитиотрофобласта на SARS-CoV-2 методами иммуногистохимического анализа и/или гибридизации РНК in situ. При этом в случаях мертворождения все плаценты характеризовались выраженным увеличением отложения перивиллезного фибрина, вплоть до массивного, в дополнение к ГИ и некрозу синцитиотрофобласта, что приводило к мальперфузии в материнском плацентарном компартменте и способствовало

гибели плода. По данным D. Schwartz et al. [9], из 68 случаев перинатальных потерь от беременных с подтвержденной COVID-19 во всех плацентах наблюдались повышенное отложение фибрина (в 63 оно носило массивный характер) и некроз синцитиотрофобласта, в 66 – ГИ. В целом деструктивное состояние плаценты вследствие плацентита SARS-CoV-2 включало около 77,7% поражения ткани. Из других морфологических особенностей авторы отметили наличие множественных межворсинчатых тромбов (25/68, 37%) и хронического villitis (22/68, 32%).

Некоторые исследователи [12] полагают, что морфологические измене-

ния в плаценте, получившие название плацентит SARS-CoV-2, можно рассматривать как результат эпизодов виремии, что может иметь и инфекционную, и иммунопатологическую основу. Диффузное разрушение плаценты с поражением более 75% объема ее ткани вследствие плацентита SARS-CoV-2 приводит к быстро прогрессирующей плацентарной дисфункции на фоне выраженной материнской и плодовой мальперфузии, итогом которой является дистресс плода, АСП или смерть новорожденного.

В исследовании S. Stenton et al. [11] выявлены признаки массивного перивиллезного отложения фибрина, ГИ и разной степени выраженности некроза вневорсинчатого трофобласта в плацентах женщин с мертворождением во II и III триместрах от COVID-19-положительных матерей как с наличием, так и с отсутствием клинических симптомов инфекции.

Заключение. Таким образом, выявляемые плацентарные повреждения в период острого COVID-19 у пациенток с преждевременными родами и перинатальными потерями характеризуют многокомпонентное поражение плаценты, включающее и сосудистые, и воспалительные изменения, сопровождающиеся нарушением обменных процессов между матерью и плодом, что и приводит к неблагоприятным перинатальным исходам. В плацентах пациенток с ПР и ПП наблюдается статистически значимое преобладание процессов тромбообразования, воспалительных изменений и проявлений плацентита SARS-CoV-2 в сравнении с плацентами пациенток без ПП.

Литература

1. Благоприятный исход крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 при беременности с тотальным поражением легких, острым миокардитом и инфарктом миокарда / Е.Е. Воропаева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2021. №10. С. 179-186. DOI: 10.18565/aig.2021.10.179-186.

Favorable outcome of the extremely severe course of the new coronavirus infection COVID-19 during pregnancy in the presence of overall lung damage, acute myocarditis, and myocardial infarction / E.E. Voropaeva [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. 2021. №10. P. 179-186.

2. Количество синцитиальных узлов и экспрессия VEGF в ворсинках плаценты у роженицы с COVID-19 зависит от тяжести заболевания / А.И. Щеголев [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021. Т.171, №3. С. 399-403. DOI: 10.1007/c10517-021-05236-x.

The number of syncytial knots and VEGF expression in placental villi in parturient women with COVID-19 depends on the disease severity / A.I. Shchegolev [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021. Vol.171, №3. P. 399-403.

3. Тромбоз сосудов плаценты как причина антенатальной гибели плода у беременных с новой коронавирусной инфекцией / Г.Б. Мальгина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2022. №5. С. 162-170. DOI: 10.18565/aig.2022.5.162-170.

Placental vessel thrombosis as a cause of antenatal fetal death in pregnant women with novel coronavirus infection / G.B. Malgina [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. 2022. №5. P. 162-170.

4. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией // *Акушерство и гинекология*. 2020. №12. С. 44-52. DOI: 10.18565/aig.2020.12.44-52.

Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Obstetrics and Gynecology*. 2020. №12. P. 44-52.

5. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction / N. Jaiswal [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecol-*

ogy and Reproductive Biology. 2021; 259: 7-11. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.049.

6. Chronic histiocytic intervillitis with trophoblast necrosis is a risk factor associated with placental infection from coronavirus disease 2019 (COVID-19) and intrauterine maternal-fetal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission in live-born and still-born infants / D.A. Schwartz [et al.] // *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2021; 145(5): 517-528. DOI: 10.5858/arpa.2020-0771-SA.

7. Placental Pathology in COVID-19 / E. D. Shanes [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology*. 2020; 154(1): 23-32. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa089

8. Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of villitis and malperfusion / T. Menter [et al.] // *Pathobiology*. 2021; 88(1): 69-77. DOI: 10.1159/000511324.

9. Placental Tissue Destruction and Insufficiency From COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death From Hypoxic-Ischemic Injury. A Study of 68 Cases With SARS-CoV-2 Placentitis From 12 Countries / D. A. Schwartz [et al.] // *Archives Pathology & Laboratory Medicine*. 2022; 146(6): 660-676. DOI: 10.5858/arpa.2022-0029-SA.

10. Redline R.W. Classification of placental lesions // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015; 213 (Supl.4.): S21-S28. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.

11. SARS-COV2 placentitis and pregnancy outcome: a multicenter experience during the Alpha and early Delta waves of coronavirus pandemic in England / S. Stenton [et al.] // *EClinicalMedicine*. 2022; 47: 101389. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101389.

12. SARS-CoV-2 placentitis, stillbirth, and maternal COVID-19 vaccination: clinical pathologic correlations / D. A. Schwartz [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023; 228(3): 261-269. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.10.001.

13. Severe placental lesions due to maternal SARS-CoV-2 infection associated to intrauterine fetal death / C. Dubucs [et al.] // *Human Pathology*. 2022; 121: 46-55. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.12.012.

14. Unique severe COVID-19 placental signature independent of severity of clinical maternal symptoms / M. Husen [et al.] // *Viruses*. 2021;13(8): 1670. DOI: 10.3390/v13081670.

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.19

УДК 616.98:578.828РШМ(571.15)

Н.В. Лукьяненко, Д.Е. Киреев, И.А. Лаповок, А.А. Кириченко,
А.В. Шлыкова, Д.В. Фомина, М.А. Асманова, В.В. Шевченко

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ В 2022 г.

Представлен анализ эпидемиологических данных, свидетельствующих о продолжении изменения структуры ВИЧ-инфицированных в Алтайском крае, как и в Российской Федерации в целом (увеличения доли женского населения, доли лиц старше 30 лет, доминированию полового пути передачи инфекции). Выявлено низкое генетическое разнообразие ВИЧ-1. Регистрируется высокая частота рекомбинантной формы CRF63_02A6, а также лекарственной устойчивости к препаратам класса ННИОТ первого поколения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, секвенирование, генетическое разнообразие, лекарственная устойчивость.

An analysis of epidemiological data is presented, indicating the continuation of changes in the structure of HIV-infected people in the Altai Territory, as in the Russian Federation as a whole (an increase in the proportion of the female population, the proportion of people over 30 years old, the dominance of the sexual transmission of infection). Low genetic diversity of HIV -1 was revealed. A high frequency of recombinant form of CRF63_02A6, as well as drug resistance to drugs of the first generation NNRTI class is recorded.

Keywords: HIV infection, sequencing, genetic diversity, drug resistance.

Введение. По данным Федерально-го центра по профилактике и борьбе со СПИД на конец 2022 г. число ВИЧ-инфицированных, проживающих в Российской Федерации (РФ) достигло 1 168 076 чел., а средний показатель заболеваемости в стране составил 43,29 на 100 тыс. населения. Алтайский край (АК) входит в число 34 субъектов РФ, показатель заболеваемости в которых превышает средний уровень по стране. В данном субъекте он составляет 65,5 на 100 тыс. населения,

что говорит об активном распространении ВИЧ-инфекции в Алтайском крае в последние годы.

В России со временем менялось не только число ВИЧ-позитивных лиц, но и «портрет» типичного пациента с ВИЧ-инфекцией. Если в начале 2000-х гг. основной уязвимой группой были молодые люди 15-30 лет, то к 2022 г. возраст среднестатистического пациента увеличился до 30-60 лет, т.е. инфекции стали подвержены люди в наиболее экономически активном возрасте. При этом путь инфицирования через потребление инъекционных наркотиков (ПИН), который был доминирующим с конца 90-х гг. прошлого века, в середине 2010-х гг. стал уступать гетеросексуальному пути инфицирования. В итоге к 2022 г. гетеросексуальные контакты стали основным способом передачи инфекции в стране. При этом почти 55% ВИЧ-инфицированных в 2022 г. составили женщины, в то время как в прежние годы среди ВИЧ-инфицированных пациентов преобладали мужчины: в 2010 и 2014 гг. 69,4 и 63,1% соответственно [1-3, 14, 15].

На территории Алтайского края отмечалось схожее изменение портрета типичного пациента с ВИЧ-инфекцией. Если в 2006 г. лишь 17,8% пациентов относились к возрастной группе от 30 лет и старше, то к 2014 г. этот показатель составил уже 47,1%. Доля ВИЧ-инфицированных женщин выросла с 27,3% в 2006 г. до почти 35% к 2014 г. [13]. Хотя в 2014-2017 гг. основным путем передачи в Алтайском крае оставалось ПИН (около 60%), но намеча-

лась тенденция к снижению доли этого пути инфицирования относительно полового [5, 13].

Генетическое разнообразие ВИЧ-1 в Алтайском крае исторически имеет особенности. В частности, еще в 2017 г. было показано, что на территории АК доминирует рекомбинантная форма ВИЧ-1 CRF63_02A6 (ранее называемая CRF63_02A1) [5, 18], и лишь около трети случаев связано с генетическим вариантом ВИЧ-1 субсубтипа A6, исторически доминирующим в России с конца 90-х и по настоящее время [6, 9-11, 21]. Такая особенность эпидемиологии ВИЧ-инфекции характерна для всего Сибирского федерального округа, где впервые была выявлена рекомбинантная форма CRF63_02A6 [16] и где она к настоящему моменту является доминирующей генетической формой ВИЧ-1 [18].

Охват антиретровирусной терапией людей, больных ВИЧ-инфекцией, в России растет с каждым годом. Так, на конец 2022 г. более 835 тыс. чел. получали антиретровирусную терапию в стране [3].

Эффективность применения терапии связана со степенью распространенности в стране вариантов ВИЧ-1, устойчивых к средствам антиретровирусной терапии. При этом наибольшую прогностическую ценность имеет выявление «первичной» лекарственной устойчивости (ЛУ) у вируса, циркулирующего среди пациентов без опыта терапии (АРТ-наивных). При этом рассматривается не только факт наличия ЛУ, но и степень устойчивости,

ЛУКЪЯНЕНКО Наталья Валентиновна – д.м.н., проф., проф. Алтайского ГМУ Минздрава России (г. Барнаул), natvalluk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0003-5145>; Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г.Москва): **КИРЕЕВ Дмитрий Евгеньевич** – к.б.н., зав. лаб., <https://orcid.org/0000-0002-7896-2379>, **ЛАПОВОК Илья Андреевич** – к.б.н., с.н.с., <http://orcid.org/0000-0002-6328-1415>, **КИРИЧЕНКО Алина Алексеевна** – н.с., <http://orcid.org/0000-0002-7116-0138>, **ШЛЫКОВА Анастасия Вениаминовна** – н.с., <http://orcid.org/0000-0002-1390-8021>, **ФОМИНА Дарья Владиславовна** – н.с.; н.с. ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, <http://orcid.org/0000-0002-5870-5594>;

АСМАНОВА Мария Андреевна – к.м.н., доцент АГМУ МЗ России, latmaria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2515-4658>; **ШЕВЧЕНКО Валерий Владимирович** – к.м.н., гл. внештат. инфекционист Гл управления Алтайского края по здравоохран. и фармацевтич. деятельности, гл. врач Алтайского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекцион. заболеваниями (г. Барнаул), <https://orcid.org/0000-0001-6282-5495>.

оцениваемая по алгоритму Стенфордского университета [8, 12, 20]. По рекомендациям ВОЗ, если распространенность ЛУ к любому применяемому классу препаратов в стране достигает 10%, всем пациентам, приступающим к терапии, следует предварительно провести тест на ЛУ ВИЧ-1 [5]. Результаты исследования ЛУ в мире показали, что уровень первичной ЛУ к классическим препаратам класса ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), прежде всего невирапину (NVP) и эфавирензу (EFV), превышает 10%. По этой причине ВОЗ не рекомендует применение ННИОТ первого поколения в схемах терапии [11, 20]. Аналогично клинические рекомендации Минздрава 2023 г. предлагают в качестве предпочтительных средств терапии, включающие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ингибиторы протеазы (ИП) и ингибиторы интегразы (ИИ) ВИЧ-1. Из ННИОТ рекомендован лишь ННИОТ 2-го поколения элсульфавирин (ESV) [4]. У данного подхода к формированию схем терапии есть основание: исследование 2023 г. показало, что распространенность ЛУ среди пациентов без опыта терапии в России к 2022 г. достигла 12,7% за счет, в первую очередь, устойчивости к ННИОТ (10%) [8, 20].

Наконец, кроме собственно ЛУ проводится оценка распространенности мутаций ЛУ из списка так называемых надзорных мутаций (SDRM), чье присутствие в вариантах ВИЧ-1 свидетельствует о высоком риске неэффективности терапии [19].

Таким образом, надзор за передаваемой устойчивостью (у пациентов с недавним диагнозом ВИЧ-инфекция и без опыта терапии) – важнейший вопрос эпидемиологии ВИЧ-инфекции в каждом регионе страны [7, 8, 17].

Целью данного исследования был анализ эпидемиологии ВИЧ-инфекции в Алтайском крае в 2022 г. с учетом генетических характеристик циркулирующих вариантов на территории.

Материалы и методы исследования. Анализ эпидемиологических данных. Для оценки особенностей эпидемиологии ВИЧ-инфекции в Алтайском крае в 2022 г. были проанализированы следующие документы:

- 1) форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях по Алтайскому краю за 2013-2022 гг.»;
- 2) доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Алтайском крае в 2022 г.»

Центра гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае;

- 3) статистические данные официального сайта Алтайского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (<https://altids22.ru/>).

В работе использованы описательно-оценочные эпидемиологические методы исследований. В проведении анализа использовался расчет абсолютных и относительных показателей, проведен расчет доверительных интервалов (ДИ) методом Вильсона с 95%-ным доверительным интервалом. Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel.

Анализ вариантов ВИЧ-1 в биологических образцах. В течение 2022 г. была собрана и проанализирована коллекция образцов плазмы крови от пациентов, собранных на территории Алтайского края. Критерии включения в исследование:

- 1) возраст 18 лет и более;
- 2) проживание в населенном пункте Алтайского края;
- 3) постановка диагноза ВИЧ-инфекция в 2022 г.;
- 4) отсутствие опыта терапии ВИЧ-инфекции (АРТ-наивные);
- 5) уровень вирусной нагрузки (ВН, концентрации РНК ВИЧ-1) в плазме крови более 500 копий/мл (предел чувствительности для возможного дальнейшего генетического анализа).

Критерии исключения:

- 1) возраст на момент включения в исследование менее 18 лет;
- 2) постоянное фактическое проживание вне Алтайского края;
- 3) постановка диагноза ВИЧ-инфекция ранее 2022 г.;
- 4) опыт применения АРТ;
- 5) неопределяемый уровень ВН или ВН ниже 500 копий/мл.

Сбор плазмы крови, сбор сопутствующей эпидемиологической и клинической информации (возраст, пол, путь инфицирования, информация о проживании, date постановки диагноза, определение стадии ВИЧ-

инфекции), определение ВН и уровня CD4-лимфоцитов проводились на базе Алтайского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. Экстракция РНК ВИЧ-1 из плазмы крови, секвенирование и анализ генома ВИЧ-1 (фрагмент гена *pol*, кодирующего протеазу, обратную транскриптазу и интегразу ВИЧ-1) и оценка ЛУ проводились на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Для определения уровня ВН был использован набор реагентов Реал-Бест РНК ВИЧ количественный («Вектор Бест», Новосибирск, РФ), для получения нуклеотидных последовательностей (сиквентов) генома ВИЧ-1 использовали тест-систему Амплисенс HIV- *pol*-NGS- (ЦНИИЭ, Москва, РФ) и системы для секвенирования MiSeq («Illumina», США). Анализ вирусного генома (определение генетического варианта ВИЧ-1 и выявление мутаций ЛУ) проводили с применением программы Mega v.6.0. и онлайн сервисов HIVBlast, и HIVdb program.

Результаты. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции в Алтайском крае в 2022 г.

В 2022 г. в Алтайском крае было выявлено 1495 новых случаев ВИЧ-инфекции. При этом основной возрастной группой среди данных пациентов были люди старше 30 лет – 86,9% (рис. 1). Соотношение мужчин и женщин составляло 61,8 и 38,2% соответственно.

В 2022 г. доминирующей уязвимой группой были лица, зараженные в результате половых контактов – 82,1%, в то время как на долю ПИН приходилось лишь 17% случаев инфекции. Наконец 0,9% случаев инфекции были связаны с перинатальной передачей ВИЧ-инфекции от матери ребёнку.

Социальные группы с впервые установленным в 2022 г. диагнозом ВИЧ-инфекция в Алтайском крае в большей степени были представлены неработающим населением – 70,8%. На долю служащих и работников промышлен-

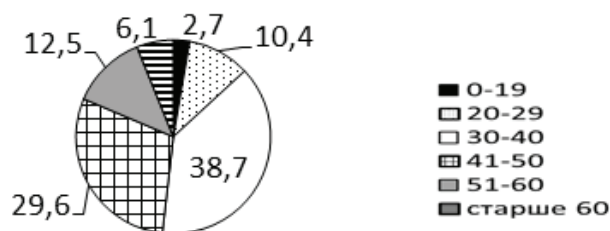


Рис. 1. Возрастная структура заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2022 г. в Алтайском крае, %

ности и сельского хозяйства приходилось 27,3% (рис. 2).

Анализ генетических вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в Алтайском крае в 2022 г.

Были проанализированы нуклеотидные последовательности генома ВИЧ-1 в образцах плазмы крови, полученных от 187 ВИЧ-инфицированных лиц с диагнозом ВИЧ-инфекция, поставленным в 2022 г. Средний возраст пациентов на день забора образца составил 42 года (от 18 до 72 лет). Соотношение мужчин и женщин составило 100 к 87, т.е. 53,5% к 46,5% соответственно. 161 пациент (86,1%) был инфицирован в результате половых контактов, остальные 26 пациентов (13,9%) относились к ПИН. Таким образом, возрастной и половой состав, а также принадлежность к уязвимой группе обследованных пациентов близки к среднестатистическим показателям по ВИЧ-инфекции в Алтайском крае в 2022 г.

Средний уровень ВН составлял 5,95 Log копий/мл (ДИ95 5,73–6,10), а концентрация CD4-клеток 333 клеток/мкл (ДИ95 301–364). Большинство пациентов (140/187, 74,9%) находились на 3-й стадии ВИЧ-инфекции, 35 пациентов (18,7%) – на 4-й стадии, и только 12 (6,4%) – на 2-й.



Рис. 2. Социальная структура заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2022 г. в Алтайском крае, %

Доминирующим генетическим вариантом ВИЧ-1 в исследованной коллекции образцов был CRF63_02A6 (127/187, 67,9%). К субсубтипу A6 относились 59 образцов (31,6%), а 1 образец (0,5%) – к вирусу субтипа В генетического варианта IDU-B (рис. 3).

Анализ первичной лекарственной устойчивости в Алтайском крае в 2022 г.

Для 187 образцов были получены нуклеотидные последовательности области гена *pol* ВИЧ-1, кодирующего протеазу (PR) и обратную транскриптазу вируса (RT) (позиции 2253–3869, относительно референс-штамма HXB-2, номер GenBank K03455). Для 181 образца были также получены нуклеотидные последовательности фрагмента гена *pol*, кодирующего интегразу (IN)

ВИЧ-1 (позиции 4230–5096). Еще для 6 были получены нуклеотидные последовательности IN недостаточного для достоверного анализа качества или протяженности. Результаты анализа первичной ЛУ к препаратам разных классов представлены на рис. 4.

Наиболее часто выявлялась устойчивость к препаратам класса ННИОТ первого поколения эфавирензу (EFV) и невирапину (NVP), а также к ННИОТ второго поколения рилпивирину (RPV). К последним двум была отмечена ЛУ высокого уровня. Частота встречаемости устойчивости к другим препаратам не превышала 4%, а сама ЛУ в подавляющем числе случаев была низкого уровня. Наконец низкая частота встречаемости ЛУ к препаратам класса ИИ (0,55% к каждому препарату) была

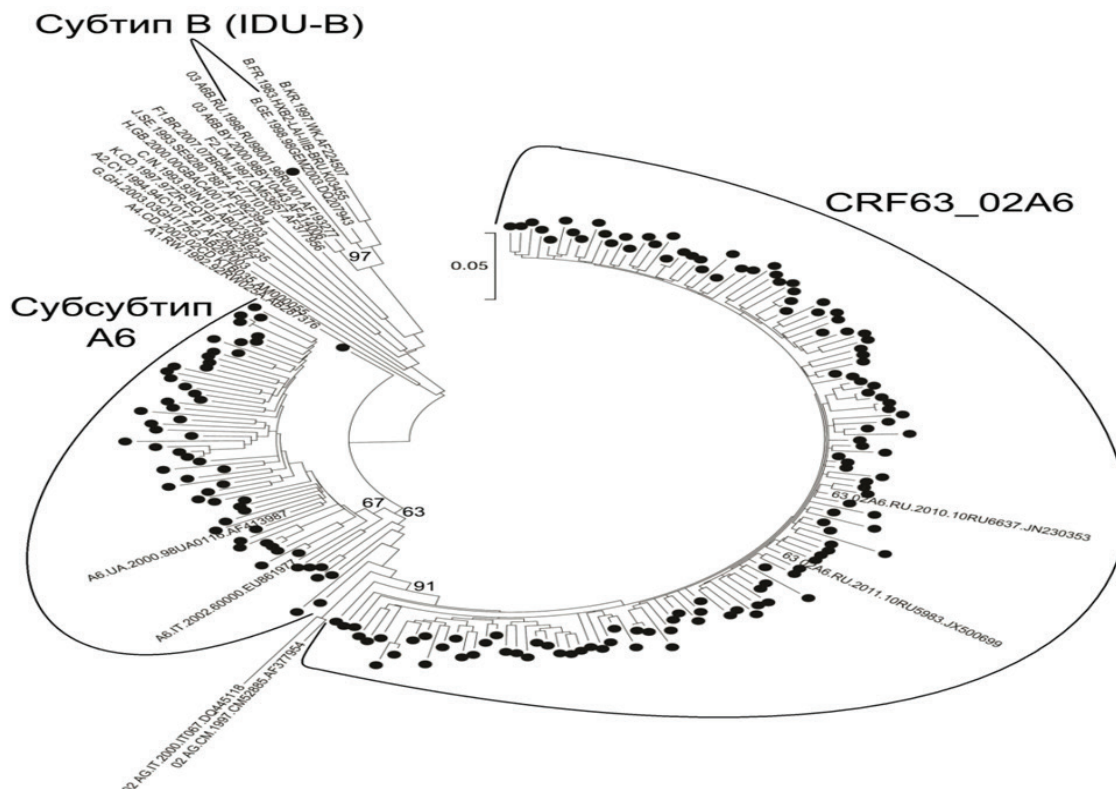


Рис. 3. Результат филогенетического анализа 187 нуклеотидных последовательностей (PR-RT) ВИЧ-1, выполненного по методу максимального правдоподобия с использованием GTR+G+I модели нуклеотидных замен в 500 независимых построениях

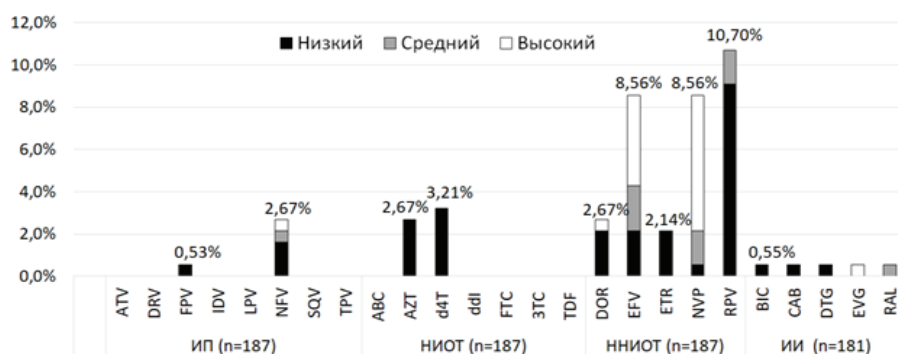


Рис. 4. Структура первичной ЛУ в Алтайском крае в 2022 г.

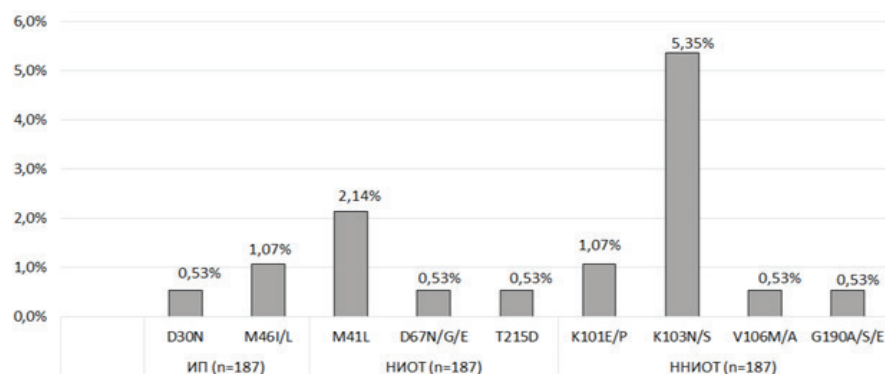


Рис. 5. Частота встречаемости мутаций ЛУ из списка SDRM в Алтайском крае в 2022 г.

связана с одним образцом, содержащим замену V151L.

Был проведен анализ частоты встречаемости мутаций из списка SDRM в исследованной коллекции образцов (рис. 5).

Ни одной SDRM мутации к препаратам класса ИИ выявлено не было. Из наиболее часто обнаруженных была мутация K103N, выявленная в 7 (3,7%) образцах, и K103S – в 3 (1,6%) образцах. Замены в этом положении обуславливают устойчивость высокого уровня к EFV и NVP. Также 4 образца содержали замену M41L, связанную с устойчивостью низкого уровня к зидовудину (AZT). Частота встречаемости остальных мутаций из списка SDRM не превышала 1%.

Обсуждение. Анализ эпидемиологических данных говорит о продолжении тенденций, намечавшихся в прошлые годы. Несмотря на то, что большинство ВИЧ-инфицированных составляют мужчины, доля женщин неуклонно растет: от 27,3% и 35% в 2006 и 2014 гг. соответственно [14, 15] до более чем 38% в 2022 г. К 2022 г. основной возрастной группой стали люди старше 30 лет (почти 87%), что более, чем в 1,8 раза превосходит тот же показатель 2014 г. [15]. В Алтайском крае отмечена также типичная

для России в последние годы тенденция к увеличению доли полового пути инфицирования по отношению к ПИН, доминирующему в конце прошлого века. Тем не менее факт, что более 70% ВИЧ-инфицированных в АК в 2022 г. были безработные, косвенно говорит о маргинализации ВИЧ-инфекции в регионе. В то же время низкая частота встречаемости ВИЧ-инфекции среди учащихся школ и вузов (1,9%) и лиц до 20 лет (2,7%) говорит об эффективности профилактики ВИЧ-инфекции в АК.

Выявленная нами высокая частота инфекции рекомбинантной формой CRF63_02A6 является типичной для Сибири. Однако если в 2017 г. на долю CRF63_02A6 и субсубтипа A6 приходилось 45 и 37% случаев ВИЧ-инфекции соответственно [14], то в 2022 г. это соотношение составило соответственно 68,1 и 31,4%. Это говорит о дальнейшем распространении рекомбинантной формы CRF63_02A6 в АК. При этом АК не отличается высоким генетическим разнообразием ВИЧ-1. Если в 2017 г. лишь 3/82 (1,2%) образца относились к субтипу В и G [14], то в нашей коллекции лишь один образец (0,5%) – к вирусу генетического варианта IDU-B, впервые выявленного в г. Николаев (Украина) в начале 2000-х гг.

и активно циркулировавшего в России в прошлом [5, 16, 18].

Выявленная нами высокая частота встречаемости ЛУ (в том числе высокого уровня) к ННИОТ первого поколения схожа с таковой, выявленной для России в целом [7, 8, 12, 21]. Поэтому исключение данных препаратов из базовых схем АРТ вполне обоснованно и для пациентов Алтайского края. Между тем низкая частота встречаемости ЛУ к другим классам препаратов, особенно к ИИ, говорит о потенциальной высокой эффективности их применения.

Заключение. Эпидемия ВИЧ-инфекции в Алтайском крае в целом отражает основные тенденции ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, включая ситуацию с первичной лекарственной устойчивостью. Между тем особенности генетического разнообразия ВИЧ-1 на данной территории требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2010 г.: справка. // <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2019/02/VICH-infektsiya-v-Rossiiskoj-Federatsii-v-2010-g.pdf> (дата обращения: 29.05.2024).
2. HIV infection in the Russian Federation in 2010: reference. - <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2019/02/VICH-infektsiya-v-Rossiiskoj-Federatsii-v-2010-g.pdf>.
3. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2014 г.: справка // <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2019/02/VICH-infektsiya-v-Rossiiskoj-Federatsii-v-na-31-dekabrya-2014-g.pdf>.
4. HIV infection in the Russian Federation as of December 31, 2014: reference // Ibid.
5. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2022 г.: справка // <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2019/02/VICH-infektsiya-v-Rossiiskoj-Federatsii-v-na-31-dekabrya-2022-g.pdf>.
6. HIV infection in the Russian Federation as of December 31, 2022: reference // Ibid.
7. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации Национальной вирусологической ассоциации и Московского онкологического общества, 2023 (<https://hivvol.ru/images/docs/VICH/KR-vzr-2023.pdf>).
8. H.I.V. is a viral infection. Clinical guidelines of the National Virological Association and the Moscow Cancer Society, 2023.
9. Генетический анализ ВИЧ-1 в Алтайском крае: дальнейшее распространение варианта CRF63_02A1 по территории Западной Сибири / Казеннова Е.В., Антонова А.А., Ожмегова Е.Н. [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Т. 12, № 1. С. 47–57, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-47-57>.
10. Genetic analysis of HIV-1 in the Altai Territory: further spread of the CRF63_02A1 variant throughout Western Siberia / E.V. Kazennova, A.A. Antonova, E.N. Ozhmegova [et al.] // HIV infection and immunosuppression. 2020. T. 12, No. 1. P. 47–57.
11. Генетическое разнообразие ВИЧ-1 на современном этапе эпидемии в Российской Федерации: увеличение распространенности рекомбинантных форм / Антонова А.А., Кузнецова А.И., Ожмегова Е.Н. [и др.] // ВИЧ-

инфекция и иммуносупрессии. 2023. Т. 15, No 3. С. 61–72, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-61-72>.

Genetic diversity of VICH-1 in the current stage of the epidemic in the Russian Federation: an increase in the prevalence of recombinant forms / Antonova A.A., Kuznetsova A.I., Ozhmegova E.N. [et al.] // HIV infection and immunosuppression. 2023. Vol. 15, No. 3 P. 61–72.

7. Генетическое разнообразие и мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Ленинградской области. / Щемелев А.Н., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Зуева Е.Б., Валутите Д.Э., Семенова Д.А., Давыденко В.С., Тотолян А.А. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022; 99(1):28–37. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-216>

Genetic diversity and HIV-1 drug resistance mutations in the Leningrad Region./ SHCHemelev A.N., Semenov A.V., Ostankova YU.V., Zueva E.B., Valutite D.E., Semenova D.A., Davydenko V.S., Totolyan A.A. // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2022;99(1):28–37.

8. Котова О.В., Балахонцева Л.А., Троценко О.Е. Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в регионах Дальневосточного федерального округа// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, No 3. С. 53–58

Kotova O.V., Balahoncheva L.A., Trocenko O.E. Analysis of HIV -1 drug resistance in regions of the Far Eastern Federal District//HIV infection and immunosuppression. 2016. T. 8, No. 3. P. 53–58.

9. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. / Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., [и др.] // Тер. архив 2017; 89(11): С. 44–9. DOI: 10.17116/terarkh2017891144-49.

Molecular epidemiological analysis of VICH-1 variants circulating in Russia in 1987-2015. / Lapovok I.A., Lopatukhin A.E., Kireev D.E., [et al.] // Ter. archive 2017; 89(11): P. 44–9.

10. Молекулярно-эпидемиологический

анализ генетических вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в странах Восточной Европы и Центральной Азии в 2010–2019 гг. / Лаповок И.А., Кириченко А.А., Шлыкова А.В., [и др.] // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2021; 12(3): С.31–40.

Molecular epidemiological analysis of genetic variants of HIV-1 circulating in Eastern European and Central Asian countries in 2010-2019. / Lapovok I.A., Kirichenko A.A., Shlykova A.V., [et al.] // Epidemiol. infectious. diseases. Actual. vopr. 2021; 12(3): P. 31–40;

11. Ожмегова Е.Н., Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции. Вопросы вирусологии. 2022; 67(3): С. 193–205. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-113> [

E.N. Ozhmegova, M.R. Bobkova. Drug resistance of HIV: previous and current trends. Questions of virology. 2022; 67(3): P. 193–205.

12. Первичная лекарственная устойчивость среди впервые выявленных пациентов с ВИЧ-1 в Санкт-Петербурге. / Ингабире Т., Семенов А.В., Есауленко Е.В., Зуева Е.В., Щемелев А.Н., Бушманова А.Д. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021;13(1):70-79. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-70-79>.

Primary drug resistance among newly diagnosed HIV-1 patients in St. Petersburg. // Ingabire T., Semenov A.V., Esaulenko E.V., Zueva E.V., SHCHemelev A.N., Bushmanova A.D.// HIV infection and immunosuppression. 2021; 13(1):70-79.

13. Поляков А.Н., Полякова А.В., Сафьянова Т.В. Оценка эпидемиологической ситуации по заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории Алтайского края в 2006–2014 гг.// Медицинское обозрение. Наука и практика, 2016, №1. С12-15.

Polyakov A.N., Polyakova A.V., Safyanova T.V. Assessment of the epidemiological situation on the incidence of HIV infection in the Altai Territory in 2006-2014//Medical Review. Science and Practice, 2016, No. 1. P.12-15.

14. Распространение инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, на территориях Российской Федерации в 2021 г. /

Ладная Н.Н., Покровский В.В., Соколова Е.В., Чекрыжова Д.Г., Киржанова В.В. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2022. Т. 12. С. 12–18.

Prevalence of human immune deficiency virus infection in the territories of the Russian Federation in 2021. / Ladnaia N.N., Pokrovsky V.V., Sokolova E.V., Chekryzhova D.G., Kirzhanova V.V. // Epidemiol. Infect. Dis. Curr. Items, 2022, Vol. 12, P. 12–18;

15. Решетников А.В., Павлов С.В. Современный социальный портрет ВИЧ-инфицированного россиянина. Иммунология. 2018; 39(2-3): С. 100-107 DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-2-3-100-107>.

Reshetnikov A.V., Pavlov S.V. Modern social portrait of HIV-infected Russia. Immunology. 2018; 39 (2-3): 100-107.

16. Baryshev P., Bogachev V., Gashnikova N. HIV-1 genetic diversity in Russia: CRF63_02A1, a new HIV type 1 genetic variant spreading in Siberia. AIDS Res. Hum. Retroviruses 2014; 30(6): 592–7. DOI: 10.1089/AID.2013.019;

17. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR. AIDS Rev. 2013; 15(4): 204–12. PMID: 24192601

18. CRF63_02A6 sub-epidemic. / Sivay M.V., Maksimenko L.V., Osipova I.P., et al. // Front. Microbiol. 13:946787. doi: 10.3389/fmicb.2022.946787;

19. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update. / Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, et al. // PLoS ONE. 2009; 4:e4724.

20. HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Patients in Russia: Analysis of the National Database, 2006–2022. / Kirichenko, A. Kireev, D. Lapovok, I., et al. / HIV-1Viruses 2023, 15, 991. <https://doi.org/10.3390/v15040991>;

21. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review. / Foley B.T., Leitner T., Paraskevicius D., Peeters M. // Infect. Genet. Evol. 2016; 46: 150–8. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.10.018.

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

М.С. Каббани, Л.С. Щёголева, Е.Ю. Шашкова

СООТНОШЕНИЕ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК И ИНДЕКСА NLR У МУЖЧИН ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПРОФЕССИЙ (ГИДРОГРАФОВ) В АРКТИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ РФ

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.20

УДК 612.019

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН, г. Архангельск: **КАББАНИ Мохаммад Сохиб** – н.с., sohibmks@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-2330-7123, **ЩЁГОЛЕВА Любовь Станиславовна** – д.б.н., проф., зав. лаб., ORCID: 0000-0003-4900-4021, **ШАШКОВА Елизавета Юрьевна** – к.б.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-1735-6690.

Проведено исследование с целью оценки соотношения фенотипов лимфоцитов CD10, CD71, CD95 и индекса NLR у мужчин, работающих вахтовым методом в Арктическом регионе. Полученные данные по медиане соотношения процесса лимфолифации (CD10) к процессу лимфоапоптоза (CD95) у гидрографов позволяют утверждать о практически сбалансированном иммунном статусе вне зависимости от срока вахты, а соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) сохраняется в оптимальных пределах норм, в отличие от постоянных жителей Арктического региона. Установлено, что соотношение уровней содержания лимфоцитов с маркером CD71/CD95 вне зависимости от срока вахты или проживания в Арктическом регионе является показателем устойчивой адаптации и может служить оценкой адаптированности иммунной системы в условиях Арктики. Определено, что с длительностью вахты у обследуемых гидрографов ассоциированы исключительно колебания медианы NLR и соотношения концентраций клеток CD10/95. Следует предположить, что вахтовые работники имеют более лабильный адаптивный иммунитет, что по-

может быстро перестраиваться и, возможно, укорачивает ответную иммунную реакцию здорового человека в экстремальных условиях.

Ключевые слова: Арктика, иммунный баланс, лимфопролиферация, лимфоапоптоз, вахта, гидрографы.

A study was conducted to assess the ratio of lymphocyte phenotypes CD10, CD71, CD95 and the NLR index in men working on rotating shifts in the Arctic. The obtained data on the median ratio of the lymphoproliferation process (CD10) to the lymphapoptosis process (CD95) in hydrographers allow us to state that they have a practically balanced immune status regardless of the length of their shift, and the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) remains within optimal normal limits, in contrast to permanent residents of the Arctic region. It has been established that the ratio of lymphocyte levels with the CD71/CD95 marker, regardless of the length of the shift or residence in the Arctic region, is an indicator of sustainable adaptation and can serve as an assessment of the adaptability of the immune system in Arctic conditions. It was determined that the duration of the shift in the investigated hydrographers was associated exclusively with fluctuations in the NLR median and the ratio of CD10/95 cell concentrations. It should be assumed that shift workers have a more dynamic adaptive immunity, which facilitates their capacity to rapidly regenerate immune functions and, possibly, shortens the duration of immune response of a healthy person in extreme conditions.

Keywords: Arctic, Immune balance, Lymphoproliferation, Lymphapoptosis, Rotational shiftwork, Hydrographers.

Введение. Профессиональная деятельность в Арктическом регионе сопряжена со значительными рисками для здоровья, связанными не только с холодным климатом, ненадлежащей санитарией, ухудшением качества воды и воздействием загрязняющих веществ в окружающей среде, но и с профессиональной деятельностью (работа вахтами), что оказывает влияние, как на вахтовиков, так и на местное население [11]. Суровые климатические условия, в том числе гипоксия и стресс, а также экстремальные профессиональные условия труда в Арктическом регионе приводят ко многим проблемам со здоровьем, включая сердечно-сосудистые [1, 5] и бронхо-лёгочные заболевания (краевые) [3, 4]. Экстремальные профессиональные условия труда (вахтовый метод работы), сопряженные с экстремальным климатом в условиях северных морей, способствуют сокращению резервных возможностей иммунного гомеостаза [2, 6].

Легкодоступным биомаркером, который иллюстрирует баланс между двумя аспектами иммунного ответа, является соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), что позволяет оценить состояние адаптивного иммунитета, а также выявлять острое и хроническое воспаление [8, 13, 14]. Однако даже при отсутствии определенных пороговых значений изменения NLR с течением времени являются полезными маркерами сбоя иммунной системы. Существует сильная и независимая корреляция между его уровнями и более высоким риском смерти от всех физиологических причин. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) служит значимым биомаркером для прогнозирования восприимчивости к заболеваниям, указывая на системное воспаление и потенциальные дефекты иммунных реакций [17].

Сохранение равновесия между лимфопролиферативными и лимфо-

апоптотическими механизмами имеет важное значение для предотвращения аутоиммунных проявлений и обеспечения адекватного гомеостаза иммунной системы. Любое нарушение этого баланса может привести к аутоиммунному лимфопролиферативному синдрому [9], хроническому воспалению и повышенной уязвимости к инфекционным заболеваниям. Рецептор CD10 обнаружен во множестве кроветворных тканей, включая человеческие лимфоидные предшественники, и играет решающую роль в пролиферативных процессах. Экспрессия CD10 необходима для продукции TGF- β 1, дефицит которого, как признано, препятствует клеточной пролиферации и запускает апоптоз посредством повышения регуляции ингибиторов клеточного цикла, в том числе CD95 [12, 15, 18]. Экспрессия маркера (CD95) приводит к протеолитическому расщеплению NF- κ B, ключевого фактора транскрипции, который способствует выживанию клеток. Это расщепление делает Т-клетки более восприимчивыми к апоптотическим процессам. В свою очередь, NF- κ B может модулировать экспрессию маркера (CD71), который играет важную роль в пролиферации клеток и их активации [10, 16].

Цель работы - оценить соотношение фенотипов лимфоцитов CD10, CD71, CD95 и индекса NLR у мужчин, работающих вахтовым методом в Арктическом регионе.

Материалы и методы исследования. В обследовании приняли участие 65 практически здоровых лиц со средним возрастом 43,2 $\pm$ 2,7 года, из которых 45 мужчин, работающих вахтовым методом в условиях северных морей (Баренцево, Белое) Архангельского района гидрографической службы Северного флота Российской Федерации (АРГС СФ РФ). Обследованных разделили на 3 группы в зависимости от длительности вахты: 14 чел. со сроком вахты более 6 мес., в

возрасте 44,7 $\pm$ 2,9 года (95%-ный доверительный интервал (38,3-51,1)); 11 чел. со средним сроком вахты от 3 до 6 мес., в возрасте 41,2 $\pm$ 2,9 года (95% ДИ (34,5-48,7)); 20 чел. с коротким сроком вахты менее 3 мес., в возрасте 43,4 $\pm$ 2,4 года (95% ДИ (38,3-48,5)) [7]. В качестве группы контроля приняли участие 20 мужчин, постоянных жителей Арктического региона Архангельской области, не работающих вахтовым методом в возрасте 43,1 $\pm$ 1,8 года (95% ДИ (38,4-46,9)). Участие в исследовании проводилось на добровольной основе; на момент забора венозной крови у обследуемых не было ни острых, ни хронических заболеваний, что определялось заключением врача местной поликлиники для группы контроля и Военно-медицинской комиссии АРГС СФ РФ для вахтовых работников. Определяли в периферической крови соотношение нейтрофилов с лимфоцитами (NLR) с использованием абсолютных содержаний нейтрофилов и лимфоцитов. Согласно R. Zahorec [19], нормальные значения NLR находятся в диапазоне 0,7-3,0, причем оптимальные значения - в диапазоне 1,0-2,0, а стрессовые диапазоны, служащие ранним предупреждением о возможности развития патологического состояния или дизадаптации, составляют 0,7-1,0 и 2,0-3,0, соотношение процесса лимфопролиферации за счет рецептора (CD10) с процессом лимфоапоптоза за счет рецептора (CD95) и соотношение процесса активации и лимфопролиферации за счет рецептора (CD71) с процессом лимфоапоптоза за счет рецептора (CD95). Определение NLR выполнено с помощью подсчета количества лейкоцитов в камере Горяева, процентного содержания нейтрофилов и лимфоцитов в окрашенном мазке крови по Романовскому-Гимзе, рассчитаны абсолютные количества нейтрофилов и лимфоцитов. Фенотипы лимфоцитов (CD10, CD71, CD95)

Медиана (Me (Q1; Q3)) и 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ (НГ - ВГ)) иммунных показателей у гидрографов в зависимости от срока вахты

Показатель	Статистический параметр	Срок вахты			Контроль ⁴ n=20	Значимость критерий Манна-Уитни
		Более 6 мес ¹ n=14	От 3 до 6 мес ² n=11	Менее 3 мес ³ n=20		
NLR	Me (Q1; Q3)	1,19 (0,71; 1,64)	1,54 (0,60; 2,96)	1,32 (1,00; 1,77)	2,07 (1,69; 2,72)	¹ и ⁴ , p=0,001 ² и ⁴ , p=0,302 ³ и ⁴ , p=0,003
	95% ДИ (НГ - ВГ)	(0,90 – 1,63)	(1,08 – 2,54)	(1,13 – 2,01)	(1,79 – 3,10)	
CD10/CD95	Me (Q1; Q3)	1,00 (0,93; 1,31)	0,94 (0,83; 1,06)	1,02 (0,82; 1,20)	0,58 (0,43; 2,02)	¹ и ⁴ , p=0,107 ² и ⁴ , p=0,173 ³ и ⁴ , p=0,224
	95% ДИ (НГ - ВГ)	(0,90 – 1,42)	(0,85 – 1,07)	(0,85 – 1,14)	(0,61 – 1,77)	
CD71/CD95	Me (Q1; Q3)	0,96 (0,87; 1,07)	0,89 (0,77; 1,00)	1,00 (0,72; 1,18)	1,00 (0,88; 1,18)	¹ и ⁴ , p=0,551 ² и ⁴ , p=0,083 ³ и ⁴ , p=0,279
	95% ДИ (НГ - ВГ)	(0,86 – 1,11)	(0,81 – 0,99)	(0,84 – 1,07)	(0,95 – 1,13)	

определены методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля», с применением пероксидазного конъюгата и окрашиванием раствором хромогена для анализа в иммерсионной микроскопии меченых клеток в поле (полях) зрения в общем количестве 500 клеток при помощи лабораторного счетчика С-5.

Работа выполнена в лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова Уральского Отделения РАН (г. Архангельск) в рамках Госзадания № 122011700267-5. Для проведения исследования получено заключение этического комитета ФИЦКИА УрО РАН (протокол № 4 от 10.02.2022 г.).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программ Microsoft Excel 2016 и SPSS 24.0 для Windows. Использовали медиану (Me) с процентильным интервалом 25–75 (Q1; Q3) для указания содержания изученных показателей, а также 95% доверительного интервала (нижняя граница – верхняя граница) «95% ДИ (НГ - ВГ)» для определения предполагаемых пределов физиологической нормы, а для сравнительного анализа между группами использовали критерий Манна-Уитни. Различия сравниваемых показателей принимались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Медиана соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) составляет 1,32 (1,00; 1,77), 1,54 (0,60; 2,96) и 1,19 (0,71;

1,64) у вахтовых работников со сроком вахты менее 3 мес., от 3 до 6 мес. и более 6 мес. соответственно (таблица), что находится в пределах оптимальных нормальных значений (1-2) [19]. При этом указанные значения, в частности при сроках вахты менее 3 мес. и более 6 мес., достоверно ниже, чем у контрольной группы 2,07 (1,69; 2,72) ($p < 0,05$), что находится на стрессово-повышенном уровне (2-3) за счет относительного низкого количества лимфоцитов у 50,0% обследуемых.

Частота регистрации высоких (стрессовых) уровней NLR увеличилась с 15,0% при сроке вахты менее 3 мес. до 45,5% при сроке вахты от 3 до 6 мес. вследствие неоднородных изменений количества нейтрофилов и лимфоцитов (либо относительно повышенное количество нейтрофилов, либо относительно пониженное количество лимфоцитов), что привело к расширению 95% ДИ (1,08 – 2,54).

Частота регистрации высоких (стрессовых) уровней NLR снижается до 14,3% при сроке вахты более 6 мес. за счет относительного снижения количества нейтрофилов. Следует полагать, что вахтовый режим работы в Арктическом регионе оказывает влияние на организм человека путем широкого колебания уровней содержания нейтрофилов и лимфоцитов, сохраняя тем самым состояние иммунного баланса, пик которого достигается при сроке вахты от 3 до 6 мес. с последующим восстановлением при сроке вахты более 6 мес. Выявлено, что у вахтовиков в возрасте $43,5 \pm 2,9$ года соотношение нейтрофилов с лимфоцитами (NLR) сохраняется в оптимальных пределах норм, в отличие

от постоянных жителей Арктического региона, предположительно, вахтовые работники имеют более лабильный адаптивный иммунитет, что помогает быстро перестраиваться и, возможно, укорачивает ответную иммунную реакцию здорового человека в экстремальных условиях, что требует дополнительных исследований.

Медиана соотношения процесса лимфопротиферации за счет CD10 к процессу лимфоапоптоза за счет CD95 составляет 1,02 (0,82; 1,20), 0,94 (0,83; 1,06) и 1,00 (0,93; 1,31) у гидрографов при сроке вахты менее 3 мес., от 3 до 6 мес. и более 6 мес. соответственно, что указывает на практически сбалансированный статус вне зависимости от срока вахты, что очевидно выше, чем у группы контроля 0,58 (0,43; 2,02), при этом отсутствие статистической значимости обусловлено широким диапазоном распределения указанных показателей.

В связи с принципом иммунного баланса и 95% доверительным интервалом полученных результатов можно предполагать, что оптимальные пределы соотношения CD10/CD95 у практически здоровых мужчин составляют (0,85–1,15). Важно отметить, что указанные пределы нарушены в группе постоянных жителей Арктического региона, что обусловлено, на наш взгляд, относительно низким уровнем экспрессии CD10 у 65% и резким повышением уровня экспрессии CD10 у 35% обследуемых группы контроля. Наряду с этим стоит отметить, что у вахтовиков-гидрографов при сроке вахты более 6 мес. расширяется 95% ДИ (0,90 – 1,42) за счет относительного повышения уровня экспрессии CD10,

что свидетельствует о начале развития реакций адаптивного иммунитета в условиях длительной вахты в Арктическом регионе.

Медиана соотношения процесса лимфопротиферации и активации за счет CD71 к процессу лимфоаптоза за счет CD95 составляет 1,00 (0,72; 1,18), 0,89 (0,77; 1,00) и 0,96 (0,87; 1,07) у гидрографов при сроке вахты менее 3 мес., от 3 до 6 мес. и более 6 мес. соответственно, что не отличается от медианы у группы контроля 1,00 (0,88; 1,18). Итак, можно полагать, что соотношение CD71/CD95 вне зависимости от срока вахты или проживания в Арктическом регионе с предполагаемыми пределами норм от 0,85 до 1,1, согласно 95%-ному ДИ, является показателем устойчивой адаптации.

Таким образом, у обследуемых гидрографов колебания медианы NLR и соотношения CD10/95 ассоциированы с длительностью вахты; медиана соотношения CD71/95 менее всего подвержена колебаниям, как у вахтовиков, так и у группы контроля; соотношение CD71/95 является устойчивым, определяет иммунный баланс обследуемых и может служить оценкой адаптированности иммунной системы в условиях Арктики.

Литература

- Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б. Полярный стресс: механизмы и моделирование в эксперименте // Вестник Российской академии наук. 2022. Т. 77, №6. С. 447-457. DOI: 10.15690/vramn2209.
- Gmoshinsky I.V., Nikityuk D.B. Polar stress: mechanisms and modeling in the experiment // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022. Vol. 77, No. 6. P. 447-457.
- Патент № 2757754 РФ, МПК G01N 33/48. Способ оценки адаптированности иммунной системы по уровню лимфопротиферации человека в условиях Арктики / Сергеева Т. Б., Филиппова О. Е., Шашкова Е. Ю., Щёголева Л. С., Каббани М. С.; заявитель и патентообладатель ФГБУН ФИЦКИА УРО РАН. – № 2020124877; заявл. 17 июля 2020; пат. опублик. 21.10.2021. Бюл. № 30.
- Patent No. 2757754 C1 Russian Federation, IPC G01N 33/48. Method for assessing the adaptability of the immune system based on the level of human lymphoproliferation in Arctic conditions: No. 2020124877: declared 17.07.2020: published 21.10.2021 / T. B. Sergeeva, O.E. Filippova, E.Yu. Shashkova [et al.]; applicant Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Research Center for Comprehensive Study of the Arctic named after Academician N.P. Laverov, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.
- Стародед А.С., Майдан В.А., Цветков С.В. Влияние медикогеографических особенностей Крайнего Севера на процессы адаптации // Известия Российской военной академии. 2020. Т. 39, № S3-5. С. 160-163.
- Staroded A.S., Maidan V.A., Tsvetkov S.V. The influence of medical and geographical features of the Far North on adaptation processes // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2020. V. 39, No. S3-5. P. 160-163.
- Сюрин С.А., Горбанев С.А. Особенности профессиональной патологии в Арктической зоне России: факторы риска, структура, распространенность // Вестник Уральской медицинской академии. 2019. Т. 16, № 2. С. 237-244. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-237-244.
- Syurin S.A., Gorbaney S.A. Features of professional pathology in the Arctic zone of Russia: risk factors, structure, prevalence // Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 2019. Vol. 16, No. 2. P. 237-244.
- Хаснулин В.И., Артамонова О.Г., Хаснулина А.В., Павлов А.Н. Адаптивные типы мобилизации приспособительных резервов организма и устойчивость к артериальной гипертензии на Севере // Экология человека. 2014. № 7. С. 24-29.
- Khasnulin V.I., Artamonova O.G., Khasnulina A.V., Pavlov A.N. Adaptive types of mobilization of adaptive reserves of the body and resistance to arterial hypertension in the North // Human ecology. 2014. No. 7. P. 24-29.
- Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Симонян А.А., Гапон Л.И., Карева М.А. Артериальная гипертензия в условиях вахты в Арктике: особенности взаимосвязей жесткости артерий с маркерами воспаления и некоторыми метаболическими факторами риска // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № 4. Статья № 5167. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5167.
- Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S., Simonyan A.A., Gapon L.I., Kareva M.A. Arterial hypertension in shift work conditions in the Arctic: features of the relationship between arterial stiffness, inflammation markers and some metabolic risk factors // Russian Journal of Cardiology. 2023. V. 28, No. 4. Article No. 5167.
- Щёголева Л.С., Шашкова Е.Ю. Иммунологические показатели периферической венозной крови у лиц экстремальных профессий, работающих в условиях Арктического региона (Архангельский район гидрографической службы Северного флота) / Свид-во о регистрации базы данных № RU 2024622546; Заявка № 2024622205 от 28.05.2024; опублик. 10.06.2024.
- Shchegoleva L.S., Shashkova E.Yu. Immunological parameters of peripheral venous blood in persons of extreme professions working in the Arctic region (Arkhangelsk region of the hydrographic service of the Northern Fleet) / Certificate of database registration No. RU 2024622546; Application No. 2024622205 dated 05/28/2024; published 06/10/2024.
- Buonacera, A., Stancanelli, B., Colaci, M., Malatino, L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23(7). Article № 3636. DOI: 10.3390/ijms23073636.
- Casamayor-Polo, L., López-Nevado, M., Paz-Artal, E., Anel, A., Rieux-Laucat, F., Allende, L.M. Immunologic evaluation and genetic defects of apoptosis in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) // Crit Rev Clin Lab Sci. 2021. Vol. 58(4). P. 253-274. DOI: 10.1080/10408363.2020.1855623.
- Guégan, J.P., Pollet, J., Ginestier, C., Charafe-Jauffret, E., Peter, M.E., Legembre, P. CD95/Fas suppresses NF-κB activation through recruitment of KPC2 in a CD95L/FasL-independent mechanism // iScience. 2021. Vol. 24(12). Article № 103538. DOI: 10.1016/j.isci.2021.103538.
- Jensen, P.E., Hennessy, T.W., Kallenborn, R. Water, sanitation, pollution, and health in the Arctic // Environ Sci Pollut Res Int. 2018. Vol. 25(33). P. 32827-32830. - DOI: 10.1007/s11356-018-3388-x.
- Mizerska-Kowalska, M., Sawa-Wejksza, K., Sławińska-Brych, A., Kandefers-Szerszeń, M., Zdzisińska, B. Neutral endopeptidase depletion decreases colon cancer cell proliferation and TGF-β1 synthesis in indirect co-cultures with normal colon fibroblasts // Clin Transl Oncol. 2021. Vol. 23(7). P. 1405-1414. DOI: 10.1007/s12094-020-02537-x.
- Pashinskaya, K.O., Samodova, A.V., Dobrodeeva, L.K. Features of the immune system and levels of blood transport components in residents of the arctic of the Russian Federation // Am J Hum Biol. 2024. Article № e24136. DOI: 10.1002/ajhb.24136.
- Song, M., Graubard, B.I., Rabkin, C.S., Engels, E.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population // Sci Rep. 2021. Vol. 11(1). Article № 464. DOI: 10.1038/s41598-020-79431-7.
- Strasser, A., Jost, P.J., Nagata, S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system // Immunity. 2009. Vol. 30(2). P. 180-92. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.01.001.
- van Uden, P., Kenneth, N.S., Webster, R., Müller, H.A., Mudie, S., Rocha, S. Evolutionary conserved regulation of HIF-1β by NF-κB // PLoS Genet. 2011. Vol. 7(1). Article № e1001285. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001285.
- Wang, G., Lv, C., Liu, C., Shen, W. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker in predicting influenza susceptibility // Front Microbiol. 2022. Vol. 13. Article № 1003380. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1003380.
- Wang, S., Xiao, Y., An, X., Luo, L., Gong, K., Yu, D. A comprehensive review of the literature on CD10: its function, clinical application, and prospects // Front Pharmacol. 2024. Vol. 15. Article № 1336310. DOI: 10.3389/fphar.2024.1336310.
- Zahorec, R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives // Bratisl Lek Listy. 2021. Vol. 122(7). P. 474-488. DOI: 10.4149/BLL_2021_078.

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.21

УДК 616-006.06:614.1

И.В. Кононова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТАТИСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ И ИХ СВЯЗЬ С ДОХОДАМИ НАСЕЛЕНИЯ В СУБЪЕКТАХ АРКТИЧЕ- СКОЙ ЗОНЫ РОССИИ В 2016-2022 ГГ.

Выявлено, что в период 2016-2022 гг., учитывая значения выбранных для исследования показателей рака шейки матки (РШМ) – заболеваемости и смертности, стандартизованных по возрасту и рассчитанных на 100 тыс. населения, летальности на 1-м году с момента установления диагноза и удельного количества пациенток, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более –, ситуация в отношении РШМ в территориальных единицах/субъектах Арктической зоны России (ТЕ АЗРФ), за исключением Ямало-Ненецкого автономного округа, имеет тенденцию к продолжающемуся ухудшению, особенно по сравнению с общероссийскими показателями. Рост уровня жизни в России и ТЕ АЗРФ, оцененный по значениям среднедушевого денежного дохода и его соотношения с величиной прожиточного минимума, не показал взаимосвязи с заболеваемостью РШМ и, в отличие от России в целом, в ТЕ АЗРФ не связан со значимым снижением смертности от РШМ. Показатели уровня жизни в шести из девяти ТЕ АЗРФ положительно взаимосвязаны преимущественно с удельным количеством пациенток, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более. В трех ТЕ АЗРФ между показателями РШМ и уровнем жизни взаимосвязи не выявлено. Таким образом, в текущее время население, проживающее в ТЕ АЗРФ, продолжает остро нуждаться в повышении эффективности системы здравоохранения для борьбы с РШМ.

Ключевые слова: различия здоровья, вирус папилломы человека, этносы, коренное население, Север.

Taking into account the values of the cervical cancer (CC) statistics in the period 2016-2022 selected for the study – age-standardized incidence and mortality per 100 thousand population, deaths in the first year from the date of diagnosis and the relative quantity of patients registered alive with clinics for 5 years or more, the situation with CC in the State Entities of the Arctic zone of Russia (SE AZRF), with the exception of the Yamal-Nenets Autonomous Okrug, tends to continue to deteriorate, especially compared to the all-Russian. The growth of the standard of living in Russia and SE AZRF, estimated by the values of per capita monetary income and its ratio to the subsistence minimum, did not show an association with the CC incidence and, unlike Russia as a whole, in SE AZRF is not associated with a significant decrease in CC mortality. The indicators of the standard of living in the six out of nine SE AZRF are positively correlated with the relative quantity of patients registered alive with clinics for 5 years or more. But in three SE AZRF, no association was found between CC indicators and the standard of living. Thus, at the current time, the population living in the TE AZRF continues to be in dire need of increasing the effectiveness of the healthcare system to fight against CC.

Keywords: health disparities, human papillomavirus, ethnic groups, indigenous population, North.

Введение. Рак шейки матки (РШМ) представляет собой в значительной степени предотвратимое заболевание, но в то же время является одной из основных причин смерти у женщин в структуре злокачественных новообразований (ЗНО). Самые высокие показатели заболеваемости РШМ и смертности от него наблюдаются в странах с низким и средним уровнем дохода [12].

По классификации Всемирного банка, которая обновляется ежегодно 1 июля на основе значений валового национального дохода на душу населения предыдущего календарного года, Российская Федерация (РФ) в текущее время вошла в категорию стран с высоким уровнем дохода [11].

Однако рассчитанные Международным агентством исследований рака (МАИР) российские показатели за-

болеваемости РШМ и смертности от него, стандартизованные по возрасту, более чем в 2 раза превышают аналогичные показатели группы стран с высоким уровнем дохода. Последние данные МАИР, которые рассчитаны за 2022 г., показывают уровни заболеваемости РШМ и смертности от него в России 17,6 и 6,4 случая на 100 тыс. населения соответственно, в то время как в группе стран с высоким уровнем дохода эти же показатели имеют уровни 6,5 и 2,4 случая на 100 тыс. населения [9].

Предыдущие исследования показали, что в территориальных единицах верхнего уровня (ТЕ, субъекты) Российской Федерации, поселения которых полностью или частично отнесены к Арктической зоне (АЗРФ), в отношении заболеваемости РШМ и смертности от него в 2016-2020 гг. сложилась ситуация хуже, чем в России в целом [5].

В настоящее время опубликованы новые статистические показатели РШМ в России и ее субъектах, каса-

ющиеся 2021 и 2022 гг. Поэтому **целью** настоящего исследования явился сравнительный анализ, охвативший уже больший период времени - 2016-2022 гг. Дополнительно к оценке заболеваемости РШМ и смертности от него были проанализированы одни из основных показателей оценки качества оказания онкологической помощи пациенткам с РШМ – летальность на 1-м году с момента установления диагноза и удельное количество пациенток, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более [2], а также изучена связь показателей РШМ с показателями уровня жизни населения. Мониторинг информации о заболеваниях необходим для оценки реализуемых решений в системе общественного здоровья, корректировки планов для повышения их эффективности и разработки новых стратегий [1]. Увеличение объема выборки важно для достижения большей статистической мощности и значимости, которые с большей вероятностью способствуют решению поставленных задач [3].

Таблица 1

Значения статистических показателей РШМ в РФ и в ТЕ АЗРФ в период с 2016 по 2022 г.

Субъект	Показатель	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
1	2	3	4	5	6	7	8	9
РФ	СПЗ М (95% ДИ)	15,45 (15,21-15,69)	15,76 (15,51-16,01)	15,80 (15,56-16,04)	15,38 (15,14-15,62)	13,67 (13,43-13,91)	13,6 (13,36-13,84)	13,8 (13,56-14,04)
	СПСм М (95% ДИ)	5,26 (5,12-5,40)	5,18 (5,04-5,32)	5,07 (4,93-5,21)	5,01 (4,87-5,15)	4,84 (4,70-4,98)	4,57 (4,45-4,69)	4,67 (4,55-4,79)
	1гЛТН,%	14,6	14,3	13,8	13,5	12,6	11,9	11,9
	ДУ5ЛиБ,%	65,3	65,4	65,9	66,5	66,4	67,5	69,1
НАО	СПЗ М (95% ДИ)	8,01 (0-19,48)	29,37 (8,42-50,32)	31,38 (12,54-50,22)	32,50 (12,14-52,86)	25,15 (1,20-49,10)	20,76 (1,04-40,48)	10,98 (0-23,6)
	СПСм М (95% ДИ)	0,00 (0,00-0,00)	18,98 (1,40-36,56)	6,53 (0-15,64)	9,53 (0-20,41)	5,39 (0-12,88)	0,00 (0,00-0,00)	6,6 (0-15,75)
	1гЛТН,%	12,5	0,0	14,3	9,1	0,0	0,0	0,0
	ДУ5ЛиБ,%	68,2	66,7	54,7	52,5	55,4	53,5	55,7
АО	СПЗ М (95% ДИ)	18,32 (15,13-21,51)	17,78 (14,70-20,86)	23,69 (20,06-27,32)	28,85 (24,60-33,10)	15,16 (12,30-18,02)	17,09 (14,03-20,15)	18,58 (15,09-22,07)
	СПСм М (95% ДИ)	7,22 (5,30-9,14)	4,05 (2,70-5,40)	3,81 (2,44-5,18)	5,08 (3,43-6,73)	4,94 (3,43-6,45)	5,81 (4,07-7,55)	4,62 (3,05-6,19)
	1гЛТН,%	11,4	15,2	17,7	9,8	8,2	15,2	11,5
	ДУ5ЛиБ,%	68,2	69,3	67,0	66,6	67,0	66,8	67,1
МО	СПЗ М (95% ДИ)	16,26 (12,93-19,59)	17,73 (13,77-21,69)	20,76 (16,96-24,56)	17,00 (13,45-20,55)	13,57 (10,43-16,71)	12,75 (9,71-15,79)	13,66 (10,19-17,13)
	СПСм М (95% ДИ)	6,83 (4,65-9,01)	7,09 (4,82-9,36)	5,21 (3,43-6,99)	7,35 (5,04-9,66)	3,84 (2,13-5,55)	5,11 (3,21-7,01)	5,08 (3,16-7,00)
	1гЛТН,%	11,7	18,1	20,5	12,6	10,2	9,6	13,4
	ДУ5ЛиБ,%	62,3	60,3	59,1	61,9	64,2	65,8	69,1
РКа	СПЗ М (95% ДИ)	22,58 (17,64-27,52)	19,94 (15,47-24,21)	20,06 (15,69-24,43)	14,64 (11,13-18,15)	13,26 (9,59-16,93)	13,04 (9,63-16,45)	16,34 (12,13-20,55)
	СПСм М (95% ДИ)	5,06 (2,98-7,14)	5,60 (3,48-7,72)	5,56 (3,38-7,74)	4,90 (3,02-6,78)	5,60 (3,48-7,72)	6,09 (3,91-8,27)	5,92 (3,65-8,19)
	1гЛТН,%	9,4	13,5	11,8	11,6	11,8	16,1	14,8
	ДУ5ЛиБ,%	69,5	70,8	72,1	75,6	78,5	81,0	82,7
РКо	СПЗ М (95% ДИ)	17,13 (13,76-20,50)	23,50 (19,50-27,50)	16,77 (13,26-20,28)	17,75 (14,30-21,20)	12,10 (9,20-15,00)	16,53 (13,22-19,84)	17,37 (13,55-21,19)
	СПСм М (95% ДИ)	6,84 (4,80-8,88)	4,89 (3,15-6,63)	5,59 (3,79-7,39)	6,01 (4,05-7,97)	5,35 (3,57-7,13)	6,76 (4,66-8,86)	6,44 (4,38-8,50)
	1гЛТН,%	9,4	13,6	8,6	14,4	11,6	15,1	11,3
	ДУ5ЛиБ,%	69,9	68,9	71,0	72,8	74,8	77,7	80
ЯНАО	СПЗ М (95% ДИ)	20,39 (15,31-25,47)	15,96 (10,88-21,04)	12,53 (17,87-25,27)	12,69 (8,95-16,43)	12,21 (8,37-16,05)	15,25 (11,23-19,27)	17,06 (12,55-21,57)
	СПСм М (95% ДИ)	5,64 (2,92-8,36)	4,13 (1,88-6,38)	4,43 (1,39-7,47)	4,03 (1,25-6,81)	5,22 (2,77-7,67)	2,76 (1,05-4,47)	4,35 (2,10-6,60)
	1гЛТН,%	8,8	9,7	6,3	11,6	10,6	7,0	5,9
	ДУ5ЛиБ,%	66,6	68,6	68,1	69,8	70,5	68,6	70,7

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
КК	СПЗ М (95% ДИ)	18,90 (16,96-20,84)	21,06 (19,04-23,08)	21,49 (19,47-23,51)	21,03 (18,99-23,07)	19,71 (17,75-21,67)	18,09 (16,19-19,99)	18,91 (17,01-20,81)
	СПСм М (95% ДИ)	6,61 (5,51-7,71)	6,80 (5,68-7,92)	6,40 (5,32-7,48)	6,21 (5,15-7,27)	6,06 (4,98-7,14)	6,15 (5,11-7,19)	6,22 (5,18-7,26)
	1гЛТН,%	14,7	13,9	13,7	13,5	12,6	12,4	12,3
	ДУ5ЛиБ,%	63,4	63,1	65,4	66,0	66,2	66,4	66,2
ЧАО	СПЗ М (95% ДИ)	21,30 (6,36-36,24)	13,11 (1,51-24,71)	9,01 (0-19,20)	11,28 (0,23-22,33)	11,76 (0-25,89)	8,06 (0-19,29)	24,93 (0-53,19)
	СПСм М (95% ДИ)	19,07 (3,66-34,48)	3,11 (0-9,21)	4,78 (0-11,46)	5,51 (0-13,15)	6,07 (0-14,48)	12,25 (0-26,77)	6,8 (0-16,54)
	1гЛТН,%	37,5	25,0	60,0	0,0	0,0	100,0	50
	ДУ5ЛиБ,%	50,0	60,0	69,8	73,3	67,4	78,9	74,4
РС(Я)	СПЗ М (95% ДИ)	22,85 (19,05-26,65)	20,20 (16,63-23,77)	21,57 (17,87-25,27)	18,38 (14,95-21,81)	16,43 (13,22-19,64)	19,56 (16,15-22,97)	18,57 (15,24-21,90)
	СПСм М (95% ДИ)	6,84 (4,74-8,94)	6,11 (4,13-8,09)	4,61 (2,96-6,26)	5,49 (3,67-7,31)	4,15 (2,58-5,72)	3,54 (2,13-4,95)	6,22 (4,36-8,08)
	1гЛТН,%	6,8	13,6	10,4	7,6	9,6	5,8	6,3
	ДУ5ЛиБ,%	54,7	53,7	53,8	57,0	57,0	57,2	59,4

Примечание. В табл. 1-3: расшифровка сокращений представлена в тексте статьи. М - среднее значение показателя; ДИ доверительный интервал.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования использовались статистические показатели РШМ, такие как заболеваемость и смертность, стандартизованные в соответствии с мировым распределением населения по возрасту и рассчитанные на 100 тыс. населения (СПЗ и СПСм соответственно), летальность на 1-м году с момента установления диагноза (1гЛТН) и удельное количество пациенток, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более (ДУ5ЛиБ). Изучались показатели РФ и ее субъектов, поселения которых полностью или частично относятся к АЗРФ – Архангельская (АО) и Мурманская области (МО), Республики Карелия (РКа), Коми (РКо) и Саха (Якутия) (РСЯ), Красноярский край (КК), Ненецкий (НАО), Ямало-Ненецкий (ЯНАО) и Чукотский (ЧАО) автономные округа.

Из показателей уровня жизни населения были выбраны среднедушевые денежные доходы населения (СДД) и их соотношение с величиной прожиточного минимума (СДД/ВПМ).

Источником показателей РШМ явились книги Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена - филиала НМИЦ радиологии Минздрава России, опубликованные в интернет-портале для медицинских и фармацевтических ра-

ботников [4], содержащие данные государственной медицинской статистики по форме № 7. Показатели уровня жизни населения были извлечены из интернет-портала Федеральной службы государственной статистики [6].

Временной интервал изучения данных составил 7 лет – с 2016 по 2022 г. Выбор начала периода обусловлен разделением показателей ЗНО между НАО и АО, произошедшим только в 2016 г. До этого времени показатели этих ТЕ были объединены.

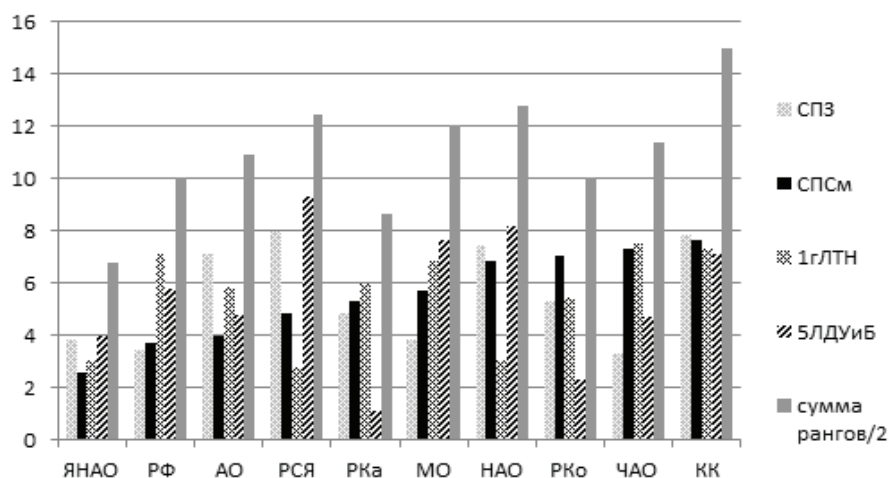
Локализация рака - С53, согласно международной классификации болезней (МКБ, International Classification of Disease, version 2010).

Для выявления различий переменных, имеющих нормальное распределение, использовался Т-тест. Для остальных – в множественных выборках применяли двухфакторный ранговый анализ Фридмана, в парных выборках - критерий знаковых рангов Уилкоксона. Для установления связи между значениями двух нормально распределённых переменных были выбраны расчеты коэффициента Пирсона (r), для остальных – коэффициент Спирмена (rho).

Различия и связь считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ показателей РШМ – СПЗ, СПСм, 1гЛТН

и ДУ5ЛиБ с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова показал, что во всех ТЕ АЗРФ и в РФ в период 2016-2022 гг. их распределение не соответствует нормальному ($0,997 \geq p \geq 0,330$). Годовые значения показателей РШМ представлены в табл. 1. Двухфакторный ранговый анализ Фридмана выявил наличие значимых различий между этими показателями в зависимости от ТЕ, для рангов СПЗ различия имели $p = 0,003$, для СПСм - $p = 0,016$, для 1гЛТН - $p = 0,004$, для ДУ5ЛиБ - $p = 0,000$. Ранги показателей РШМ в зависимости от ТЕ изображены на рисунке, порядок отображения составлен с учетом возрастания значений рангов СПСм. Несмотря на то, что показатели 1гЛТН и ДУ5ЛиБ используются в качестве индикаторов оценки качества оказания онкологической помощи, их значения зависят также от качества прослеженности больных, учета умерших и выбывших пациентов, а также своевременности снятия с учета [2], а уровни заболеваемости РШМ могут быть связаны с качеством проведения мероприятий по его скринингу [8]. Поэтому для формирования наглядного представления ситуации в отношении РШМ в субъектах России, территории которых относятся к АЗРФ, были выбраны показатели смертности от РШМ.



Ранги статистических показателей РШМ в 2016-2022 гг. в зависимости от субъекта АЗРФ

Ранги заболеваемости РШМ почти во всех ТЕ АЗРФ, за исключением ЧАО, превысили общероссийский уровень. Наибольший ранг СПЗ наблюдался в РС(Я), наименьший – в ЧАО. Показатели смертности от РШМ, так же как и показатели заболеваемости РШМ, почти во всех ТЕ АЗРФ, за исключением одного региона – в этом случае ЯНАО, превысили общероссийский уровень. Наибольший ранг СПСм был отмечен в КК, наименьший – в ЯНАО. Показатель 1гЛТН имел самый высокий уровень в ЧАО, самый низкий – в РС(Я). Только в двух регионах – КК и ЧАО его значения были хуже общероссийских. Ранжирование другого показателя оценки качества оказания онкологической помощи – ДУ5ЛиБ, при проведении которого большему значению начислялся меньший ранг, показало, что в четырех регионах, таких как КК, МО, НАО и РС(Я), его значения были хуже общероссийского показателя. Самые худшие значения показателя ДУ5ЛиБ были в РС(Я), лучшие – в РКа.

Если в 2020 г. по сравнению с 2016 г. заболеваемость РШМ в четырех ТЕ АЗРФ, таких как РКа, РКо, РС(Я) и ЯНАО, также как и в России в целом, значительно снизилась [5], то в 2022 г. ни в одной ТЕ АЗРФ, в отличие от общероссийского показателя (Т-тест, $p < 0,05$), значимого снижения заболеваемости по сравнению с 2016 г. не произошло. Относительно похожая картина наблюдается и в анализе показателей смертности от РШМ – если в 2020 г. по сравнению с 2016 г. в двух ТЕ АЗРФ – МО и РС(Я), также как и в России в целом, они значительно снизились, то в 2022 г. только общероссийский СПСм показал значимое снижение по сравнению с 2016 г. (Т-тест, $p < 0,05$).

Уменьшение в 2022 г. по сравнению с 2016 г. показателя 1гЛТН, сопровождающееся увеличением доли пациентов, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более (показатель ДУ5ЛиБ), наблюдалось в России в целом, и только в трех ТЕ АЗРФ – ЯНАО, КК и РС(Я) (табл. 1).

Учитывая совокупность значений выбранных для исследования пока-

зателей РШМ, заметно, что в восьми из девяти ТЕ АЗРФ, за исключением ЯНАО, ситуация в отношении РШМ в период 2016-2022 гг. складывается хуже чем в России в целом (рисунок).

Значения показателей уровня жизни населения, включенных в исследование, – СДД и СДД/ВПМ в целом по России и по ТЕ АЗРФ за 2016-2022 гг., представлены в табл. 2. Заметно, что на протяжении этого периода времени показатели уровня жизни росли. Для выявления связи между ними и показателями РШМ был проведен расчет коэффициента корреляции Спирмена, результаты которого показаны в табл. 3. Анализ показал, что между заболеваемостью РШМ и СДД, а также его соотношением с ВПМ статистически значимая связь отсутствует. Показатели смертности от РШМ взаимосвязаны с СДД и его соотношением с ВПМ только на общероссийском уровне – то есть рост доходов населения России взаимосвязан со снижением смертности от РШМ, но аналогичная связь не замечена ни в одном субъекте АЗРФ. Показатель 1гЛТН взаимосвязан только с СДД и только в КК. Показатель ДУ5ЛиБ показал большее количество

Таблица 2

Показатели уровня жизни населения в России и в ТЕ АЗРФ за 2016-2022 гг.

Субъект	Показатель	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
РФ	СДД	30 717	31 714	33 138	35 233	35 934	39 934	47 386
	СДД/ВПМ	312,5	314,4	322,1	323,5	317,7	342,7	340,4
НАО	СДД	73 852	76 115	82 451	85 633	89 570	92 620	115 336
	СДД/ВПМ	379,5	366,1	402,4	428,3	410,0	416,8	453,7
АО	СДД	31 201	32 381	34 133	36 377	37 728	41 307	49 347
	СДД/ВПМ	255,4	276,8	287,9	286,3	281,1	298,1	305,6
МО	СДД	27 911	29 654	31 965	34 244	36 504	39 929	46 019
	СДД/ВПМ	285,0	289,9	302,1	281,1	283,0	298,0	295,3
РКа	СДД	33 118	34 001	36 243	37 913	39 601	42 603	50 840
	СДД/ВПМ	230,7	236,7	248,5	250,9	257,7	276,0	277,0
РКо	СДД	38 936	41 247	44 019	47 218	50 139	55 506	65 707
	СДД/ВПМ	273,4	274,1	283,7	276,6	276,2	292,5	300,7
ЯНАО	СДД	75 414	79 805	84 067	89 655	96 553	104 323	120 010
	СДД/ВПМ	474,0	497,9	528,6	549,4	583,7	612,6	605,1
КК	СДД	27 851	28 777	29 972	31 694	32 801	36 004	43 183
	СДД/ВПМ	253,4	253,6	257,4	254,0	251,3	268,5	279,5
ЧАО	СДД	69 211	74 940	81 206	86 234	92 980	104 178	138 161
	СДД/ВПМ	383,0	371,1	376,6	388,2	397,1	431,1	435,3
РСЯ	СДД	38 737	40 404	42 711	45 315	46 108	50 090	59 040
	СДД/ВПМ	241,3	244,1	258,7	263,7	259,8	272,7	280,9

Примечание. СДД измерен в руб./мес.

Таблица 3

Значения коэффициента корреляции Спирман (ρ) между статистическими показателями РШМ и доходами населения в РФ и в ТЕ АЗРФ в период с 2016 по 2022 г.

Субъект	Показатель	СПЗ	СПСм	1ГЛТН	ДУ5ЛиБ
РФ	rho с СДД	-0,750	-0,964**	-0,991**	0,964**
	p	0,052	0,000	0,000	0,000
	rho с СДД/ВМП	-0,571	-0,893**	-0,883**	0,929**
	p	0,180	0,007	0,008	0,003
НАО	rho с СДД	-0,107	-0,054	-0,591	-0,464
	p	0,819	0,908	0,162	0,294
	rho с СДД/ВМП	0,000	0,018	-0,256	-0,571
	p	1,000	0,969	0,579	0,180
АО	rho с СДД	-0,143	-0,036	-0,108	-0,468
	p	0,760	0,939	0,818	0,289
	rho с СДД/ВМП	0,214	-0,250	0,324	-0,468
	p	0,645	0,589	0,478	0,289
МО	rho с СДД	-0,643	-0,643	-0,321	0,750
	p	0,119	0,119	0,482	0,052
	rho с СДД/ВМП	0,107	-0,286	0,321	-0,036
	p	0,819	0,535	0,482	0,939
РКа	rho с СДД	-0,750	0,667	0,685	1,000**
	p	0,052	0,102	0,090	0,000
	rho с СДД/ВМП	-0,750	0,667	0,685	1,000**
	p	0,052	0,102	0,090	0,000
РКо	rho с СДД	-0,321	0,107	0,357	0,964**
	p	0,482	0,819	0,432	0,000
	rho с СДД/ВМП	-0,179	0,179	0,143	0,821*
	p	0,702	0,702	0,760	0,023
ЯНАО	rho с СДД	-0,214	-0,429	-0,321	0,793*
	p	0,645	0,337	0,482	0,033
	rho с СДД/ВМП	-0,464	-0,536	-0,250	0,667
	p	0,294	0,215	0,589	0,102
КК	rho с СДД	-0,357	-0,714	-1,000**	0,901**
	p	0,432	0,071	0,000	0,006
	rho с СДД/ВМП	-0,143	-0,036	-0,607	0,432
	p	0,760	0,939	0,148	0,333
ЧАО	rho с СДД	-0,107	0,214	0,234	0,857*
	p	0,819	0,645	0,613	0,014
	rho с СДД/ВМП	-0,107	0,607	0,198	0,714
	p	0,819	0,148	0,670	0,071
РСЯ	rho с СДД	-0,679	-0,429	-0,571	0,883**
	p	0,094	0,337	0,180	0,008
	rho с СДД/ВМП	-0,321	-0,357	-0,607	0,883**
	p	0,482	0,432	0,148	0,008

связей - с СДД и СДД/ВМП в РКа, РКо и РС(Я), только с СДД - в ЯНАО, КК и ЧАО. В НАО, АО и МО ни один из показателей РШМ и уровня жизни населения не имели значимой взаимосвязи.

Конечно, не исключается отсроченное влияние повышения уровня жизни на улучшение показателей заболеваемости РШМ и смертности от него в ТЕ АЗРФ, но также нельзя не принимать во внимание влияния окружающей среды на заболеваемость РШМ и смертность от него. Достаточно часто вред, наносимый окружающей среде,

проистекает из экономических процессов, сопровождающихся повышением уровня жизни без учета экологических издержек. Также установлено, что заболеваемость РШМ и смертность от него могут быть связаны с социально-демографическими факторами [10]. На примере рака кожи [7], причиной которого также, как и рака шейки матки, является вирус папилломы человека, не исключается связь заболеваемости РШМ и смертности от него с климато-географическими особенностями. Все это и многое другое является пред-

метом дальнейших исследований. В текущее время ясно, что ТЕ АЗРФ продолжают остро нуждаться в профилактических мероприятиях по борьбе с РШМ, включая иммунизацию против вируса папилломы человека, в проведении скрининга с использованием современных способов, в корректировке планов и разработке новых стратегий для большей эффективности раннего выявления и лечения рака шейки матки.

Закключение. Таким образом в период 2016-2022 гг., учитывая значения СПСм в совокупности со значениями СПЗ, 1ГЛТН и ДУ5ЛиБ в субъектах АЗРФ, за исключением ЯНАО, ситуация в отношении РШМ имеет тенденцию к продолжающемуся ухудшению, особенно по сравнению с общероссийскими показателями. Рост уровня жизни в ТЕ АЗРФ, оцененный по СДД и СДД/ВМП, не показал взаимосвязи с заболеваемостью РШМ и, в отличие от России в целом, не связан со значимым снижением смертности от РШМ. В трех из девяти ТЕ ни один из статистических показателей РШМ не был связан с уровнем жизни. В остальных шести ТЕ АЗРФ показатели РШМ положительно взаимосвязаны преимущественно с удельным количеством пациентов, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более. В текущее время население, проживающее в ТЕ АЗРФ, продолжает остро нуждаться в повышении эффективности имеющихся и разработке новых подходов в системе здравоохранения для предупреждения, искоренения и контроля РШМ.

Литература

1. Анализ показателей заболеваемости и смертности населения Тамбовской области от болезней системы кровообращения за 2012-2021 гг. / Э. М. Османов [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. 2023. Т. 69(6). DOI 10.21045/2071-5021-2023-69-6-8.
2. Analysis of morbidity and mortality from cardiovascular diseases in the Tambov region in 2012-2021 / E.M. Osmanov [et al.] // Social Aspects of Health Population. 2023. 69(6).
3. Заболеваемость раком шейки матки в Сибирском федеральном округе / Л.Д. Жуйкова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. 2020. №16(4). С. 76-83. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-76-83
4. Cervical cancer incidence in the Siberian Federal District / L.D. Zhuykova [et al.] // Tumors of female reproductive system. 2020. №16(4). P.76-83.
5. Объем выборки для корреляционного анализа / А.М. Гржибовский [и др.] // Морская медицина. 2020. Т.6(1). С. 101-106. doi: http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-1-101-106
6. Required sample size for correlation analysis / A.M. Grjibovski [et al.] // Marine Medicine. 2020. Vol. 6(1). P.101-106.

4. Портал для медицинских и фармацевтических работников «ONCOLOGY.ru» [Электронный ресурс]. - URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/ (Даты обращения 14.07.2024-15.09.2024)

Website for medical and pharmaceutical workers "ONCOLOGY.ru" [Electronic resource]. URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/. (Dates of access July, 14, 2024 – September, 15, 2024).

5. Рак шейки матки в субъектах Арктической зоны России: сравнительный анализ заболеваемости и смертности в период с 2016 по 2020 г. / И.В. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2022. № 2(78). С. 85-88. doi: 10.25789/YMJ.2022.78.22.

Cervical cancer in the state entities of the Russian Arctic zone: a comparative analysis of incidence and mortality in the period from 2016

to 2020 / I.V.Kononova [et al.] // Yakut medical journal. 2022. № 2(78). P. 82-86.

6. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). [Электронный ресурс]. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (Дата обращения: 20.09.2024)

Federal State Statistics Service (Rosstat). [Electronic resource]. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (Date of access: September, 20, 2024)

7. Cutaneous β HPVs, Sun Exposure, and Risk of Squamous and Basal Cell Skin Cancers in Australia / A. Kricke [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 2022. 31(3). 614–624. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1000>

8. Increase of cervical cancer incidence in Sweden in relation to screening history: population cohort study / J. Wang [et al.] // Acta Oncologica. 2020. 59(8). P.988–993. doi: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1764095>

9. International Agency for Cancer Research. [Electronic resource]. URL: <https://gco.iarc.fr/en> (Дата обращения: 16.09.2024 г.)

10. The impact of sociodemographic and lifestyle factors on the vaginal microbiome and cervical cancer disparities in Native American women / J. Tawnjerai [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 2023. 32(12_Supplement). doi: <https://doi.org/10.1158/1538-7755.DISP23-B127>.

11. World Bank. [Electronic resource]. URL: <https://blogs.worldbank.org/en/opendata/world-bank-country-classifications-by-income-level-for-2024-2025> (Date of access: September, 20, 2024)

12. World Health Organization. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> (Date of access: September, 12, 2024)

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.22

УДК 616-009.8

А.А. Таппахов, Я.А. Лукачевская

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

На основании обзора литературы выделены ведущие факторы риска развития послеоперационного делирия (ПОД) и собственно послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), подчеркнуты факторы, способные снизить вероятность наступления когнитивных нарушений после перенесенных операций. Обсуждаются патофизиологические механизмы, способствующие развитию ПОКД. Авторами установлено, что ПОКД и ПОД являются значимой клинической проблемой, которая требует междисциплинарные усилия и комплексный подход к диагностике, лечению и профилактике.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, послеоперационные делирий, оперативное вмешательство, анестетики, когнитивные нарушения, деменция.

Based on a literature review, leading risk factors for the development of both postoperative delirium (POD) and POCD itself have been identified, and factors that can reduce the likelihood of cognitive impairment after surgery have been highlighted. The pathophysiological mechanisms contributing to the development of POCD are discussed. The authors have established that POCD and POD are significant clinical problems requiring interdisciplinary efforts and a comprehensive approach to diagnosis, treatment, and prevention.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction, postoperative delirium, surgery, anesthetics, cognitive impairment, dementia.

Введение. По данным Росстата, в 2022 г. в России было проведено 9 446 тыс. оперативных вмешательств в стационаре и 5 360 тыс. операций в амбулаторно-поликлинических организациях [1]. Учитывая прогнозируемое увеличение удельного веса лиц пожилого и старческого возраста как в мире,

так и в России, можно предположить, что количество проводимых операций будет расти. Одним из распространенных и актуальных на сегодняшний день нежелательных явлений после операции является послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) – нарушение когнитивных функций, включая ухудшение памяти, внимания, исполнительных функций и другие когнитивные изменения, которые возникают как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде [43]. ПОКД ассоциирована не только медицинскими, но и экономическими последствиями. Так, люди с ПОКД дольше пребывают в стационаре, в особенности в палатах интенсивной терапии, чаще

уходят с работы, а также имеют повышенный риск смерти в течение 1 года после операции [8].

Цель статьи – предоставить всесторонний обзор ПОКД, включая ее определение, классификацию, рассмотреть факторы риска и возможности профилактики и лечения.

Дефиниция и классификация. Изучение литературы показывает, что нет общепринятой классификации ПОКД. Brodier E. и Cibelli M. предлагают временное разграничение ПОКД: 1) послеоперационный делирий (до 7 сут); 2) затяжное нейрокогнитивное восстановление (до 30 дней); 3) послеоперационное нейрокогнитивное расстройство (до 12 мес.) [12].

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП, Якутск, dralex89@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4159-500X>; **ЛУКАЧЕВСКАЯ Яна Анатольевна** – врач-анестезиолог-реаниматолог Республиканской больницы №2-ЦЭМП, Якутск, lukachevskaya@list.ru.

В то же время во многих статьях, которые будут приведены в данной статье, отдельно выделяются только послеоперационный делирий (ПОД) и ПОКД, под которой подразумеваются длительно сохраняющиеся когнитивные нарушения. Наиболее полное определение ПОКД приводится в статье 2024 г. Varpaei H. и коллег на основании критического анализа литературы: 1) развитие через 4-6 недель после острой фазы; 2) когнитивные нарушения от едва заметных до тяжелых; 3) поражение одной или нескольких когнитивных областей; 4) обратимый характер; 5) продолжительность от нескольких дней до нескольких лет. Ими же подчеркивается, что ПОД – это острое состояние флуктуирующего и измененного сознания, обусловленное внутренними и/или внешними факторами, включающее в себя острую спутанность и дезориентацию после операции и требующее немедленной медицинской помощи. Если ПОКД включает в себя дисфункцию памяти и исполнительных функций, то ПОД влечет за собой дисфункцию внимания и сознания [31].

Возможно, ПОД и ПОКД являются составляющими одного континуума и тесно друг с другом взаимосвязаны. ПОД является фактором риска развития когнитивных нарушений и деменции в будущем, по крайней мере у пациентов пожилого возраста. Так, Bickel H. и коллеги установили, что у пациентов в возрасте 60 лет и старше, которые перенесли операцию на тазобедренном суставе, развитие делирия увеличивало вероятность развития стойких когнитивных нарушений (OR = 41,2; 95% ДИ: 4,3–396,2) и потребности в длительном уходе (OR = 5,6; 95% ДИ: 1,6–19,7) [23].

Распространенность. Крупное исследование когнитивных нарушений после хирургического вмешательства было проведено в Китае. 8 783 пациента были отобраны для оценки субъективных когнитивных нарушений и 5 700 пациентов – для оценки кратковременной памяти. Оценку когнитивных функций проводили через 1, 3, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства и использовали шкалу AD8 и тест с запоминанием трех слов (TRT). Авторы обнаружили, что после некардиохирургических операций частота аномалий по шкале AD8 увеличивается с 2,2% через 7 дней до 17,1% через 6 месяцев, а затем остается стабильным, по тесту TRT авторы обнаружили U-образное изменение кратковременной памяти с наиболее выра-

женными нарушениями через 7 дней (у 38,9% пациентов) и 12 месяцев (у 49% пациентов). Пациенты после кардиохирургических операций имели аналогичные закономерности, но несколько выраженные нарушения. Авторы также определили факторы агрессивного ухудшения когнитивных функций после некардиохирургических операций, а именно: 1) нарушение сна с индексом качества сна Питтсбурга ≥ 16 ; 2) пребывание в отделении интенсивной терапии в течение 2 дней и дольше; 3) предоперационные симптомы депрессии [34].

Gruber-Baldini A. и коллеги провели исследование, включающее 674 пациента с переломом бедра в возрасте 65 лет и старше. Путем оценки медицинских карт и по шкале MMSE ученые определили группу из 486 чел. без когнитивного снижения до оперативного вмешательства. После операции у 149 чел. (30%) развились когнитивные нарушения, которые у 40% были стойкими и сохранялись как минимум в течение 1 года [14].

ПОД может развиваться от 4 до 53% пациентов пожилого возраста после операции на бедре. Делирий является фактором риска не только развития деменции в будущем, но и независимым фактором риска госпитальной летальности [39, 40].

В развитии ПОКД могут играть роль самые разнообразные факторы.

Возраст является одним из ключевых факторов риска развития ПОКД. Продольное исследование с включением 1 064 пациентов в возрасте 18 лет и старше, которым было проведено нейропсихологическое тестирование перед операцией, при выписке из больницы и через 3 месяца после операции показало, что ПОКД присутствует у 36,6% молодых, 30,4% пациентов среднего возраста и 41,4% пожилых при выписке из больницы. Через 3 месяца ПОКД выявлялась только у 5,7% молодых, 5,6% пациентов среднего возраста и у 12,7% пожилых. Факторами развития ПОКД авторы указали пожилой возраст, более низкий уровень образования, наличие цереброваскулярных заболеваний без остаточных нарушений [35]. ПОД также связан с возрастом пациентов. Так, частота делирия увеличивалась на 12% за каждые 10 лет увеличения возраста и составляла 22,2% у пациентов 65-75 лет, 36% - у пациентов 75-85 лет и 48,2% - у пациентов 85-95 лет [40].

По данным Н.А. Шнайдер, распространенность ПОКД у пациентов молодого возраста с неотложным пси-

хоневрологическим анамнезом после операции на верхних и нижних конечностях под общей анестезией составила 12,8% (95% ДИ: 10,6-14,9%) [6].

Тип операции. Наиболее часто ПОКД развиваются при операциях на сердце. Так, в ходе метаанализа с включением 91 829 пациентов было показано, что после аортокоронарного шунтирования (АКШ) когнитивные нарушения наблюдались у 43% пациентов в течение 4 дней после операции, у 39% пациентов – в течение 1 месяца, 25% - в течение 4 месяцев и 19% - в течение 6 месяцев. Спустя год после АКШ встречаемость когнитивных нарушений возрастает и составляет 25% пациентов, а в течение 5 последующих лет – увеличивается до 40%. По данным этого же исследования, ПОД был выявлен у 18% пациентов после АКШ [15]. Другое исследование установило, что риск ПОКД в течение 1-2 недель выше при традиционном АКШ против АКШ на работающем сердце (OR = 1,54 [95% ДИ 1,04, 2,27]) [13].

Что касается несердечных операций, то, по данным систематического обзора, через 3 месяца после операции ПОКД выявляются у 11,7% (95% ДИ: 10,9-12,5) пациентов, что значительно меньше, чем при операциях на сердце [30]. С.П. Бордовский и коллеги оценили влияние операции на позвоночнике под наркозом на состояние когнитивных функций у 20 пациентов среднего возраста. По их результатам, у 15% пациентов отмечено развитие ПОКД [3].

Сотрудники Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова предлагают выделять патогенетические варианты повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях: периоперационный мозговой инсульт, симптоматический делирий раннего послеоперационного периода и отсроченные когнитивные нарушения. По их данным, послеоперационная мозговая дисфункция в целом встречается у 44% пациентов и чаще при применении искусственного кровообращения, чем при операциях на работающем сердце [2].

Вид анестезии. Систематический обзор с включением 7 РКИ показал, что вероятность развития ПОКД была выше в группе общей анестезии на 1-й и 3-й дни после операции (OR = 3,86 (95% ДИ: 1,18-12,58) и OR = 2,0 (95% ДИ: 1,11-3,58) соответственно). Однако на 7-й день после операции и через 3 месяца после нее относительные шансы развития ПОКД в зависимости от вида анестезии не отличались [20].

Учитывая сроки, при которых оценивались нарушения, авторы в упомянутом обзоре, вероятно, имели в виду ПОД.

В метаанализе с включением 26 РКИ разницы в развитии ПОКД у пациентов, перенесших некардиохирургическую операцию, в зависимости от вида анестезии (общая или регионарная) не обнаружено. Автором сделан вывод, что результаты анализа не поддерживают концепцию о том, что препараты для общей анестезии способны вызвать повреждение мозга после однократного воздействия [22].

В кохрейновском обзоре сравнивалось развитие ПОКД у пациентов некардиохирургического профиля старше 60 лет, получивших ингаляционную анестезию севوافлураном, десфлураном, изофлураном или галотаном с тотальной внутривенной анестезией (ТВВА) пропофолом. В сравнение было включено 28 РКИ с 4 507 участниками. Обзор не выявил доказательств разницы в частоте ПОД, риске смерти в течение 30 дней и продолжительности пребывания в стационаре в зависимости от типа анестезирующих средств. Объединив результаты семи исследований, авторы получили слабые доказательства, что ТВВА пропофолом может снижать вероятность ПОКД (OR = 0,52; 95% ДИ: 0,31-0,87) [26].

Нейрофизиологические исследования применяются для контроля глубины анестезии. Так, сообщалось, что мониторинг биспектрального индекса позволяет снизить подачу пропофола на 21%, а ингаляционных анестетиков – до 30%, а в послеоперационном периоде в группе мониторинга реже развивался делирий (15,6% против 24,1%) и ПОКД через 3 месяца (10,2% против 14,7%) [11]. В то же время метаанализ на основе 4 исследований высокого класса не выявил существенной корреляции между глубиной анестезии и развитием ПОКД [46].

По данным метаанализа, получены слабые данные о протективном влиянии кетамина на развитие ПОКД (RR = 0,34, 95% CI [0,15, 0,73]), в то же время нет данных о влиянии на развитие делирия [25]. Дексметомидин, по результатам мета-анализа, увеличивает показатели MMSE в первый послеоперационный день (SMD = 2,73, 95% ДИ: 1,33–4,12) и уменьшает частоту ПОКД (OR = 0,49; 95% ДИ: 0,39–0,63) [19].

Уровень образования. Систематический обзор и метаанализ 15 исследований с участием 5 104 пациентов подтверждает, что более высокий уровень образования снижает риск ПОКД.

Так, каждый год образования был связан с 10% снижением риска. Категориальный анализ выявил, что у лиц со средним образованием выше вероятность развития ПОКД по сравнению с лицами с высшим образованием (OR = 1,71; 95% ДИ: 1,30-2,25) [16].

Коморбидные состояния. Метаболические нарушения также могут увеличить риск развития ПОКД. Faynsool I. с коллегами изучили связь нарушений обмена с риском развития ПОД и ПОКД у пожилых пациентов. Исследование включало 765 участников, у 19,5% которых развился ПОД и у 10,1% – ПОКД. У пациентов с метаболическим синдромом общий риск ПОКД был в 1,85 раза выше (95% ДИ: 1,26–2,70). Каждое повышение уровня ЛПВП на 1 ммоль/л снижал риск ПОКД (RR = 0,47 раза; 95% ДИ: 0,3-0,74), а каждое повышение индекса массы тела на 1 кг/м² увеличивал риск ПОКД в 1,09 раза (95% ДИ: 1,02-1,16) [29].

В результате метаанализа с включением семи исследований и охватом 2 673 пациентов было показано, что предоперационный дефицит витамина D увеличивает относительный шанс развития ПОКД и ПОД в 1,54 раза (95% ДИ: 1,21-1,97) [10].

Злоупотребление алкоголем у пожилых пациентов представляет риск ПОКД, в частности эти пациенты демонстрировали более худшие показатели при оценке зрительно-пространственных и исполнительных функций [32].

Сахарный диабет 2 типа, по данным трех РКИ, был связан с увеличением вероятности ПОКД в 1,84 раза (95% ДИ: 1,14-2,97). В то же время артериальная гипертензия и ожирение не были ассоциированы с ПОКД [18].

Напротив, А.Ф. Нурирманшином и коллегами было показано, что проведение каротидной эндактерэктомии у пациентов в возрасте до 60 лет с атеросклеротическим поражением сонных артерий сопряжено с улучшением когнитивного статуса в раннем и позднем послеоперационном периоде, а также со снижением уровня тревоги и депрессии. В то же время у пациентов старше 60 лет подобные положительные изменения после оперативного вмешательства не обнаружены [4].

Предшествующие когнитивные нарушения. Наличие когнитивных нарушений до оперативного вмешательства также может увеличить риск развития ПОКД. Так, Silbert B. и коллеги исследовали 300 пациентов, которым предстояло эндопротезирование тазобедренного сустава. Все пациенты

прошли комплекс из восьми нейропсихологических тестов до операции и через 7 дней, 3 месяцев и 12 месяцев. Предоперационный когнитивный статус со снижением более чем на 2 стандартных отклонения по двум и более нейропсихологическим тестам определялся как предсуществующее когнитивное нарушение (Preexisting cognitive impairment – PreCI). Через 7 дней, 3 месяца и 12 месяцев ПОКД были выявлены у 25,3%, 14,9% и 9,4% пациентов с PreCI соответственно, в то время как их частоты в аналогичные периоды у пациентов без PreCI составили 13,3%, 7,1% и 1,1% соответственно. Методом логистической регрессии авторы установили, что при наличии PreCI относительный шанс развития ПОКД через 3 месяцев увеличивается в 2,41 раза (95% ДИ: 1,06-5,49) [36].

Риск ПОД также увеличивается также у пациентов с предшествующим когнитивным снижением (OR = 2,53; 95% ДИ: 1,52-4,21). Делирий после операции развился у 8,7% пациентов с предшествующим умеренным когнитивным расстройством или деменцией, тогда как у пациентов без когнитивного снижения – только у 2,6% [33].

Боль. Morrison R. и коллеги провели проспективное когортное исследование с участием 541 пациента с переломом бедра. Высокий риск развития ПОД был выявлен у пациентов, которые получали менее 10 мг в сутки эквивалентов сульфата морфина, чем у пациентов, которые получали более высокие дозы анальгетиков (RR = 5,4, 95% ДИ: 2,4–12,3). Этот риск был выше, чем у пациентов с предшествующими когнитивными нарушениями (RR = 3,6; 95% ДИ: 1,8–7,2), аномальным артериальным давлением (RR 2,3; 95% ДИ: 1,2–4,7) и сердечной недостаточностью (RR 2,9; 95% ДИ: 1,6–5,3) [38]. Liu X. и коллеги также сообщали, что уровень боли по ВАШ ≥ 4 баллов ассоциируется с развитием ПОД [40]. По данным Б.Н. Шах и коллег, оптимизация периоперационного обезболивания с использованием различных методик анестезии позволяет снизить частоту ПОД с 62% до 5% [5].

Лабораторные показатели. С ПОД были связаны несколько факторов. Так, большие значения предоперационной и послеоперационной скорости оседания эритроцитов, предоперационного уровня лактата ассоциировались с частым развитием делирия [40]. По данным этого же исследования, на развитие делирия не влияли уровни С-реактивного белка, послеопера-



Факторы риска и защиты и последствия послеоперационного делирия и послеоперационной когнитивной дисфункции: НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ПОД – послеоперационный делирий, ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция, ПИТ – палата интенсивной терапии

ционного лактата, показатели PaO_2 , $PaCO_2$, уровень глюкозы и гемоглобина. Однако в двух других исследованиях высокий уровень С-реактивного белка до операции был сильно ассоциирован с развитием делирия [24, 28].

Объем мозга. В систематическом обзоре с включением РКИ и с охватом 269 хирургических пациентов, 36 пациентов контрольной группы и 55 здоровых лиц были получены слабые доказательства, что уменьшение объемов таламуса и гиппокампа и уменьшение мозгового кровотока могут быть связаны с ПОКД, а предшествующая и послеоперационная патология белого вещества (лейкоареоз, лакуны) может быть связана с ПОД [21].

Генетические факторы ПОКД изучены недостаточно. Мы нашли одно исследование, в котором выявлено более грубое снижение когнитивных функций у мужчин – носителей аллеля ε4 гена APOE [42]. Как известно, носительство аллеля ε4 гена APOE является также риском развития болезни Альцгеймера – наиболее частного нейродегенеративного заболевания [7].

НПВС и парацетамол. Использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и парацетамола может снизить риск ПОД не только путем уменьшения боли, но и, по-видимому, за счет снижения ней-

ровоспаления. В ретроспективном когортном исследовании с включением более 1,5 млн чел. было показано, что более низкие шансы развития делирия при использовании НПВС (OR = 0,85; 95% ДИ: 0,7-0,93) и ингибиторов ЦОГ-2 (OR = 0,82; 95% ДИ: 0,77-0,89) [41].

Патофизиология ПОКД и ПОД остается неизвестной. В то же время было установлено, что после общей анестезии и операции в плазме крови выявляются специфические биомаркеры нейронального повреждения – легкие цепи нейрофиламентов и тау-белок [9]. У пациентов, у которых развился ПОД, был выявлен также низкий уровень Aβ42 в спинномозговой жидкости – биомаркер, ассоциированный с болезнью Альцгеймера [17]. Экспериментальные данные указывают, что анестетики могут повлиять на гематоэнцефалический барьер, привести к эндотелиальному воспалению и последующему нейровоспалению с высвобождением провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов и др.) и активацией системных иммунокомпетентных клеток [44]. Последнее предположение также может объяснить снижение риска развития ПОД при применении НПВС.

Диагностика. В настоящее время нет единых критериев диагностики ПОКД. Вероятно, этим и обусловлены различные данные о распространенности когнитивных нарушений после

оперативных вмешательств.

Для определения когнитивного снижения рекомендуют использовать скрининговые шкалы MMSE, MoCA, TMT-A, TMT-B, шкалы памяти Векслера и другие [31].

Безусловно, важно проводить оценку когнитивных функций до проведения операции для прогноза развития ПОД и ПОКД. В то же время в условиях нехватки времени проведение всем пациентам нейропсихологического тестирования представляется невыполнимой задачей. В качестве краткой шкалы для дифференциации легкой деменции от нормального старения предложена шкала AD8, которая оценивает память, ориентацию, мышление и повседневную активность. Шкала была сопоставима со шкалами, которые включали до 55 вопросов, а сумма баллов 2 и выше с чувствительностью 74% и специфичностью 86% дифференцировала участников с CDR 0 и CDR 0,5, иными словами, участников без деменции от пациентов с очень легкими проявлениями деменции [45].

Лечение. Наиболее важной стратегией профилактики ПОД являются нефармакологические методы, которые включают сенсорное улучшение (очки, слуховой аппарат), улучшение подвижности (ходжение не менее двух раз в день), когнитивную стимуляцию, простые стандарты общения, улучше-

ние питания и замещение жидкости, улучшение сна, надлежащее управление приемом лекарств и ежедневный обход междисциплинарной командой для усиления вмешательств [39]. Поздняя мобилизация пациентов является риском развития делирия, установлено, что задержка вставания увеличивает вероятность ПОД ежедневно в 1,7 раза [47].

При развитии ПОД в первую очередь рекомендуется оценка и устранение возможных причин, таких как инфекция, боль, обезвоживание, нарушение обмена веществ, запоры или задержка мочи [37].

Фармакологические подходы включают назначение антипсихотиков. Однако последние обзорные данные показывают, что введение антипсихотиков не только не снижает тяжесть делирия, но и вдвое повышает риск смерти [27]. Таким образом, оптимальным путем является максимальное снижение риска развития ПОД и адекватное обезболивание пациентов.

Что касается ПОКД, то нет данных об эффективных методах лечения. Остается открытым вопрос, можно ли использовать базисную антидементную терапию.

На рисунке представлены основные факторы риска и защиты, ассоциированные с ПОД и ПОКД, а также их медицинские и социальные последствия.

Заключение. ПОКД и ПОД являются значимой клинической проблемой, требующей комплексного подхода к диагностике, лечению и профилактике. Развитие ПОКД связано с множеством факторов, и для её эффективного контроля необходимы междисциплинарные усилия.

Понимание и своевременное выявление ПОД и ПОКД важны для улучшения качества жизни пациентов после хирургических вмешательств. Современные методы диагностики и лечения могут значительно снизить риск развития этого состояния. Необходимо продолжать исследования в области когнитивных нарушений после операций и внедрять полученные знания в клиническую практику, в особенности с учетом ограниченных исследований за последние 10 лет в Российской Федерации.

Литература

1. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. М.: Росстат, 2023. 179 с.
2. Healthcare in Russia. 2023: Statistical Digest. M.: Rosstat, 2023. 179 p.
3. Послеоперационная мозговая дисфункция / Н.В. Цыган, М.М. Одинак, Г.Г. Хубулава [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, №4. С. 34-39. doi: 10.17116/jnevro20171174134-39
4. Postoperative brain dysfunction / Tsygan N. V., Odnak M. M., Khubulava G. G., et al. // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2017. – Vol. 117, No. 4. – P. 34-39. doi: 10.17116/jnevro20171174134-39
5. Послеоперационные когнитивные нарушения: этиология, клинические проявления, подходы к диагностике / С.П. Бордовский, П.М. Крупенин, А.И. Розен [и др.] // Медицинский совет. 2021. № 19. С. 49-56. doi:10.21518/2079-701X-2021-19-49-56
6. Postoperative cognitive impairment: etiology, clinical manifestations, approaches to diagnosis / Bordovsky S. P., Krupenin P. M., Rosen A. I. et al. // Medical Council. 2021. Vol. 19. P. 49-56. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-49-56
7. Послеоперационные когнитивные нарушения у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию / А.Ф. Нуриманшин [и др.] // Хирургическая практика. 2022. Т. 45, №4. С. 23-34. doi: 10.38181/2223-2427-2022-4-23-31
8. Postoperative cognitive impairment in patients who underwent carotid endarterectomy / Nurmanshin A.F., Bogdanov R.R., Khasanov A.R., Khusenova A.A. // Surgical practice. – 2022. – T. 45, No. 4. – P. 23-34. doi: 10.38181/2223-2427-2022-4-23-31
9. Профилактика послеоперационных когнитивных нарушений у больных пожилого и старческого возраста при использовании эпидуральной анестезии/анальгезии / Б.Н. Шах, С.В. Ковалев, Е.В. Баландина [и др.] // Медицинский альянс. 2019. Т. 7, № 3. С. 95-99. doi:10.36422/2307-6348-2019-7-3-95-99
10. Prevention of postoperative cognitive impairment in elderly and senile patients using epidural anesthesia/analgesia / Shakh B. N., Kovalev S. V., Balandina E. V. et al. // Medical Alliance. 2019. T. 7, Vol. 3. P. 95-99. doi:10.36422/2307-6348-2019-7-3-95-99
11. Шнайдер Н.А. Когнитивные нарушения у пациентов молодого возраста после операций в условиях общей анестезии (распространенность, диагностика, лечение и профилактика): дис... д-ра мед. наук. Иркутск, 2005. 259 с.
12. Shnyder N.A. Cognitive impairment in young patients after operations under general anesthesia (prevalence, diagnosis, treatment and prevention): diss... doc. med. sciences. Irkutsk, 2005. – 259 p.
13. Abeysinghe A., Deshapriya R., Udawatte C. Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions // Life Sciences. 2020. Vol. 256. P. 117996. doi:10.1016/j.lfs.2020.117996
14. Aranake-Chrisinger A., Avidan M. Postoperative delirium portends descent to dementia // British Journal of Anaesthesia. 2017. T. 119, Vol. 2. P. 285-288. doi:10.1093/bja/aex126
15. Association of Changes in Plasma Neurofilament Light and Tau Levels With Anesthesia and Surgery: Results From the CAPACITY and ARCADIAN Studies. / Evered L., Silbert B., Scott D. et al. // JAMA neurology. 2018. T. 75, Vol. 5. P. 542-547.
16. Association of preoperative vitamin D deficiency with the risk of postoperative delirium and cognitive dysfunction: A meta-analysis. / K.-C. Hung, L.-K. Wang, Y.-T. Lin [et al.] // Journal of clinical anesthesia. 2022. Vol. 79. P. 110681. doi:10.1001/jamaneurol.2017.4913
17. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. / Chan M., Cheng B., Lee T. et al. // Journal of neurosurgical anesthesiology. 2013. T. 25, Vol. 1. P. 33-42. doi:10.1097/ANA.0b013e3182712fba
18. Brodier E., Cibelli M. Postoperative cognitive dysfunction in clinical practice // BJA Education. 2021. T. 21, Vol. 2. P. 75-82. doi:10.1016/j.bjae.2020.10.004
19. Cognitive dysfunction after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. / Sun J. H., Wu X. Y., Wang W. J., Jin L. L. // The Journal of international medical research. 2012. T. 40, Vol. 3. P. 852-858. doi:10.1177/147323001204000303
20. Cognitive impairment in hip fracture patients: Timing of detection and longitudinal follow-up / Gruber-Baldini A., Zimmerman S., Morrison R. et al. // Journal of the American Geriatrics Society. 2003. T. 51, Vol. 9. P. 1227-1236. doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51406.x
21. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. / Greaves D., Psaltis P., Ross T. et al. // International journal of cardiology. 2019. Vol. 289. P. 43-49. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.065
22. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. / Feinkohl I., Winterer G., Spies C., Pischon T. // Deutsches Arzteblatt international. 2017. T. 114, Vol. 7. P. 110-117. doi:10.3238/arztebl.2017.0110
23. CSF Beta-amyloid 1-42 Concentration Predicts Delirium Following Elective Arthroplasty Surgery in an Observational Cohort Study. / Cunningham E., McGuinness B., McAuley D. et al. // Annals of surgery. 2019. T. 269, Vol. 6. P. 1200-1205. doi:10.1097/SLA.0000000000002684
24. Diabetes, but Not Hypertension and Obesity, Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction. / Lachmann G., Feinkohl I., Borchers F. [et al.] // Dementia and geriatric cognitive disorders. 2018. T. 46, Vol. 3-4. P. 193-206. doi:10.1159/000492962
25. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / Yang W., Kong L., Zhu X. et al. // Medicine (United States). 2019. T. 98, Vol. 18. doi:10.1097/MD.00000000000015383
26. Effects of general anesthesia and non-general anesthesia on postoperative cognitive dysfunction in patients: a systematic review / Zhang H., Liu D., Wang B. et al. // Int J Clin Exp Med. 2018. T. 11, Vol. 11. P. 12253-12258.
27. Exploring Postoperative Cognitive Dysfunction and Delirium in Noncardiac Surgery Using MRI: A Systematic Review. / C. Huang, J. Mårtensson, I. Gögenur, M. S. Asghar // Neural plasticity. 2018. Vol. 2018. P. 1281657.
28. Guay J. General anaesthesia does not contribute to long-term post-operative cognitive dysfunction in adults: A meta-analysis. // Indian journal of anaesthesia. 2011. T. 55, Vol. 4. P. 358-363. doi:10.4103/0019-5049.84850
29. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. / Bickel H., Grading R., Kochs E., Förstl H. // Dementia and geriatric cognitive disorders. 2008. T. 26, Vol. 1. P. 26-31. doi:10.1159/000140804
30. Higher C-Reactive Protein Levels Predict Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Major Elective Surgery: A Longitudinal Nested Case-Control Study. / Dillon S., Vasunilashorn S., Ngo L. et al. // Biological psychiatry. 2017. T. 81, Vol. 2. P. 145-153. doi:10.1016/j.biopsych.2016.03.2098
31. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. / Hovaguimian F., Tschopp C., Beck-Schimmer B., Puhan M. // Acta anaesthesiologica Scandinavi-

ca. 2018. T. 62, Vol. 9. P. 1182-1193. doi:10.1111/aas.13168

26. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery / Miller D., Lewis S., Pritchard M. et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. Vol. 8. doi:10.1002/14651858.CD012317.pub2

27. Jin Z., Hu J., Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management Preoperative risk assessment and optimization Multidisciplinary team involvement Perioperative risk reduction Recognition and management of established delirium // *British Journal of Anaesthesia*. 2020. T. 125, Vol. 4. P. 492-504. doi:10.1016/j.bja.2020.06.063

28. Liu X., Yu Y., Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. // *PloS one*. 2018. T. 13, Vol. 4. P. e0195659. doi:10.1371/journal.pone.0195659

29. Metabolic syndrome and the risk of postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: a multi-centre cohort study. / Feinkohl I., Janke J., Slooter A. et al. // *British journal of anaesthesia*. 2023. T. 131, Vol. 2. P. 338-347. doi:10.1016/j.bja.2023.04.031

30. Post-operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non-cardiac surgery: a qualitative systematic review / Paredes S., Cortinez L., Contreras V., Silbert B. // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016. T. 60, Vol. 8. P. 1043-1058. doi:10.1111/aas.12724

31. Postoperative cognitive dysfunction: a concept analysis / Varpaei H., Farhadi K., Mohammadi M. et al. // *Aging Clinical and Experimental Research*. 2024. T. 36, Vol. 1. doi:10.1007/s40520-024-02779-7

32. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. / Hudetz J., Iqbal Z., Gandhi S. et al. // *Anesthesiology*. 2007. T. 106, Vol. 3. P. 423-430. doi:10.1097/00000542-200703000-00005

33. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment / Sprung J., Roberts R., Weingarten T. et al. // *British Journal of Anaesthesia*. 2017. T. 119, Vol. 2. P. 316-323. doi:10.1093/bja/aex130

34. Postsurgery Subjective Cognitive and Short-Term Memory Impairment Among Middle-Aged Chinese Patients / Yang L., Chen W., Yang D. et al. // *JAMA Network Open*. 2023. P. E2336985. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.36985

35. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. / Monk T., Welton B., Garvan C. et al. // *Anesthesiology*. 2008. T. 108, Vol. 1. P. 18-30. doi:10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e

36. Preexisting Cognitive Impairment Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction after Hip Joint Replacement Surgery / Silbert B., Evered L., Scott D. et al. // *Anesthesiology*. 2015. T. 122, Vol. 6. P. 1224-1234. doi:10.1097/ALN.0000000000000671

37. Prevention, diagnosis, and management of postoperative delirium in older adults. / Flinn D., Diehl K., Seyfried L., Malani P. // *Journal of the American College of Surgeons*. 2009. T. 209, Vol. 2. P. 261-268. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.03.008

38. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. / Morrison R., Magaziner J., Gilbert M. et al. // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2003. T. 58, Vol. 1. P. 76-81. doi:10.1093/gerona/58.1.m76

39. Review of Postoperative Delirium in Geriatric Patients Undergoing Hip Surgery. / Rizk P., Morris W., Oladeji P., Huo M. // *Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation*. 2016. T. 7, Vol. 2. P. 100-105. doi:10.1177/2151458516641162

40. Risk factors associated with postoperative delirium in elderly patients undergoing hip surgery / Liu X., Zhang Q., Liu Y. et al. // *Frontiers in Psychiatry*. 2023. Vol. 14. P. 1-8. doi:10.3389/fpsy.2023.1288117

41. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing lower extremity joint arthroplasty: a retrospective population-based cohort study / Memtsoudis S., Cozowicz C., Zubizarreta N. et al. // *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2019. T. 44, Vol. 10. P. 934-943. doi:10.1136/rapm-2019-100700

42. Sex and genetic differences in postoperative cognitive dysfunction: a longitudinal cohort analysis. / Schenning K., Murchison C., Mattek N. et al. // *Biology of sex differences*. 2019. T. 10, Vol. 1. P. 14. doi:10.1186/s13293-019-0228-8

43. Steinmetz J., Rasmussen L. Perioperative cognitive dysfunction and protection. // *Anaesthesia*. 2016. Vol. 71, Suppl 1. P. 58-63. doi:10.1111/anae.13308

44. Subramaniyan S., Terrando N. Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. // *Anesthesia and analgesia*. 2019. T. 128, Vol. 4. P. 781-788. doi:10.1213/ANE.00000000000004053

45. The AD8: A brief informant interview to detect dementia / Galvin J., Roe C., Powlisht K. et al. // *Neurology*. 2005. T. 65, Vol. 4. P. 559-564. doi:10.1212/01.wnl.0000172958.95282.2a

46. The correlation of the depth of anesthesia and postoperative cognitive impairment: A meta-analysis based on randomized controlled trials. / Lu X., Jin X., Yang S., Xia Y. // *Journal of clinical anesthesia*. 2018. Vol. 45. P. 55-59. doi:10.1016/j.jclinane.2017.12.002

47. Time to ambulation after hip fracture surgery: relation to hospitalization outcomes. / Kamel H., Iqbal M., Mogallapu R. et al. // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2003. T. 58, Vol. 11. P. 1042-1045. doi:10.1093/gerona/58.11.m1042

М.С. Федорова, В.С. Павлов, А.А. Филатова, Д.В. Калинин

МИКРОБИОМ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.23

УДК 616-006.04, 612.34

ФЕДОРОВА Мария Сергеевна – к.б.н., м.н.с. ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (ИМБ РАН), Москва, fedorowams@yandex.ru; **ПАВЛОВ Владислав Сергеевич** – к.б.н., м.н.с. ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (ИМБ РАН), vladislav1pavlov@gmail.com; **ФИЛАТОВА Алёна Алексеевна** – врач-патологоанатом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, Москва, alyonafilatova17@gmail.com; **КАЛИНИН Дмитрий Валерьевич** – к.м.н., зав. отд. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, dmitry.v.kalinin@gmail.com.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из самых летальных типов злокачественных новообразований с очень низкой выживаемостью (5-7%), которая связана со сложностью его ранней диагностики и агрессивным течением. Прогрессия и метастазирование опухоли завязаны на множестве аспектов, одним из которых является её микробиом. Микробиота участвует в формировании иммунной толерантной среды, что способствует развитию рака, индуцируя процессы ангиогенеза, хеморезистентности, подавления иммунных клеток, инвазии и метастазирования опухоли. Изменения микробного состава опухоли и модуляция иммунной функции в конечном итоге могут повлиять на течение и исход заболевания. Расширение знаний о составе и путях попадания микроорганизмов в такие опухоли, как рак поджелудочной железы, позволит найти факторы, прогнозирующие их поведение и потенциальные таргеты для терапии. Цель обзора: обобщение известных к настоящему времени о составе микробиома и источниках микроорганизмов в опухолях поджелудочной железы.

Ключевые слова: микробиом, рак поджелудочной железы, микроокружение опухоли.

Pancreatic cancer is one of the most lethal types of malignancies, with a very low survival rate (5-7%), which is related to the difficulty of early diagnosis and the aggressive nature of the disease. The progression of tumours and the process of metastasis are linked to a number of factors, one of which is the tumour microbiome. The microbiota plays a role in the formation of an immune-tolerant environment, which contributes to cancer development by inducing angiogenesis, chemoresistance, immune cell suppression, tumour invasion and metastasis. Modifications in the composition of tumour-associated microbes and alterations in immune function

may ultimately influence the progression and outcome of the disease. Enhancing our understanding of the composition and pathways of microorganisms in tumours, such as pancreatic cancer, will facilitate the identification of predictive factors and potential therapeutic targets. The objective of this review is to synthesise the current knowledge about the composition of the microbiota and its origins in pancreatic tumours.

Keywords: microbiome, pancreatic cancer, tumour microenvironment.

Введение. Микроорганизмы вовлечены в 20% злокачественных опухолей человека. Микробиота составляет важную часть микросреды опухоли, влияя на онкогенез и прогрессию опухоли в более локальном масштабе. Из 1012 различных видов микробов, известных сегодня, только 11 из них отмечены Международной ассоциацией реестров раковых заболеваний как канцерогены для человека [28, 43].

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – высокоинвазивное злокачественное заболевание с пятилетней выживаемостью менее 9% [44]. К развитию РПЖ предрасполагают несколько факторов риска, включая курение, ожирение, диабет, хронический панкреатит, бактериальные или вирусные инфекции [42]. Другим важным фактором является приобретение множества генетических мутаций, таких как *KRAS* (85-100% случаев рака поджелудочной железы), и мутации генов-супрессоров, таких как *p16 (CDKN2A)*, *TP53*, *SMAD*, а также мутации генов репарации повреждений, например *hMLH1* [51].

Поджелудочная железа традиционно считалась стерильным органом, существует мнение, что большинство микробов не могут выжить в панкреатическом соке, который содержит множество протеаз и является сильнощелочным [30]. Однако позднее наличие бактериальной ДНК в ткани поджелудочной железы было зарегистрировано у 76% пациентов с РПЖ и 15% здоровых людей [10, 39]. Средние относительные доли ряда таксонов различались у больных РПЖ, доброкачественными новообразованиями поджелудочной железы и в здоровой когорте [10]. Микробиом опухолей поджелудочной железы специфичен, но не зависит от локализации опухоли в поджелудочной железе [16, 19, 45].

Целью данного научного обзора является обобщение информации о составе и разнообразии микробиоты опухолей поджелудочной железы за последние 10 лет, раскрывающей роль бактериальной, грибной и вирусной составляющей внутриопухолевого микробиома поджелудочной железы. Поиск информации проводился в системе PubMed по ключевым словам: «microbiome», «pancreatic cancer», «pancreatic microbiota», «pancreatic

mycobiome», «pancreatic virome», «tumour microenvironment». Было отобрано 57 статей (клинические исследования, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры), соответствующих изучаемой теме.

Пути попадания микроорганизмов в РПЖ. Источники внутриопухолевых микроорганизмов разнообразны. Они могут проникать в опухоли через слизистые барьеры, когда разрушение слизистой в процессе опухолеобразования позволяет микроорганизмам вторгаться в опухоль. Гематогенное распространение может привести к переносу микроорганизмов из полости рта и кишечника в опухолевые очаги [26, 36, 46, 47]. Недавние исследования показывают, что состав микробиома поджелудочной железы имеет сходство с составом микробиоты полости рта [32]. В тканях поджелудочной железы обнаружены бактерии рода *Clostridium*, которые изначально колонизировали ротовую полость [33]. У пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы значительно снижено количество *Lactobacillus*, в то время как количество бактерий из полости рта, такие как *Porphyromonas*, *Clostridium* и *Prevotella*, повышено [8].

Также возможно поступление бактерий в поджелудочную железу из желчных протоков [18]. Некоторые специфические бактерии могут мигрировать из желчного пузыря в поджелудочную железу и вызывать иммунный ответ типа Th1, который оказывает защитное действие на рост РПЖ [4, 9, 31, 54]. Например, исследование показало наличие энтерококковой ДНК в образцах панкреатического сока от пациентов с раком поджелудочной железы после панкреатэктомии [30]. Виды *Enterococcus* и *Enterobacter* преимущественно населяют желчные протоки, соответственно, могут попадать оттуда в поджелудочную железу. В исследовании Маекава и др. было установлено, что *Enterococcus faecalis* попадает в ткани поджелудочной железы пациентов с хроническим панкреатитом из желчных протоков и способствует его прогрессии, приводящей к возникновению рака поджелудочной железы [30].

Микробиом кишечника способен специфически колонизировать опухоли поджелудочной железы, бактерии из кишечника составляют приблизительно 25% микробиома рака поджелудочной железы, в то время как он отсутствует в нормальной соседней ткани [41]. Данное утверждение было доказано Рикельме и коллегами, которые перенесли микробиом пациентов с продвинутой стадией РПЖ в кишечник мышей, по истечении времени обнаружив человеческие донорские бактерии в опухолях мышей: донорские бактерии составляли менее 5% во внутриопухолевых микробиомах. Кроме того, они обнаружили значительные изменения в бактериальном составе внутриопухолевых микробиомов мышей после трансплантации. Эти результаты свидетельствуют о том, что микробиом кишечника может модулировать внутриопухолевый микробиом, и эти изменения могут быть достигнуты путем изменения внутриопухолевого бактериального состава.

Источники и механизмы появления микроорганизмов в опухолях поджелудочной железы на данный момент постепенно изучаются, что углубляет наше понимание динамики и поведения внутриопухолевой микробиоты в раковых тканях. Сравнение состава внутриопухолевой микробиоты с микробиотой из других участков тела может идентифицировать ключевые микроорганизмы, связанные с различными опухолями, предлагая ценные идеи для стратегий профилактики рака. Изучение молекулярных механизмов того, как микробы проникают в опухолевое микроокружение, остается увлекательной и важной областью исследований.

Микробиота рака поджелудочной железы

Бактерии. Исследования показали, что существует различие бактериального состава в опухолях поджелудочной железы и прилегающих нормальных тканях. При секвенировании метабенома ПЖ были обнаружены бактерии, распространённые во всех изученных образцах опухоли: *Proteus* (45%), *Bacteroides* (31%), *Bacillati* (панель *Firmicutes*) (22%) и *Actinobacteria* (1%) [39]. Кроме того, в большом количестве присутствовали представители

родов *Pseudomonas* и *Elizabethkingia*. В более ранних исследованиях выявлено, что наиболее представленными семействами в РПЖ являются *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* [14]. Также обнаружено присутствие *Porphyromonas gingivalis* внутри клеток рака поджелудочной железы [3, 17, 50].

Недавние исследования показали, что альфа-разнообразие внутриопухолевой микробиоты РПЖ положительно коррелирует с общей выживаемостью, что может быть использовано для прогнозирования выживаемости пациентов с РПЖ. Опухоли пациентов с высокой выживаемостью характеризовались высоким содержанием *Pseudomonas*, *Saccharopolyspora* и *Streptomyces* [37, 41].

Исследования с использованием мышиных моделей показали, что бактериальная колонизация при раке поджелудочной железы может нарушить иммунологическую толерантность опухоли и способствовать прогрессии опухоли при помощи бактериальных метаболитов [14, 39]. Было обнаружено, что некоторые микроорганизмы в тканях РПЖ (например, *Alphaproteobacteria*, *Sphingobacteria* и *Flavobacteriia*) могут способствовать противоопухолевому иммунному ответу, способствуя набору и активации CD8⁺ Т-клеток, что приводит к хорошему прогнозу. Интересно, что долгосрочная выживаемость при раке поджелудочной железы связана с повышенным бактериальным разнообразием опухоли и количеством зрелых CD8⁺ Т-клеток и гранулярных В-клеток [41].

Одной из известнейших бактериальных инфекции, способствующей проявлению злокачественных опухолей, является *Helicobacter pylori*, но, несмотря на это, ее взаимосвязь с РПЖ до сих пор не доказана. Достаточно давно были проведены исследования, которые связывали повышенный риск развития РПЖ с инфекцией *H. pylori* [21, 35, 55], но дальнейшие работы показали, что между этими двумя факторами нет никакой корреляции, также было установлено, что ДНК *H. pylori* не обнаруживается в панкреатическом соке или тканях поджелудочной железы при хроническом панкреатите и РПЖ [22, 52]. Вопрос о том, колонизируют ли *H. pylori* поджелудочную железу и о влиянии колонизации на иммунное микроокружение опухолей поджелудочной железы требует дальнейшего изучения.

Грибы. Влияние грибковой микрофлоры на развитие опухоли малоизученным аспектом РПЖ, причиной

чего является их низкая численность в тканях и отсутствие хорошо охарактеризованного референсного генома. Ряд исследований показал, что миграция некоторых видов грибов поджелудочную железу приводит к развитию РПЖ [24, 29]. Исследование, проведенное на Тайване, показало, что заражение грибом рода *Candida* может значительно повысить риск развития рака [6]. Грибы рода *Candida* способны продуцировать нитрозамины, которые являются канцерогенами [20, 25], более того *Candida albicans* способствует развитию рака путем активации провоспалительного ответа [34, 40, 49].

Айкут и др. провели эксперимент с мечеными штаммами грибов, который показал, что грибы мигрируют в поджелудочную железу в течение 30 мин [2]. В опухолях поджелудочной железы человека и мышиных моделях количество грибов в 3000 раз больше, чем в нормальных тканях поджелудочной железы, и видовой состав также отличался. Например, численность грибов рода *Malassezia* значительно выше в поджелудочной железе по сравнению с кишечником, и введение в микробиом опухоли грибов *Malassezia*, значительно ускорило прогрессию РПЖ [2]. Более того, исследования показали возможный способ регуляции роста опухоли через воздействие малых молекул, продуцируемых *Malassezia*, на маннозо-связывающий лектин (MBL), который через систему комплемента C3 запускает провоспалительный ответ, что приводит к стимуляции пролиферации, эпителиально-мезенхимального перехода и миграции клеток [1, 5, 57]. При подавлении взаимодействия MBL/C3 или при нокадауне C3aR наблюдалось уменьшение роста опухоли [7].

Вирусы — это компонент микробиоты, который может оказывать существенное влияние на процесс онкогенеза поджелудочной железы. Считается, что многие вирусы связаны с канцерогенезом, включая вирус папилломы человека (рак шейки матки), вирус Эпштейна-Барра (назофарингеальная карцинома) и вирус гепатита (рак печени).

Недавнее исследование Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium, в котором изучались данные полногеномного секвенирования 38 типов рака, выявило высокую распространенность известных опухолей-ассоциированных вирусов [56]. В частности, при раке поджелудочной железы наиболее распространенными вирусами, обнаруженными в опухоли, были ро-

зеовирусы, лимфокриптовирусы и гаммаретровирусы.

Интересно, что с раком поджелудочной железы могут быть связаны вирус гепатита В (HBV) и вирус гепатит С (HCV) [13]. HBV и HCV — это типичные гепатотропные вирусы, могут не только появляться в печени, но и обнаруживаться в поджелудочной железе [13]. Патофизиологические механизмы, посредством которых эти гепатотропные вирусы проникают в поджелудочную железу, до конца не выяснены. Среди возможных механизмов — анатомическая близость поджелудочной железы и печени, общее происхождение кровеносных сосудов и желчных протоков этих органов, общее происхождение гепатоцитов и клеток поджелудочной железы из мультипотентных эндодермальных клеток, вместе с риском трансформации при культивировании в определенных условиях (поджелудочная железа может быть резервуаром для HBV/HCV), а также хронические воспалительные изменения с возможностью прогрессирования до метаплазии и последующей злокачественной трансформации, интеграции HBV-ДНК на клеточном уровне с хромосомной нестабильностью и изменением экспрессии генов [15, 27].

Некоторые исследователи обнаружили HBV в ацинарных клетках поджелудочной железы и панкреатическом соке, наличие которого коррелировало с панкреатитом [23]. Кроме того, исследования показали, что люди с HBV или HCV имеют более высокий риск рака поджелудочной железы, чем люди без гепатита [12, 53]. Потенциальные механизмы, с помощью которых HBV и HCV способствуют возникновению рака поджелудочной железы, могут включать постоянное хроническое воспаление и изменения эластичности тканей [11]. Некоторые исследователи предположили, что белок HBx, экспрессируемый HBV, может индуцировать канцерогенез через сигнальный путь PI3K/AKT. Однако эта индукция может объяснить только небольшую часть основного механизма, и все еще необходимы дополнительные исследования для изучения внутренних связей между вирусами и раком поджелудочной железы.

Недавно было обнаружено, что вирус папилломы человека (ВПЧ), штамм HPV-16, присутствует в тканях муцинозной неопластической кисты поджелудочной железы [48]. Известно, что ВПЧ связан с такими видами рака как рак шейки матки и полости рта [38], и присутствие штамма HPV-16 свиде-

тельствует о его потенциальной роли в канцерогенезе рака поджелудочной железы.

Заключение. Состав и биоразнообразие микробиома нормальной и раковой поджелудочной железы различаются, как и состав микробиома РПЖ на ранней стадии заболевания, отличается от состава микробиома РПЖ продвинутых стадий. Микробиом связан с такими важными факторами, как возникновение и развитие опухоли, ответ на лечение и период выживания пациента. Как показывают последние исследования, изменение состава микробиома и увеличение его разнообразия благоприятно влияет на выживаемость пациентов и опухолевую нагрузку.

Механизм влияния микробиома РПЖ непосредственно на саму опухоль, на опухолевое микроокружение, его роль в этой системе взаимодействий опухоль-опухолевое микроокружение-микроорганизмы требуют последующего тщательного изучения, чтобы объяснить и в дальнейшем уметь влиять на сложные взаимодействия между микробиомом и опухолью. Это расширит наши представления о механизмах прогрессии и возникновения рака поджелудочной железы, и, следовательно, позволит повысить эффективность диагностики и лечения больных раком поджелудочной железы.

Работа выполнена в рамках проекта РФФ № 24-25-00460.

Литература

1. Afshar-Kharghan V: The role of the complement system in cancer. *Journal of Clinical Investigation* 2017, 127(3):780-789.
2. Aykut B, Pushalkar S, Chen R, Li Q, Abenogzar R, Kim JI, Shadaloey SA, Wu D, Preiss P, Verma N et al: The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature* 2019, 574(7777):264-267.
3. Bracci PM: Oral Health and the Oral Microbiome in Pancreatic Cancer. *The Cancer Journal* 2017, 23(6):310-314.
4. Brusselaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L: Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *Journal of Gastroenterology* 2019, 55(4):453-461.
5. Choteau L, Parry M, François N, Bertin B, Fumery M, Dubuquoy L, Takahashi K, Colombel JF, Jouault T, Poulain D et al: Role of mannose-binding lectin in intestinal homeostasis and fungal elimination. *Mucosal Immunology* 2016, 9(3):767-776.
6. Chung L-M, Liang J-A, Lin C-L, Sun L-M, Kao C-H: Cancer risk in patients with candidiasis: a nationwide population-based cohort study. *Oncotarget* 2017, 8(38):63562-63573.
7. Dambuja IM, Brown GD: Fungi accelerate pancreatic cancer. *Nature* 2019, 574(7777):184-185.
8. del Castillo E, Meier R, Chung M, Koestler DC, Chen T, Paster BJ, Charpentier KP, Kelsey KT, Izard J, Michaud DS: The Microbiomes of Pancreatic and Duodenum Tissue Overlap and Are Highly Subject Specific but Differ between Pancreatic Cancer and Noncancer Subjects. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2019, 28(2):370-383.
9. Di Carlo P, Serra N, D'Arpa F, Agrusa A, Gulotta G, Fasciana T, Rodolico V, Giammanco A, Sergi C: <p>The microbiota of the bilio-pancreatic system: a cohort, STROBE-compliant study</p>. *Infection and Drug Resistance* 2019, Volume 12:1513-1527.
10. Dickson I: Microbiome promotes pancreatic cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2018, 15(6):328-328.
11. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, Pontoriero L, Gallo C, Chilli E, Masetti M, Zanini N, Grondona A, Silvestri T, Deleonardi G et al: Tensegrity model hypothesis: may this paradigm be useful to explain hepatic and pancreatic carcinogenesis in patients with persistent hepatitis B or hepatitis C virus infection? *JOP* 2014, 15(2):151-164.
12. Fiorino S, Chilli E, Bacchi-Reggiani L, Masetti M, Deleonardi G, Grondona AG, Silvestri T, Magrini E, Zanini N, Cuppini A et al: Association between hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic adenocarcinoma development: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2013, 13(2):147-160.
13. Fiorino S, Visani M, Acquaviva G, Fornelli A, Masetti M, Cuppini A, Bacchi-Reggiani ML, Jovine E, Tallini G, Pession A et al: Search for HBV and HCV Genome in Cancer Cells of Pancreatic Tumors. *Pancreas* 2016, 45(1):e12-e14.
14. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, Gaver N, Zwang Y, Cooper ZA, Shee K et al: Potential role of intra-tumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science* 2017, 357(6356):1156-1160.
15. Gheorghe G, Diaconu CC, Ionescu V, Constantinescu G, Bacalbasa N, Bungau S, Gaman M-A, Stan-Ilie M: Risk Factors for Pancreatic Cancer: Emerging Role of Viral Hepatitis. *Journal of Personalized Medicine* 2022, 12(1).
16. Gleeson FC, Jeraldo P, Levy MJ, Murphy SJ, Mendes-Soares H, Karagouga G, McCune AF, Garcia Garcia Deparedes A, Kipp BR, Song SD et al: Composition, diversity and potential utility of intervention-naïve pancreatic cancer intratumoral microbiome signature profiling via endoscopic ultrasound. *Gut* 2022, 71(2):441-443.
17. Gnanasekaran J, Binder Gallimidi A, Saba E, Pandi K, Eli Berchoer L, Hermano E, Angabo S, Makkawi Ha, Khashan A, Daoud A et al: Intracellular Porphyromonas gingivalis Promotes the Tumorigenic Behavior of Pancreatic Carcinoma Cells. *Cancers* 2020, 12(8).
18. Half E, Keren N, Reshef L, Dorfman T, Lachter I, Kluger Y, Reshef N, Knobler H, Maor Y, Stein A et al: Fecal microbiome signatures of pancreatic cancer patients. *Scientific Reports* 2019, 9(1).
19. Halimi A, Gabarrini G, Sobkowiak MJ, Ateeb Z, Davanian H, Gaiser RA, Arnello U, Valente R, Wong AYW, Moro CF et al: Isolation of pancreatic microbiota from cystic precursors of pancreatic cancer with intracellular growth and DNA damaging properties. *Gut Microbes* 2021, 13(1).
20. Hooper SJ, Wilson MJ, Crean SJ: Exploring the link between microorganisms and oral cancer: A systematic review of the literature. *Head & Neck* 2009, 31(9):1228-1239.
21. Hsu W-Y, Lin C-H, Lin C-C, Sung F-C, Hsu C-P, Kao C-H: The relationship between Helicobacter pylori and cancer risk. *European Journal of Internal Medicine* 2014, 25(3):235-240.
22. Jesnowski R, Isaksson B, Möhrcke C, Bertsch C, Bulajic M, Schneider-Brachert W, Klöppel G, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Lohr JM: Helicobacter pylori in Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Carcinoma. *Pancreatology* 2010, 10(4):462-466.
23. Jin Y, Gao H, Chen H, Wang J, Chen M, Li G, Wang L, Gu J, Tu H: Identification and impact of hepatitis B virus DNA and antigens in pancreatic cancer tissues and adjacent non-cancerous tissues. *Cancer Letters* 2013, 335(2):447-454.
24. Kaźmierczak-Siedlecka K, Dvořák A, Folwarski M, Dąca A, Przewiócka K, Makarewicz W: Fungal Gut Microbiota Dysbiosis and Its Role in Colorectal, Oral, and Pancreatic Carcinogenesis. *Cancers* 2020, 12(5).
25. Krogh P: The role of yeasts in oral cancer by means of endogenous nitrosation. *Acta Odontologica Scandinavica* 2009, 48(1):85-88.
26. Liu J, Huang L, Luo M, Xia X: Bacterial translocation in acute pancreatitis. *Critical Reviews in Microbiology* 2019, 45(5-6):539-547.
27. Liu X, Zhang Z-h, Jiang F: Hepatitis B virus infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2021, 56(3):252-258.
28. Locey KJ, Lennon JT: Scaling laws predict global microbial diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016, 113(21):5970-5975.
29. Luan C, Xie L, Yang X, Miao H, Lv N, Zhang R, Xiao X, Hu Y, Liu Y, Wu N et al: Dysbiosis of Fungal Microbiota in the Intestinal Mucosa of Patients with Colorectal Adenomas. *Scientific Reports* 2015, 5(1).
30. Maekawa T, Fukaya R, Takamatsu S, Itoyama S, Fukuoaka T, Yamada M, Hata T, Nagao S, Kawamoto K, Eguchi H et al: Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2018, 506(4):962-969.
31. Meijer LL, Zwart ES, Brandt BW, Mebius R, Deng D, Giovannetti E, Zaura E, Kazemier G: Tumor microbiome: Pancreatic cancer and duodenal fluids contain multitudes, ...but do they contradict themselves? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2019, 144.
32. Michaud DS, Izard J, Wilhelm-Benartzi CS, You D-H, Grote VA, Tjønneland A, Dahm CC, Overvad K, Jenab M, Fedirko V et al: Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study. *Gut* 2013, 62(12):1764-1770.
33. Mitsuhashi K, Noshio K, Sukawa Y, Matsunaga Y, Ito M, Kurihara H, Kanno S, Igarashi H, Naito T, Adachi Y et al: Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget* 2015, 6(9):7209-7220.
34. Monteiro JS, Kaushik K, de Arruda JAA, Georgakopoulou E, Vieira AT, Silva TA, Devadiga D, Anyanechi CE, Shetty S: Fungal footprints in oral cancer: unveiling the oral mycobiome. *Front Oral Health* 2024, 5:1360340.
35. Nilsson H-O: Helicobacter species ribosomal DNA in the pancreas, stomach and duodenum of pancreatic cancer patients. *World Journal of Gastroenterology* 2006, 12(19).
36. Okuda S, Hirose Y, Takihara H, Okuda A, Ling Y, Tajima Y, Shimada Y, Ichikawa H, Takizawa K, Sakata J et al: Unveiling microbiome profiles in human inner body fluids and tumor tissues with pancreatic or biliary tract cancer. *Scientific Reports* 2022, 12(1).
37. Panebianco C, Paziienza V: Body site-dependent variations of microbiota in pancreatic cancer pathophysiology. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2019, 56(4):260-273.

38. Pfister H, Hausen HZ: Seroepidemiological studies of human papilloma virus (HPV-1) infections. *International Journal of Cancer* 2006, 21(2):161-165.
39. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, Zambirinis CP, Kurz E, Mishra A, Mohan N, Aykut B, Usyk M, Torres LE et al: The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discovery* 2018, 8(4):403-416.
40. Ramirez-Garcia A, Rementeria A, Aguirre-Urizar JM, Moragues MD, Antoran A, Pellon A, Abad-Diaz-de-Cerio A, Hernando FL: *Candida albicans* and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression? *Critical Reviews in Microbiology* 2014:1-13.
41. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, Montiel M, Zoltan M, Dong W, Quesada P, Sahin I, Chandra V, San Lucas A et al: Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell* 2019, 178(4):795-806.e712.
42. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N: Pancreatic Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 2014, 371(11):1039-1049.
43. Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R: The microbiome and human cancer. *Science* 2021, 371(6536).
44. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A: Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2022, 72(1):7-33.
45. Tan Q, Ma X, Yang B, Liu Y, Xie Y, Wang X, Yuan W, Ma J: Periodontitis pathogen *Porphyromonas gingivalis* promotes pancreatic tumorigenesis via neutrophil elastase from tumor-associated neutrophils. *Gut Microbes* 2022, 14(1).
46. Thomas RM, Gharaibeh RZ, Gauthier J, Beveridge M, Pope JL, Guijarro MV, Yu Q, He Z, Ohland C, Newsome R et al: Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models. *Carcinogenesis* 2018, 39(8):1068-1078.
47. Thomas RM, Jobin C: Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2019, 17(1):53-64.
48. Tong TR, Chan A, Lai TW, Chan OW, Lee KC, Lo ST, Lung R, Li JY, Chow TC: Identification of HPV-16 in Borderline Mucinous Cystic Neoplasm of Pancreas. *Int J Biomed Sci* 2007, 3(1):72-75.
49. Turocy T, Crawford JM: Bacterial small molecule metabolites implicated in gastrointestinal cancer development. *Nat Rev Microbiol* 2024.
50. Vogtmann E, Han Y, Caporaso JG, Bokulich N, Mohamadkhani A, Moayyedikazemi A, Hua X, Kamangar F, Wan Y, Suman S et al: Oral microbial community composition is associated with pancreatic cancer: A case-control study in Iran. *Cancer Medicine* 2019, 9(2):797-806.
51. Wang S, Zheng Y, Yang F, Zhu L, Zhu X-Q, Wang Z-F, Wu X-L, Zhou C-H, Yan J-Y, Hu B-Y et al: The molecular biology of pancreatic adenocarcinoma: translational challenges and clinical perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021, 6(1).
52. Wang Y, Yang G, You L, Yang J, Feng M, Qiu J, Zhao F, Liu Y, Cao Z, Zheng L et al: Role of the microbiome in occurrence, development and treatment of pancreatic cancer. *Molecular Cancer* 2019, 18(1).
53. Wang Y, Yang S, Song F, Cao S, Yin X, Xie J, Tu X, Xu J, Xu X, Dong X et al: Hepatitis B virus status and the risk of pancreatic cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 2013, 22(4):328-334.
54. Wang Y, Ye F, Shen H, Li Z, Meng F, Li L, Yang J, Chen Y, Bo X, Zhang X et al: Influence of the Biliary System on Biliary Bacteria Revealed by Bacterial Communities of the Human Biliary and Upper Digestive Tracts. *Plos One* 2016, 11(3).
55. Wu J, Guo Y, Liu W: *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer risk: A meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2016, 12(8).
56. Zapatka M, Borozan I, Brewer DS, Iskara M, Grundhoff A, Alawi M, Desai N, Sultmann H, Moch H, Alawi M et al: The landscape of viral associations in human cancers. *Nature Genetics* 2020, 52(3):320-330.
57. Zhang R, Liu Q, Li T, Liao Q, Zhao Y: Role of the complement system in the tumor microenvironment. *Cancer Cell International* 2019, **Bbe**
51. State Pharmacopoeia of the Russian Federation: in 3 volumes. 14th ed. Vol. 1. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 1245 p.
52. State Pharmacopoeia of the Russian Federation: in 4 volumes. 15th ed. Vol. 1. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 980 p.
53. Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, et al. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):5938. doi:10.3390/ijms23115938.
54. Tuli H, Chaudhary A, Jaswal VS, et al. Ferulic Acid: A Promising Therapeutic Phytochemical and Recent Patents Advances. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):25-35. doi:10.2174/1872213X13666190621125048.
55. Wang B, Gao Y, Chen L, et al. Chemical constituents, antioxidant and gastrointestinal transit accelerating activities of dried fruit of *Crataegus dahurica*. *Food Chem*. 2018;246:41-47. doi:10.1016/j.foodchem.2017.11.011
56. Wang H, Chen L, Zhang X, et al. Kaempferol protects mice from d-GalN/LPS-induced acute liver failure by regulating the ER stress-Grp78-CHOP signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:468-475. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.105.
57. Yuan Y, Zhai Y, Chen J, et al. Kaempferol ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal ferroptosis by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 Axis. *Biomolecules*. 2021;11(7):923. doi:10.3390/biom11070923.
58. Zhang H, Chen J, Cen Y. Burn wound healing potential of a polysaccharide from *Sanguisorba officinalis* L. in mice. *Int J Biol Macromol*. 2018;112:862-867. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.01.214.
59. Zhang L, Koyyalamudi SR, Jeong SC, et al. Antioxidant and immunomodulatory activities of polysaccharides from the roots of *Sanguisorba officinalis*. *Int J Biol Macromol*. 2012;50(1):123-129. doi:10.1016/j.ijbiomac.2011.10.018.
60. Zhang D, Jing B, Chen ZN, et al. Ferulic acid alleviates sciatica by inhibiting neuroinflammation and promoting nerve repair via the TLR4/NF- κ B pathway. *CNS Neurosci Ther*. 2023;29(4):1000-1011. doi:10.1111/cns.14060.
61. Zhu H, Chen G, Chen SN, et al. Characterization of polyphenolic constituents from *Sanguisorba officinalis* L. and its antibacterial activity. *Eur Food Res Technol*. 2019;245(1):1-12. doi:10.1007/s00217-019-03276-2.
62. Zverev YaF, Bryukhanov VM. Flavonoids as Promising Natural Antioxidants. *Bull Med Sci*. 2017;1(5).

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.24

УДК 616-006.04-021.3

Ю.М. Падеров, Х.Л. Мавиди, Л.Д. Жуйкова, Л.В. Пикалова,
М.В. Завьялова, Д.С. Письменный, А.В. Завьялов,
Г.А. Кононова, О.А. Ананина

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ НЕНАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕН- НЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

ПАДЕРОВ Юрий Михайлович – к.м.н., доцент ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2874-0193>, SPIN-код (РИНЦ): 3260-1308, AuthorID (РИНЦ): 633353, yurii_paderov@mail.ru; **МАВИДИ Харлампий Леонидович** – студент 5 курса ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7714-788X>, mavidi.harik@mail.ru; **ЖУЙКОВА Лилия Дмитриевна** – д.м.н., зав. лаб. НИИ онкологии Томского НИМЦ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>, SPIN-код (РИНЦ): 3260-1308; AuthorID (РИНЦ): 633353, ScopusID: 56626111900, Researcher ID (WOS): C-8293-2012, zhuikovailili@mail.ru; **ПИКАЛОВА Лидия Валентиновна** – к.м.н., н.с. НИИ онкологии Томского НИМЦ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2254>, SPIN-код (РИНЦ): 3631-4547, AuthorID (РИНЦ): 917980, ScopusID: 57190937921, Researcher ID (WOS): E-5347-2017, l.v.pikalova@tomonco.ru; **ЗАВЬЯЛОВА Марина Викторовна** – д.м.н., проф., в.н.с. НИИ онкологии Томского НИМЦ, зав. кафедрой ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9429-9813>, SPIN-код (РИНЦ): 1229-0323, AuthorID (РИНЦ): 323615, ScopusID: 36711031100, Researcher ID (WOS): C-8580-2012, zavyalova.mv@ssmu.ru; **ПИСЬМЕННЫЙ Дмитрий Сергеевич** – к.м.н., врач НИИ онкологии Томского НИМЦ, ассистент кафедры ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8973-8439>, SPIN-код (РИНЦ): 7441-0790, AuthorID (РИНЦ): 913773, ScopusID: 57218625147; **ЗАВЬЯЛОВ Александр Васильевич** – студент 3 курса ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0266-6707>, SPIN-код (РИНЦ): 8509-5156, AuthorID (РИНЦ): 1157261; **КОНОНОВА Галина Александровна** – м.н.с. НИИ онкологии Томского НИМЦ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-6462>, SPIN-код (РИНЦ): 4784-3108, AuthorID (РИНЦ): 1104711, ScopusID: 57861019700; Researcher ID (WOS): GVU-3963-2022, kononovaga@onco.tnims.ru; **АНАНИНА Ольга Александровна** – к.м.н., с.н.с. НИИ онкологии Томского НИМЦ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8002-3189>, SPIN-код (РИНЦ): 3697-1111, AuthorID (РИНЦ): 555590, ScopusID: 56366338100, Researcher ID (WOS): D-8708-2012, ananina.olga@bk.ru.

В основе канцерогенеза первично-множественных злокачественных новообразований находится многоступенчатый процесс изменений, злокачественной трансформации и прогрессирования, что включает повреждение ДНК и нарушение функции иммунной системы. Повреждение определенных участков генов, участвующих в митозе, гибели клеток или репарации участков ДНК отражается в увеличении мутационной нагрузки. После накопления достаточного количества мутаций нарушается контроль над функцией клетки, что приводит к развитию рака. В последние годы отмечено увеличение частоты первично-множественных новообразований. В обзоре приведены основные факторы риска, в той или иной степени влияющие на развитие полинеоплазий.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные новообразования, полинеоплазия, факторы риска.

Carcinogenesis is based on a multistage process of changes, malignant transformation and progression, which includes DNA damage and dysfunction of the immune system. Damage to certain parts of genes involved in mitosis, cell death or DNA repair is reflected in an increase in the mutation load. After accumulation of a sufficient number of mutations, control over cell function is disrupted, which leads to the development of cancer. In recent years, an increase in the frequency of multiple primary neoplasms has been noted. The review presents the main risk factors that to one degree or another affect the development of polyneoplasia.

Keywords: multiple primary malignant neoplasms, polyneoplasia, risk factors.

Определение первично-множественных злокачественных опухолей, история изучения. Первично-множественные опухоли – одномоментное или последовательное возникновение точек опухолевого роста, патогенетически не связанных друг с другом [8]. Под термином первично-множественные злокачественные опухоли или новообразования (ПМЗО, ПМЗНО) понимается наличие или учет лишь точек опухолевого роста со злокачественным фенотипом [28].

Проблема развития ПМЗО многогранна и очень сложна. Острота вопросов изучения закономерностей развития полинеоплазий набирает обороты, в том числе и по причине значимого роста их распространенности: в России с 2015 до 2023 г. увеличились заболеваемость ПМЗО и доля пациентов с полинеоплазиями от общего количества онкобольных – на 97,0% (с 26,8 до 52,8^{0/0000}) и 56,8% (с 4,4 до 6,9^{0/0000}) [1].

Первым упоминанием ПМЗО считается описание случая последовательного возникновения карцином обеих молочных желез и матки лондонским хирургом Д. Пирсоном в 1793 г. [6]. В

1889 г. немецкий хирург Т. Billroth первым предложил критерии ПМЗО, которые О. Goetze адаптировал для клинической практики в целях единообразного накопления данных [6, 7]. Первое отечественное исследование по анализу мировых литературных данных о ПМЗО было выполнено Г.Г. Непряхиным с попыткой их классификации. В 1974 г. В.Г. Бебякиным (таблица) была предложена классификация, которая включала в себя и доброкачественные образования [6]. С самой первой классификации и до настоящего времени критерии ПМЗО оставались примерно одинаковыми: опухоли должны иметь злокачественный фенотип, располагаться отдельно друг от друга и не должны являться метастазами одной опухоли [4, 7].

Интерпретация ПМЗО проводится на основании двух основных рекомендаций: программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) с редакцией в 2012 г., и используемой в большинстве Европейских стран классификации международного агентства по изучению рака (IARC) от 2005 г. [27]. Обе рекомендации направлены на единообразие представ-

Классификация первично-множественных опухолей (В.Г. Бебякин)

	Признак классификации		Вид опухоли
I	По сочетаниям (характеру проявления)	1	доброкачественные
		2	доброкачественные и злокачественные
		3	злокачественные
II	По последовательности выявления	1	синхронные
		2	метахронные
		3	синхронно-метахронные
		4	метахронно-синхронные
III	По функциональным взаимосвязям	1	функционально-зависимые
		2	гормонально-зависимые
		3	несистематизированные
IV	По тканевой принадлежности	1	одной тканевой принадлежности
		2	разной тканевой принадлежности
V	По гистологической структуре	1	одной гистологической структуры
		2	разной гистологической структуры
VI	По локализации	1	одного и парных органов
		2	различных органов одной системы
		3	органов различных систем

ления статистики ПМЗО с общими определением временного интервала для характеристики метахронности (6 и более месяцев) и указанием, что опухоли, склонные к мультиорганному поражению, не должны регистрироваться как первично-множественные (саркома Капоши, лейкозы и лимфомы) [23, 27].

Этиология и патогенез первично-множественных злокачественных опухолей. С точки зрения нескольких авторов феномен возникновения ПМЗО во многом объясним с позиции теории «опухолевого поля» W. Willis (1967 г.), описывающей вероятность возникновения множественных точек злокачественного роста в результате создания «поля» одним канцерогеном, в результате которого может появиться несколько сайтов злокачественного роста [7].

Факторы риска развития ПМЗО можно разделить на наследственные и ненаследственные. К наследственным причинам относят не менее 29 семейных опухолевых синдромов [29] с наиболее частыми сочетаниями полинеоплазий желудочно-кишечного тракта [18, 19], которые сами по себе являются одними из часто диагностируемых. Помимо стандартного скрининга на синдром Линча сопоставлением критериев Amsterdam II или других оригинальных критериев, одним из предикторов стал фенотип микросателлитной нестабильности при гистологическом исследовании [2]. Ненаследственные новообразования обусловлены влиянием урбанизации и

индустриализации, привычных интоксикаций (алкоголь, курение), иммунодефицитных состояний, онковирусных инфекций, радио-, химиотерапии первых новообразований, внешних источников ионизирующего излучения и наличием злокачественных новообразований в анамнезе. Однако отмечено, что и в этих случаях пациенты должны иметь предрасполагающие генетические признаки [5, 7, 41].

Диагностические и терапевтические способности в современной онкологии обширны, что, несомненно, отражается на уровне выживаемости онкологических пациентов [32] и риске появления других сайтов опухолевого роста. Показано, что наличие одного злокачественного новообразования в анамнезе увеличивает на 23% шанс возникновения последующей опухоли, а в случае двух и более – на 47% [7, 10].

Усиливают развитие ПМЗО канцерогенные агенты окружающей среды, контаминирующие ингаляционным, водным и алиментарным путями, регулярное воздействие которых, особенно на горожан, связано с неоднократным развитием опухолевых трансформаций [11].

К ассоциативным факторам ПМЗО ученые относят канцерогенную роль химио- и лучевой терапии [7, 9, 42] с повышением вероятности возникновения полинеоплазии до 5-8% через 5 лет после лечения со значимым возрастанием риска при одновременном использовании этих методов [9]. Выявлена корреляция развития «второй»

опухоли в анатомически близлежащих органах к пораженному с местным лучевым воздействием на опухоль, например с развитием карциномы прямой кишки при радиотерапии рака предстательной железы [33]. Однако на примере крупного метаанализа с охватом 1,6 млн подвергшихся лучевой терапии женщин с раком молочной железы не подтверждена статистически значимая достоверность риска развития рака легкого [33]. После лечения больных раком молочной железы циклофосфамидом, цисплатином и тамоксифеном показано дозозависимое повышение вероятности индукции развития повторных злокачественных опухолей эндометрия в течение 5 лет [44], циклофосфамидом – карциномы почки, мочевого пузыря и лейкоза.

Отмечено, что степень риска возникновения в том числе повторных опухолей в ассоциации с потреблением алкоголя является дозозависимой. Исследования по роли алкоголя (низкий – до 12,5, умеренный – 12,5-50 и высокий – более 50 г/день) в канцерогенезе продемонстрировали повышение риска развития плоскоклеточной карциномы пищевода (независимо от объема потребления), колоректального рака (при умеренном и высоком потреблении) и незначительно – для рака молочной железы [12, 13, 15, 37, 43].

К основным локализациям-мишеням злокачественных новообразований при курении являются: полость рта, глотка, гортань и легкие [17, 35-37]. Канцерогенез реализуется и после лечения первого новообразования – посредством производных никотина бензпирена и нитрозаминов, вызывающих мутации в генах k-ras и p53: нитрозамины, являющиеся более сильными лигандами n-холинорецепторов, чем сам никотин [35, 37]. У курильщиков риск развития метахронных опухолей выше, чем у никогда не куривших, с доказанной дозозависимостью [14, 31].

Отмечено взаимное потенцирование различных факторов канцерогенеза на примере влияния радона, волокон асбеста и курения на легочную ткань. Увеличение длительности экспозиции канцерогенных веществ на легочную ткань усиливает их мутагенную активность de novo (спонтанно возникающие в процессе репликации ДНК во время деления клетки) с индуцированием стойкой резистентности к апоптозу и инфильтрации опухолевых клонов [24, 39].

На протяжении многих лет изучается канцерогенный потенциал вирусов с ростом вероятности их влияния на

повторное развитие онкопатологии. К онковирусам относят: вирусы гепатита В и С, вирус Эпштейн-Барр, вирус Т-клеточного лейкоза 1, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус герпеса-8, полиомавирус клеток Меркеля [5, 20, 26, 34, 40]: из 400 известных видов ВПЧ доказана канцерогенная роль 12-и: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 [30, 40]. Связываясь с ДНК клетки-хозяина, ВПЧ реализует свой онкогенный потенциал за счет белков Е6 и Е7. Е6 вызывает деградацию p53, Е7 - pRB тем самым блокируя один из механизмов апоптоза [30]. При этом отмечена гетерогенность по полу - с более высоким риском проявления последующей опухоли у мужчин. Статистически значимой вероятностью развития «повторных» опухолей были ЗНО пищевода, гортани, носовой полости, легких и мочевого пузыря [16]. Однако авторы подчеркивают вероятность повышения риска развития ПМЗО этих локализаций в связи с привычными интоксикациями пациентов (алкоголя и курение).

Из неассоциированных с модифицируемыми факторами риска ПМЗО следует отметить данные о значительном повышении риска развития полинеоплазии у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода [21].

Одними из важнейших точек приложения в канцерогенезе ПМЗО психологического стресса, впервые описанном Г. Селье, сопровождающего жизнь онкологического больного, являются снижение реактивности иммунной системы, ингибирования систем репарации ДНК, апоптоза и ускорения клеточного старения [3, 22, 25, 38].

Заключение. На данный момент литературные данные свидетельствуют в основном об аналогичности влияния факторов риска на развитие как единичного, так и множественного опухолевого процесса при продолжении их воздействия на организм: всё ещё нет исчерпывающей информации об особых характеристиках предикторов полинеоплазий, соотношения влияния наследственных и ненаследственных механизмов канцерогенеза. Представляет интерес детальное изучение синергизма ненаследственных механизмов и его молекулярной основы, которое позволит выявить специфические онкомаркеры с возможностью формирования групп риска развития первично-множественных опухолей для дальнейшей разработки необходимых профилактических мероприятий с учетом применения дополнительных методов обследования при наблюдении.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д. и др. М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024.
2. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Ed. by Kaprin A.D. et al. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024.
3. Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Будникова А.С. Клинико-морфологический портрет опухолей с микросателлитной нестабильностью // Успехи молекулярной онкологии. 2021. Т. 8, № 2. С. 52-59.
4. Musaelyan A.A., Nazarov V.D., Budnikova A.S. Clinical and morphological portrait of tumors with microsatellite instability. *Advances in Molecular Oncology* // 2021. Vol. 8, No. 2. P. 52-59. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-2-52-59>
5. Селье Г. Стресс без дистресса / Под ред. Е. М. Крепса. Москва: Прогресс, 1982.
6. Selye G. Stress without Distress / Ed. by E. M. Kreps. Moscow: Progress, 1982.
7. Стыжкина С.Н., Идиатуллин Р.М., Геворкян А.Г., Москвина Ю.В. Первично - множественные злокачественные опухоли // Столица науки. 2020. №1, (18). С. 15-21.
8. Styazhkina S.N., Idiatullin R.M., Gevorkyan A.G., Moskvina J.U.V. Primary-multiple malignant tumors // *Capital of science*. 2020. No. 1 (18). P. 15-21.
9. Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И. Предикторы первично-множественных злокачественных новообразований. Обзор литературы // Креативная хирургия и онкология. 2023. Т. 13, № 3. С. 221-228.
10. Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I. Predictors of Multiple Primary Malignancies: Literature Review // *Creative surgery and oncology*. 2023. Vol. 13, No. 3. P. 221-228. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-221-228>.
11. Торба А.В., Рябцева О.Д., Перцова, Ю.Г. Первично - множественные опухоли // Новообразование. 2021. Т. 13, № 1 (32). С. 34-47.
12. Torba A.V., Ryabtseva O.D., Pertsova, Yu.G. Primary - multiple tumors // *Neoplasms*. 2021. Vol. 13, No. 1 (32). P. 34-47. <https://doi.org/10.26435/neoplasms.v13i1.363>
13. Хланта Д.А., Генс Г.П. Особенности ведения пациентов с первично-множественными злокачественными опухолями в практике современного онколога. Клинический пример и обзор литературы // Сибирский онкологический журнал. 2022. Т. 21, № 4. С. 147-155.
14. Khlanta D.A., Gens G.P. Management of patients with multiple primary cancer in the practice of a modern oncologist. Case report and literature review // *Siberian Journal of Oncology*. 2022. Vol. 21, No. 4. P. 147-155. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-147-155>.
15. Чиссов В.И. Онкология: Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Чиссова В.И., Давыдова М.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 576 с. - ISBN 978-5-9704-3982-1.
16. Chissov V.I. *Oncology: National Guidelines*. Short Edition. Ed. Chissova V.I., Davydova M.I. M.: GEOTAR-Media. 2017; 576 p. - ISBN 978-5-9704-3982-1.
17. Шунько Е.Л., Важенин А.В., Шаназаров Н.А. Эмпирические модели прогнозирования второй метастатической опухоли после химиолучевой терапии первой в диспансеризации онкологических больных // Радиация и риск. 2022. Т. 31, № 1. С. 74-82.
18. Shunko E.L., Vazhenin A.V., Shanazarov N.A. Empirical models for predicting the second metachronous tumor after chemoradiotherapy of the first in the clinical examination of cancer patients // *Radiation and Risk*. 2022. Vol. 31, No. 1. P. 74-82. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2022-31-1-74-82>
19. Alsulaimani A.I., Alkhaldi L.M., AlTawairqi S.A. [et al.]. A Single-Center Study of Patients With Synchronous Primary Malignancy: A Case Series. *Cureus*. 2022. Vol. 14, No. 12. P. e32839. <https://doi.org/10.7759/cureus.32839>
20. Huang Y, Zhu M, Ji M [et al.]. Air Pollution, Genetic Factors, and the Risk of Lung Cancer: A Prospective Study in the UK Biobank. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021. Vol. 204, No. 7. P. 817-825. <https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4063OC>
21. Zhou X., Yu L., Wang L. [et al.]. Alcohol consumption, blood DNA methylation and breast cancer: a Mendelian randomisation study. *Eur J Epidemiol*. 2022. Vol. 37, No. 7. P. 701-712. <https://doi.org/10.1007/s10654-022-00886-1>
22. Zhou X., Wang L., Xiao J. [et al.]. Alcohol consumption, DNA methylation and colorectal cancer risk: Results from pooled cohort studies and Mendelian randomization analysis. *Int J Cancer*. 2022. Vol. 151, No. 1. P.83-94. <https://doi.org/10.1002/ijc.33945>
23. Weng M.W., Lee H.W., Park S.H. [et al.]. Aldehydes are the predominant forces inducing DNA damage and inhibiting DNA repair in tobacco smoke carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018. Vol. 115, No. 27. P. E6152-E6161. <https://doi.org/10.1073/pnas.1804869115>
24. Nordenskjöld A., Fohlin H., Rosell J. [et al.]. Breast cancer survival and incidence of second primary cancers after 30 years in a randomized study of two versus five years of adjuvant tamoxifen therapy. *Breast*. 2023. Vol. 71. P. 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.07.010>
25. Kusakabe M., Taguchi A., Sone K. [et al.]. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2023. Vol. 28, No. 8. P. 965-974. <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02337-7>
26. Chimenos-Küstner E., Marques-Soares M.S., Schemel-Suárez M. Consideraciones sobre etiopatología y prevención del cáncer orofaríngeo [Aetiopathology and prevention of oropharyngeal cancer] // *Semergen*. 2019. Vol. 45, No. 7. P. 497-503. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.03.004>
27. Wang Y., Jiao F., Yao J. [et al.]. Clinical Features of Multiple Primary Malignant Tumors: A Retrospective Clinical Analysis of 213 Chinese Patients at Two Centers. *Discov Med*. 2021. Vol. 32, No. 166. P. 65-78.
28. Zheng Y., Sun Y., Kuai Y. [et al.]. Gene expression profiling for the diagnosis of multiple primary malignant tumors. *Cancer Cell Int*. 2021. Vol. 21, No. 1. P. 47. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01748-8>.
29. Haley C.T., Mui U.N., Vangipuram R. [et al.]. Human oncoviruses: Mucocutaneous manifestations, pathogenesis, therapeutics, and prevention: Papillomaviruses and Merkel cell polyomavirus. *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 81, No.1. P. 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.062>
30. Shen J., Zhou H., Liu J. [et al.]. Incidence and risk factors of second primary cancer after the initial primary human papillomavirus related neoplasms. *MedComm*. 2020. Vol. 1, No. 3. P. 400-409. <https://doi.org/10.1002/mco2.43>
31. Van de Ven S.E.M., Falger J.M., Verhoeven R.H.A. [et al.]. Increased risk of second primary tumours in patients with oesophageal squamous cell carcinoma: a nationwide study in a Western population. *United European Gastroen-*

terol J. 2021. Vol. 9. No. 4. P. 497-506. <https://doi.org/10.1177/2050640620977129>

23. International rules for multiple primary cancers (ICD-0 third edition) // Eur J Cancer Prev. 2005. Vol. 14. No. 4. P. 307-8. <https://doi.org/10.1097/00008469-200508000-00002>.

24. Klebe S., Leigh J., Henderson D.W., Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update // Int J Environ Res Public Health. 2019. Vol. 17, No. 1. P. 258. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010258>

25. Kruk J., Aboul-Enein B.H., Bernstein J., Gronostaj M.. Psychological Stress and Cellular Aging in Cancer: A Meta-Analysis // Oxid Med Cell Longev. 2019. P. 1270397. <https://doi.org/10.1155/2019/1270397>

26. Mui U.N., Haley C.T., Vangipuram R., Tyring S.K. Human oncoviruses: Mucocutaneous manifestations, pathogenesis, therapeutics, and prevention: Hepatitis viruses, human T-cell leukemia viruses, herpesviruses, and Epstein-Barr virus // J Am Acad Dermatol. 2019. Vol. 81, No. 1. P. 23-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.072>

27. Multiple primary and Histology Coding Rules Manual (SEER). URL: <https://seer.cancer.gov/tools/mphrules/download.html> (01.10.2024)

28. Zhang L., Feng L., Cong H. [et al.]. Multiple primary malignant neoplasms: A case report and literature review. Oncol Lett. 2019. Vol. 18, No. 4. P. 4210-4220. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10779>

29. Nosé, V. Diagnostic pathology: familial cancer syndromes, second edition. Philadelphia: Elsevier. 2020; 897 p. ISBN 978-0-323-71204-0.

30. Oyouni A.A. Human papillomavirus in can-

cer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines // J Infect Public Health. 2023. Vol. 16, No. 4. P. 626-631. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.02.014>

31. Phua Z.J., MacInnis R.J., Jayasekara H. Cigarette smoking and risk of second primary cancer: a systematic review and meta-analysis // Cancer Epidemiol. 2022. Vol. 78. P. 102160. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102160>

32. Santucci C., Carioli G., Bertuccio P. [et al.]. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. European journal of cancer prevention. 2020. Vol. 29, No. 5. P. 367-381.

33. Nugent T.S., Low E.Z., Fahy M.R. [et al.]. Prostate radiotherapy and the risk of secondary rectal cancer-a meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2022. Vol. 37, No. 2. P. 437-447. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-04075-6>

34. Maier A., Wiedemann J., Rapp F. [et al.]. Radon Exposure-Therapeutic Effect and Cancer Risk. Int J Mol Sci. 2020. Vol. 22, No. 1. P. 316. <https://doi.org/10.3390/ijms22010316>

35. Liberale C., Soloperto D., Marchioni A. [et al.]. Risk Factors and Oncogenesis. Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, No. 16. P. 12913. <https://doi.org/10.3390/ijms241612913>

36. Schuller H.M. The impact of smoking and the influence of other factors on lung cancer // Expert Rev Respir Med. 2019. Vol. 13, No. 8. P. 761-769. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1645010>

37. Starek-Świechowicz B., Budziszewska B., Starek A. Alcohol and breast cancer // Pharmacol Rep. 2023. Vol. 75, No. 1. P. 69-84. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00426-4>

38. Afrisham R., Paknejad M., Soliemanifar O. [et al.]. The Influence of Psychological Stress on the Initiation and Progression of Diabetes and Cancer. Int J Endocrinol Metab. 2019. Vol. 17, No. 2. P. e67400. <https://doi.org/10.5812/ijem.67400>

39. Marchand L., Amos C.I., Hung R.J. [et al.]. Tobacco Smoking and Risk of Second Primary Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2021. Vol. 16, No. 6. P. 968-979. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.02.024>

40. Hatano Y., Ideta T., Hirata A. [et al.]. Virus-Driven Carcinogenesis. Cancers (Basel). 2021. Vol. 13, No. 11. P. 2625. <https://doi.org/10.3390/cancers13112625>

41. Yang T., Qiao Y., Xiang S. [et al.]. Work stress and the risk of cancer: A meta-analysis of observational studies. Int J Cancer. 2019. Vol. 144, No. 10. P. 2390-2400. <https://doi.org/10.1002/ijc.31955>

42. Yang J., Wu F., An H., Gan H. Incidence and risk outcomes of second primary malignancy of patients with post-operative colorectal cancer // Int J Colorectal Dis. 2023. Vol. 38, No. 1. P. 88. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04366-0>

43. Yu X., Chen J., Jiang W., Zhang D. Alcohol, Alcoholic Beverages and Risk of Esophageal Cancer by Histological Type: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies // Alcohol. 2020. Vol. 55, No. 5. P. 457-467. <https://doi.org/10.1093/alcal/agaa047>

44. Zareie B., Rasouli M.A., Poorolajal J. Risk of primary lung cancer after breast cancer radiotherapy: a systematic review and meta-analysis // Breast Cancer. 2022. Vol. 29, No. 2. P. 361-367. <https://doi.org/10.1007/s12282-021-01318-w>

Е.В. Томтосова, Е.К. Румянцев, В.М. Николаев,
Н.К. Чирикова

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА *ROSACEAE*

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.25

УДК 577.19

Окислительный стресс рассматривается в качестве важного патогенетического звена при развитии более чем 200 заболеваний. В связи с этим становится наиболее актуальной задача поиска местного лекарственного растительного сырья с высоким содержанием фенольных соединений, обладающих антиоксидантной активностью для ингибирования окислительных процессов. В статье представлены данные по содержанию биологически активных соединений и общей антиоксидантной емкости экстрактов *Crataegus dahurica*, *Sanguisorba officinalis*, *Rosa acicularis*. Показано, что среди растений высокое содержание флавоноидов и суммарное содержание фенольных соединений было установлено в экстрактах *R. acicularis*, а фенилпропаноиды преобладали в листьях *S. officinalis*. Высокие показатели антиоксидантной емкости обнаружены в экстрактах листьев *R. acicularis*, что коррелирует с повышенным содержанием фенольных соединений в данном растении.

Ключевые слова: экстракты растений, антиоксиданты, общая антиоксидантная емкость, фенольные соединения, фенилпропаноиды, флавоноиды, хемилюминесценция

ЯНЦ комплексных медицинских проблем: **ТОМТОСОВА Евгения Викторовна** – м.н.с., ytomtsova@mail.ru, Orcid: 0000-0002-9037-9266, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с., Orcid 0000-0001-9843-3098, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., Orcid 0000-0003-4490-8910;

ЧИРИКОВА Надежда Константиновна – д.фарм.н., проф. Ин-та естеств. наук Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, Orcid: 0000-0003-1130-3253.

Oxidative stress is considered as an important pathogenetic link in the development of more than 200 diseases. In this regard, the search for local medicinal plant raw materials with a high content of phenolic compounds with antioxidant activity to inhibit oxidative processes becomes the current task. The article presents data on the content of biologically active compounds and total antioxidant capacity of extracts of *Crataegus dahurica*, *Sanguisorba officinalis*, *Rosa acicularis*. It was shown that among the plants the high content of flavonoids and total phenolic compounds was found in the extracts of *R. acicularis*, while phenylpropanoids were predominant in the leaves of *S. officinalis*. High antioxidant capacity was found in leaf extracts of *R. acicularis*, which correlates with the increased content of phenolic compounds in this plant.

Keywords: plant extracts, antioxidants, total antioxidant capacity, phenolic compounds, phenylpropanoids, flavonoids, chemiluminescence

Введение. Розоцветные - одно из важных семейств растений, в которое входят множество видов, содержащих ценные биологически активные вещества: дубильные вещества, полисахариды, флавоноиды и т.д. Семейство *Rosaceae* насчитывает около 100 родов, распространённых по всему миру [43]. На территории России и в странах СНГ семейство представлено около 55 родами [8], из них в Якутии произрастает 25 родов и 93 вида [9].

Одним из наиболее распространенных видов растений семейства Розоцветные, произрастающих в центральной части Якутии, являются: Боярышник даурский (*Crataegus dahurica* Koehne ex Scheid.), Кровохлебка лекарственная (*Sanguisorba officinalis* L.), Шиповник иглистый (*Rosa acicularis* Lindl.). Лекарственное растительное сырьё перечисленных видов растений используется в народной медицине многих народов, кроме того они включены в Государственную фармакопею Российской Федерации. Современные исследования отмечают, что данные растения содержат уникальные по своему составу биологически активные вещества, которые обладают сильной антиоксидантной активностью и широким спектром других фармакологических свойств. Листья *Crataegus dahurica* содержат значительное количество гиперозида, кверцетина и витексина [45]; листья *Sanguisorba officinalis* содержат галловую, хлорогеновую и эллаговую кислоты, а также катехины [33]; листья *Rosa acicularis* богаты фенольными соединениями, такими как эллаготанины и флавоноиды [39].

Важной особенностью фенольных соединений является их синергетическое действие. Взаимодействие флавоноидов и фенилпропаноидов усиливает их антиоксидантные и противовоспалительные эффекты [55]. Так, сочетание гиперозида, витексина и хлорогеновой кислоты приводит к усилению антиоксидантного действия.

Такие синергетические эффекты делают фенольные соединения перспективными компонентами для использования в составе комплексных препаратов, направленных на борьбу с окислительным стрессом и воспалительными процессами [26]. Известно, что окислительный стресс рассматривается в качестве важного патогенетического звена при развитии более чем 200 заболеваний [22, 28].

В связи с вышесказанным, в настоящее время становится наиболее актуальной задача поиска местного лекарственного растительного сырья с высоким содержанием фенольных соединений, обладающих лучшей антиоксидантной активностью для ингибирования окислительных процессов.

Целью работы была оценка антиоксидантной емкости водно-спиртовых экстрактов листьев растений семейства *Rosaceae*: *Crataegus dahurica*, *Sanguisorba officinalis*, *Rosa acicularis*.

Материалы и методы исследования. В качестве объектов исследования были использованы водно-этанольные экстракты листьев дикорастущих растений - *Crataegus dahurica*, *Sanguisorba officinalis*, *Rosa acicularis*, собранные на территории Якутии. Сбор и хранение сырья проводились согласно требованиям Государственной фармакопеи РФ. Растительное сырьё хранилось при температуре 18°C, в защищенном от света месте. Экстракцию проводили 60% этиловым спиртом в соотношении 1:30.

Спектрофотометрические исследования проводили на спектрофотометре СФ-2000 («ОКБ Спектр», Санкт-Петербург): методика количественного определения фенольных соединений по Фолина-Чокальтеу [29], методика количественного анализа флавоноидов с применением хлорида алюминия [1,2], методика количественного анализа фенилпропаноидов [4].

Общую антиоксидантную емкость экстрактов листьев исследуемых растений оценивали с помощью мето-

да хемилюминесцентного анализа в системе, состоящей из пероксидазы хрена, перекиси водорода и люминола. Регистрацию хемилюминесценции осуществляли на хемилюминометре Lum-1200 (Россия), с использованием прилагаемого программного обеспечения PowerGraph 3.3 [10]. Все эксперименты проводились в четырехкратном повторении. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 10. Различия между группами оценивались с помощью U-тест Манна-Уитни. Корреляции определялись с помощью ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимым различием считалось значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных спектрофотометрических и хемилюминесцентных исследований получены данные по количественному содержанию фенольных соединений, фенилпропаноидов, флавоноидов и общей антиоксидантной емкости в листьях *C. dahurica*, *S. officinalis*, *R. acicularis*, произрастающих в Якутии. Установлено, что листья растений *C. dahurica*, *S. officinalis*, *R. acicularis* содержат различные биологически активные вещества.

Фенольные соединения растений относятся к группе вторичных метаболитов, вовлечённых в процессы адаптации [24]. В организме человека фенольные соединения растительного происхождения играют важную роль в поддержании здоровья, оказывая антиоксидантное действие, снижают свертываемость крови, уменьшают ломкость и проницаемость капилляров, улучшают обменные процессы и т.д. [44].

Результаты настоящей работы показали, что в листьях исследуемых растений общее содержание фенольных соединений варьирует в зависимости от вида растения (табл. 1). Нами отмечено наиболее высокое содержание фенольных соединений в *R. acicularis*, значение составляло $42,34 \pm 0,21$ мг%,

Таблица 1

Фитохимический анализ экстрактов листьев исследуемых растений, М±d

Объект исследования	Фенольные соединения, мг%	Фенилпропаноиды, мг%	Флавоноиды, мг%
<i>Crataegus dahurica</i> (боярышник даурский)	$22,84 \pm 0,15$	$1,40 \pm 0,04$	$1,08 \pm 0,04$ (в пересчете на гиперозид)
<i>Sanguisorba officinalis</i> (кровохлебка лекарственная)	$29,61 \pm 0,32$	$2,26 \pm 0,08$	$1,06 \pm 0,05$ (в пересчете на кверцетин)
<i>Rosa acicularis</i> (шиповник иглистый)	$42,34 \pm 0,21$	$1,91 \pm 0,05$	$2,51 \pm 0,09$ (в пересчете на рутин)

Примечание. Значения фенилпропаноидов указаны в пересчете на кофейную кислоту.

а в листьях *S. officinalis* и *C. dahurica*, было обнаружено почти в 1,4 и 2,0 раза меньше, соответственно, по сравнению с *R. acicularis*.

Фенилпропаноиды представляют собой фенольные соединения, содержащие в своей структуре один или несколько фрагментов фенилпропана. Известно, что большинство фенилпропаноидов обладают антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами [7].

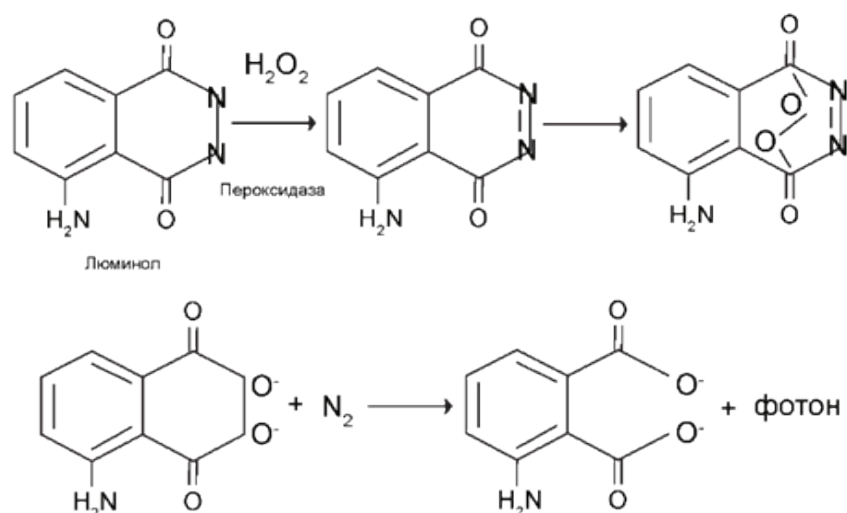
Содержание фенилпропаноидов в исследуемых растениях было проведено в пересчете на кофейную кислоту. Отмечен высокий уровень фенилпропаноидов в листьях *S. officinalis* - $2,26 \pm 0,08$ мг%, что примерно в 1,2 и 1,6 раза больше, чем в других анализируемых растениях - *R. acicularis* и *C. dahurica* соответственно.

Флавоноиды - это вещества, имеющие полифенольную структуру, обладающие антиоксидантными, антибактериальными и противовирусными и т.д. свойствами [11].

Измерение количественного содержания флавоноидов в исследуемых растениях производилось с использованием удельного коэффициента поглощения доминирующего флавоноида (в пересчете на рутин, кверцетин, гиперозид). Высокое содержание флавоноидов было отмечено в листьях *R. acicularis* - $2,51 \pm 0,09$ мг%, а низкое - в 2,3 и 2,4 раза меньше, в *C. dahurica* и *S. officinalis* соответственно.

Для оценки общей антиоксидантной емкости водно-спиртовых экстрактов растений был использован метод хемилюминесценции. Метод основан на регистрации кинетики хемилюминесценции, возникающей в системе: перекись водорода, пероксидаза хрена и люминол, по механизму, представленному на рисунке.

В данной системе перекись водорода служила источником активных форм кислорода, пероксидаза хрена являлась индуктором свободнорадикального окисления, люминол использовался в качестве субстрата, который при окислении испускает фотон. Добавление исследуемых растительных экстрактов к системе приводило к уменьшению интенсивности хемилюминесценции за счет нейтрализации активных форм кислорода антиоксидантами, присутствующими в образцах. Регистрация хемилюминесценции проводилась с использованием хемилюминесцентного анализатора при фиксированных условиях температуры и времени. Результаты выражались через снижение светосуммы



Механизм реакции хемилюминесценции в системе люминол и перекись водорода в присутствии пероксидазы хрена

хемилюминесценции, что напрямую коррелировало с антиоксидантной активностью образцов.

Исследование общей антиоксидантной емкости водно-спиртовых экстрактов листьев *C. dahurica*, *S. officinalis*, *R. acicularis* показало, что все образцы обладают антиоксидантной активностью (табл. 2). Высокую антиоксидантную емкость проявлял экстракт *R. acicularis* ($9,77 \pm 0,38$ усл. ед.), а в экстрактах *S. officinalis* и *C. dahurica* антиоксидантная емкость была в 1,16 и 1,35 раза меньше соответственно.

Проведенный корреляционный анализ показал, что общая антиоксидантная емкость достоверно коррелировала с общим содержанием фенольных соединений ($r=0,98$; $p=0,000...$). Вероятно, в исследуемых нами растениях больший вклад в антиоксидантную емкость вносит суммарное содержание фенольных соединений.

Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что *R. acicularis* содержит больше фенольных соединений и флавоноидов, по сравнению с *C. dahurica*, *S. officinalis*. Из литературных источников известно, что основными фенольными соединениями в листьях *R. acicularis* являются:

эллаговая кислота, кемпферол и кверцетин [39].

Рандомизированные клинические исследования показали, что эллаговая кислота благодаря ее антиоксидантным и противовоспалительным свойствам может уменьшать симптомы некоторых заболеваний: депрессию у пациентов с рассеянным склерозом [25], улучшать качество сна у пациентов с синдромом раздраженного кишечника [36], уменьшать метаболические расстройства у женщин с синдромом поликистозных яичников [31], влиять на окислительный стресс и воспаление у пациентов с диабетом 2-го типа [23].

Было показано, что при острой печеночной недостаточности и опухолевых заболеваниях кемпферол способен ингибировать апоптоз [37,56]. Экспериментальная модель гипоксии *in vitro* показала, что кемпферол в нейронах мыши обеспечивает защиту от ферроптоза, путем активации сигнального пути Nrf2 [57].

В исследованиях зарубежных авторов с помощью молекулярного докинга установили, что кверцетин является мощным ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2, а также ингибирует основную протеазу 6LU7

Таблица 2

Общая антиоксидантная емкость экстрактов листьев исследуемых растений, $M \pm d$

Объект исследования	<i>Crataegus dahurica</i> (боярышник даурский)	<i>Sanguisorba officinalis</i> (кровохлебка лекарственная)	<i>Rosa acicularis</i> (шиповник иглистый)
ОАЕ $\cdot 10^{-6}$, усл. ед.	$7,23 \pm 0,31$	$8,37 \pm 0,25$	$9,77 \pm 0,38$

Примечание. ОАЕ – общая антиоксидантная емкость

вируса (SARS-CoV-2), тем самым препятствуя процессу его репликации [18].

Исследования зарубежных авторов показывают, что в листьях *S. officinalis* высокое содержание фенилпропаноидов обусловлено преимущественно наличием кумаровой и феруловой кислот [61].

В настоящее время кумаровая кислота является перспективным соединением для адъювантной терапии. Исследования на модели глиобластомы (U87Mg) *in vitro* показали, что кумаровая кислота останавливает клеточный цикл в фазе G2/M и активирует апоптоз [40]. Также кумаровая кислота проявляет протекторные свойства в тканях яичников крыс при цисплатин-индуцированном окислительном стрессе [14].

Известно, что феруловая кислота проявляет антитромботические, нейрпротекторные и противовоспалительные свойства [34]. В исследованиях особо подчеркивается ее низкая токсичность, благодаря способности метаболизироваться в организме человека [54]. Недавние исследования показали, что феруловая кислота облегчает тревожность и депрессию, регулируя изменения в микробиоме кишечника, что подчеркивает возможность ее использования в качестве нового антидепрессанта [17]. Кроме того была выявлена способность феруловой кислоты облегчать ишиас у крыс, подавляя нейровоспаление путем TLR4/NF-κB, способствуя восстановлению седалищного нерва [60].

Несмотря на то, что экстракт листьев *C. dahurica*, показал низкую антиоксидантную емкость и невысокие значения суммарного содержания фенольных соединений, фенилпропаноидов и флавоноидов, он является ценным объектом для дальнейшего изучения, поскольку содержит флавоноиды гиперозид и витексин. Было известно, что гиперозид проявляет нейрпротекторные свойства, но недавние исследования показали, что он способен уменьшить токсичность β-амилоида, уменьшая гибель нейронов в моделях *in vitro* и *in vivo* [19,50]. Витексин обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [49].

Таким образом, сравнительный фитохимический анализ показал, что водно-этанольный экстракт листьев *R. acicularis* содержит наибольшую концентрацию фенольных соединений и флавоноидов, при этом в водно-этанольных экстрактах листьев *S. officinalis* было отмечено высокое содержание фенилпропаноидов. Экстракты листьев *C. dahurica* харак-

теризовались низким содержанием учитываемых нами фитохимических показателей. Общая антиоксидантная емкость показала наибольшие результаты в экстрактах листьев *R. acicularis*, по сравнению с экстрактами листьев *S. officinalis* и *C. dahurica*.

Заключение. Настоящая работа показала, что перспективным объектом для дальнейших исследований, связанных с воздействием водно-этанольных экстрактов растений на модельные системы *in vitro*, при изучении процессов свободно-радикального окисления липидов, а также возможно активации иммунной системы и апоптоза, при различных заболеваниях являются листья *R. acicularis*. Поскольку экстракты данного растения показали высокие значения антиоксидантной емкости ($9,77 \pm 0,38$ усл. ед) и концентрации флавоноидов ($2,51 \pm 0,09$ мг%) по сравнению с *S. officinalis* и *C. dahurica*.

Литература

1. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 3 т. XIV изд. Т. 1. Москва: МЗ РФ; 2018. 1245 с.
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation: in 3 volumes. 14th ed. Vol. 1. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 1245 p.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 т. XV изд. Т. 1. Москва: МЗ РФ; 2020. 980 с.
4. State Pharmacopoeia of the Russian Federation: in 4 volumes. 15th ed. Vol. 1. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 980 p.
5. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Флавоноиды как перспективные природные антиоксиданты // Бюллетень медицинской науки. 2017. №1 (5). Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M. Flavonoids as Promising Natural Antioxidants // Bulletin of Medical Science. 2017. No. 1 (5).
6. Курдюков Е.Е., Водопьянова О.А., Митишев А.В. Методика количественного определения суммы фенилпропаноидов в сырье стевии // Химия растительного сырья. 2020. №3. С. 115–121. Kurdyukov E.E., Vodopyanova O.A., Mitishev A.V. Quantitative Determination Method for Total Phenylpropanoids in Stevia Raw Material // Chemistry of Plant Raw Materials. 2020. No. 3. P. 115–121.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва: 2008. 1206 с. Mashkovsky M.D. Medicinal Products. Moscow: 2008. 1206 p.
8. Николаева О.А. Разнообразие розоцветных (Rosaceae) в природных сообществах на территории Якутского ботанического сада // Наука и образование. 2017. №3. Nikolaeva O.A. Diversity of Rosaceae in Natural Communities within the Territory of the Yakut Botanical Garden // Science and Education. 2017. No. 3.
9. Фенилпропаноиды как класс природных биологически активных соединений – органопротекторы / Куркин В.А., Варина Н.Р., Авдеева Е.Б., Рузаева И.В. // Фармация и фармакология. 2023. Т. 11. №5. С. 399–411. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-5-399-411.
10. Phenylpropanoids as a Class of Natural Biologically Active Compounds – Organoprotectors / Kurkin V.A., Varina N.R., Avdeeva E.V., Ruzaeva I.V. // Pharmacy and Pharmacology. 2023. Vol. 11. No. 5. P. 399–411.
11. Флора СССР. Т. 30 / Под ред. В.Л. Комарова и Б.К. Шишкина. Москва; Ленинград: Изд-во АН СССР, 1964.
12. Flora of the USSR. Vol. 30 / Edited by V.L. Komarov and B.K. Shishkin. Moscow; Leningrad: Publishing House of the USSR Academy of Sciences, 1964.
13. Флора Якутии: географический и экологический аспекты / Л.В. Кузнецова, В.И. Захарова, Н.К. Сосина и др. Новосибирск: Наука; 2010. 13 с.
14. Flora of the USSR. Vol. 30 / Edited by V.L. Komarov and B.K. Shishkin. Moscow; Leningrad: Publishing House of the USSR Academy of Sciences, 1964.
15. Хемилюминесцентная методика определения общей антиоксидантной емкости в лекарственном растительном сырье / Владимиров Г.К., Сергунова Е.В., Измайлов Д.Ю., Владимиров Ю.А. // Вестник РГМУ. 2016. №2. С. 65–72. DOI: 10.24075/brsmu.2016-02-10.
16. Chemiluminescent Method for Determining Total Antioxidant Capacity in Medicinal Plant Material / Vladimirov G.K., Sergunova E.V., Izmailov D.Yu., Vladimirov Yu.A. // Vestnik RGMU (Russian State Medical University Bulletin). 2016. No. 2. P. 65–72.
17. Ahmad A, Kaleem M, Ahmed Z, Shafiq H. Therapeutic potential of flavonoids and their mechanism of action against microbial and viral infections-A review. *Food Res Int.* 2015;77:221-235. doi:10.1016/j.foodres.2015.06.021.
18. Alscher RG, Hess JL. Antioxidants in Higher Plants. 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2017:135-171.
19. An L, Zhai Q, Tao K, et al. Quercetin induces itaconic acid-mediated M1/M2 alveolar macrophages polarization in respiratory syncytial virus infection. *Phytomedicine.* 2024;130:155761. doi:10.1016/j.phymed.2024.155761.
20. Ayazoglu Demir E, Mentese A, Kucuk H, Turkmen Alemdar N, Demir S. p-Coumaric acid alleviates cisplatin-induced ovarian toxicity in rats. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(2):411-419. doi:10.1111/jog.15119.
21. Cao P, Wang Y, Zhang C, et al. Quercetin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) via the promotion of AMPK-mediated hepatic mitophagy. *J Nutr Biochem.* 2023;120:109414. doi:10.1016/j.jnutbio.2023.109414.
22. Vladimirov GK, Sergunova EV, Izmailov DY, Vladimirov YA. Chemiluminescent Method for Determining Total Antioxidant Capacity in Medicinal Plant Material. *Vestnik RGMU.* 2016;2:65-72. doi:10.24075/brsmu.2016-02-10.
23. Deng L, Zhou X, Tao G, et al. Ferulic acid and feruloylated oligosaccharides alleviate anxiety and depression symptom via regulating gut microbiome and microbial metabolism. *Food Res Int.* 2022;162(Pt A):111887. doi:10.1016/j.foodres.2022.111887.
24. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, Di Pierro F. A role for quercetin in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Phytother Res.* 2021;35(3):1230-1236. doi:10.1002/ptr.6887.
25. Fan H, Li Y, Sun M, et al. Hyperoside reduces rotenone-induced neuronal injury by suppressing autophagy. *Neurochem Res.* 2021;46(12):3149-3158. doi:10.1007/s11064-021-03404-z.
26. Flora of the USSR. Vol. 30 / Edited by Komarov VL, Shishkin BK. Moscow; Leningrad:

Publishing House of the USSR Academy of Sciences; 1964.

21. Kuznetsova LV, Zakharova VI, Sosina NK, et al. Flora of Yakutia: Geographical and Ecological Aspects. Novosibirsk: Nauka; 2010. 13 p.

22. García-Sánchez A, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. The role of oxidative stress in physiopathology and pharmacological treatment with pro- and antioxidant properties in chronic diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:2082145. doi:10.1155/2020/2082145.

23. Ghadimi M, Foroughi F, Hashemipour S, et al. Randomized double-blind clinical trial examining the Ellagic acid effects on glycemic status, insulin resistance, antioxidant, and inflammatory factors in patients with type 2 diabetes. *Phytother Res*. 2021;35(2):1023-1032. doi:10.1002/ptr.6867.

24. Gill SS, Tuteja N. Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants. *Plant Physiol Biochem*. 2010;48(12):909-930. doi:10.1016/j.plaphy.2010.08.016.

25. Hajilulian G, Karegar SJ, Shidfar F, et al. The effects of Ellagic acid supplementation on neurotrophic, inflammation, and oxidative stress factors, and indoleamine 2,3-dioxygenase gene expression in multiple sclerosis patients with mild to moderate depressive symptoms: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Phyto-medicine*. 2023;121:155094. doi:10.1016/j.phymed.2023.155094.

26. Hajimehdipoor H, Shahrestani R, Shekarchi M. Investigating the synergistic antioxidant effects of some flavonoid and phenolic compounds. *Res J Pharmacogn*. 2014;1:35-40.

27. Hutchinson J. The Genera of Flowering Plants. Vol. 1. Oxford: Oxford University Press; 1964.

28. Hybertson BM, Gao B, Bose SK, McCord JM. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. *Mol Aspects Med*. 2011;32(4-6):234-246. doi:10.1016/j.mam.2011.10.006.

29. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:656-662. doi:10.1016/j.biopha.2018.09.058.

30. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(11):42. doi:10.1007/s11883-017-0678-6.

31. Kazemi M, Lalooha F, Nooshabadi MR, et al. Randomized double-blind clinical trial evaluating the Ellagic acid effects on insulin resistance, oxidative stress and sex hormones levels in women with polycystic ovarian syndrome. *J Ovarian Res*. 2021;14(1):100. doi:10.1186/s13048-021-00849-2.

32. Kurdyukov EE, Vodopyanova OA, Mitishchev AV. Quantitative Determination Method for Total Phenylpropanoids in Stevia Raw Material. *Chem Plant Raw Mater*. 2020;3:115-121.

33. Lachowicz S, Oszmianański J, Rapak A, Ochmian I. Profile and content of phenolic compounds in leaves, flowers, roots, and stalks of *Sanguisorba officinalis* L. determined with the LC-DAD-ESI-QTOF-MS/MS analysis and their in vitro antioxidant, antidiabetic, antiproliferative potency. *Pharmaceutics*. 2020;13(8):191. doi:10.3390/ph13080191.

34. Long T, Wu Q, Wei J, et al. Ferulic acid exerts neuroprotective effects via autophagy induction in *C. elegans* and cellular models of Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:3723567. doi:10.1155/2022/3723567.

35. Mashkovsky MD. Medicinal Products. Moscow; 2008. 1206 p.

36. Mirzaie Z, Bastani A, Hesami S, et al. Improving Effect of Ellagic Acid on Sleep Quality and Gastrointestinal Symptoms in Patient With Irritable Bowel Syndrome: Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Turk J Gastroenterol*. 2021;32(11):937-944. doi:10.5152/tjg.2021.20344.

37. Ni X, Shang FS, Wang TF, et al. Ellagic acid induces apoptosis and autophagy in colon cancer through the AMPK/mTOR pathway. *Tissue Cell*. 2023;81:102032. doi:10.1016/j.tice.2023.102032.

38. Nikolaeva OA. Diversity of Rosaceae in Natural Communities within the Territory of the Yakut Botanical Garden. *Science and Education*. 2017;3.

39. Olennikov D, Chemposov VV, Chirikova N. Metabolites of prickly rose: chemodiversity and digestive-enzyme-inhibiting potential of *Rosa acicularis* and the main ellagitannin rugosin D. *Plants*. 2021;10(12):12525. doi:10.3390/plants10112525.

40. Oliva MA, Castaldo S, Rotondo R, et al. Inhibiting effect of p-Coumaric acid on U87MG human glioblastoma cell growth. *J Chemother*. 2022;34(3):173-183. doi:10.1080/1120009X.2021.1953888.

41. Pérez-Torres I, et al. Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1786. doi:10.3390/ijms22041786.

42. Kurkin VA, Varina NR, Avdeeva EV, Ruzayeva IV. Phenylpropanoids as a Class of Natural Biologically Active Compounds – Organoprotectors. *Pharm Pharmacol*. 2023;11(5):399-411. doi:10.19163/2307-9266-2023-11-5-399-411.

43. Potter D, Eriksson T, Evans R, et al. Phylogeny and classification of Rosaceae. *Plant Syst Evol*. 2007;266(1):5-43. doi:10.1007/s00606-007-0539-9.

44. Rana A, Samtiya M, Dhewa T, Mishra V, Aluko RE. Health benefits of polyphenols: A concise review. *J Food Biochem*. 2022;46(10):e14264. doi:10.1111/jfbc.14264.

45. Sagaradze VA, Babaeva E, Ufimov R, Trusov NA, Kalenikova E. Study of the variability of rutin, vitexin, hyperoside, quercetin in "Crataegi folium cum flore" of hawthorn (*Crataegus* L.) species from Russian flora. *J Appl Res Med Aromat Plants*. 2019;15:100217. doi:10.1016/j.jarmap.2019.100217.

46. Seo CS, Jeong SJ, Yoo SR, Lee NR, Shin HK. Quantitative analysis and in vitro anti-inflammatory effects of gallic acid, ellagic acid, and quercetin from *Radix Sanguisorbae*. *Pharmacogn Mag*. 2016;12(46):104-108. doi:10.4103/0973-1296.177908.

47. Shishmareva T, Shishmarev V, Olennikov D. Phenolic compounds of *Sanguisorba officinalis* (Rosaceae) growing in Eastern Siberia. *Chem Plant Raw Mater*. 2021:139-150. doi:10.14258/jcpm.2021018281.

48. Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventós RM. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by

means of Folin-Ciocalteu reagent. *Methods Enzymol*. 1999;299:152-178.

49. Song J, Wang H, Sheng J, et al. Vitexin attenuates chronic kidney disease by inhibiting renal tubular epithelial cell ferroptosis via NRF2 activation. *Mol Med*. 2023;29(1):147. doi:10.1186/s10020-023-00735-1.

50. Song LL, Qu YQ, Tang YP, et al. Hyperoside alleviates toxicity of β -amyloid via endoplasmic reticulum-mitochondrial calcium signal transduction cascade in APP/PS1 double transgenic Alzheimer's disease mice. *Redox Biol*. 2023;61:102637. doi:10.1016/j.redox.2023.102637.

51. State Pharmacopoeia of the Russian Federation: in 3 volumes. 14th ed. Vol. 1. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 1245 p.

52. State Pharmacopoeia of the Russian Federation: in 4 volumes. 15th ed. Vol. 1. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 980 p.

53. Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, et al. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):5938. doi:10.3390/ijms23115938.

54. Tuli H, Chaudhary A, Jaswal VS, et al. Ferulic Acid: A Promising Therapeutic Phytochemical and Recent Patents Advances. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):25-35. doi:10.2174/1872213X13666190621125048.

55. Wang B, Gao Y, Chen L, et al. Chemical constituents, antioxidant and gastrointestinal transit accelerating activities of dried fruit of *Crataegus dahurica*. *Food Chem*. 2018;246:41-47. doi:10.1016/j.foodchem.2017.11.011.

56. Wang H, Chen L, Zhang X, et al. Kaempferol protects mice from d-GalN/LPS-induced acute liver failure by regulating the ER stress-Grp78-CHOP signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:468-475. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.105.

57. Yuan Y, Zhai Y, Chen J, et al. Kaempferol ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal ferroptosis by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 Axis. *Biomolecules*. 2021;11(7):923. doi:10.3390/biom11070923.

58. Zhang H, Chen J, Cen Y. Burn wound healing potential of a polysaccharide from *Sanguisorba officinalis* L. in mice. *Int J Biol Macromol*. 2018;112:862-867. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.01.214.

59. Zhang L, Koyyalamudi SR, Jeong SC, et al. Antioxidant and immunomodulatory activities of polysaccharides from the roots of *Sanguisorba officinalis*. *Int J Biol Macromol*. 2012;50(1):123-129. doi:10.1016/j.ijbiomac.2011.10.018.

60. Zhang D, Jing B, Chen ZN, et al. Ferulic acid alleviates sciatica by inhibiting neuroinflammation and promoting nerve repair via the TLR4/NF- κ B pathway. *CNS Neurosci Ther*. 2023;29(4):1000-1011. doi:10.1111/cns.14060.

61. Zhu H, Chen G, Chen SN, et al. Characterization of polyphenolic constituents from *Sanguisorba officinalis* L. and its antibacterial activity. *Eur Food Res Technol*. 2019;245(1):1-12. doi:10.1007/s00217-019-03276-2.

62. Zverev YaF, Bryukhanov VM. Flavonoids as Promising Natural Antioxidants. *Bull Med Sci*. 2017;1(5).

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.26

УДК 575.176

Н.И. Павлова

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗДОРОВЬЕ КОЖИ

Кожа является самым большим органом в организме человека, выполняющим барьерную функцию для поддержания гомеостаза организма. Старение кожи — сложный процесс, на который влияют наследственные и экологические факторы. Такие свойства, как увлажненность, эластичность и антиоксидантная способность, играют ключевую роль в процессе старения кожи. Генетические вариации могут влиять на выработку коллагена и эластина, уровень антиоксидантов и целостность барьерной функции кожного покрова. Выявление генетических маркеров, влияющих на состояние кожи, позволит разработать рекомендации для коррекции признаков старения, а также может стать эффективным и доступным методом лечения многих кожных заболеваний в будущем. В данном обзоре обобщены и представлены современные данные о генетических факторах и молекулярных механизмах, влияющих на здоровье и внешний вид кожи.

Ключевые слова: кожа, гены, полиморфизм, дерматология, косметогенетика.

Skin is the largest organ in the human body, performing a barrier function to maintain homeostasis of the body. Skin aging is a complex process influenced by hereditary and environmental factors. Properties such as hydration, elasticity and antioxidant capacity play a key role in the skin aging process. Genetic variations can affect the production of collagen and elastin, the level of antioxidants and the integrity of the barrier function of the skin. Identification of genetic markers that affect skin condition will allow us to develop recommendations for correcting signs of aging, and may also become an effective and affordable method for treating many skin diseases in the future. This review summarizes and presents current data on genetic factors and molecular mechanisms affecting the health and appearance of the skin.

Keywords: skin, genes, polymorphism, dermatology, cosmetogenetics.

Введение. На психоэмоциональное состояние человека воздействуют не только физические и социальные факторы, но также большую роль играет внешность. С развитием качества жизни и медицины в современном обществе как женщины, так и мужчины уделяют особое внимание своей внешности. На сегодняшний день, благодаря развитию геномных ассоциативных исследований (GWAS), исследователи могут точно определить конкретные локусы, гены и белки, связанные со старением и внешним видом [35].

Важную роль во внешности играет состояние кожи. В отличие от других, кожа является основным органом, через который организм взаимодействует с окружающей средой, и ее старение наиболее заметно. Старение определяется внутренними факторами, такими как изменение уровня гормонов, снижение способности к репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), накопление мутаций в ДНК, вызванных свободными радикалами или ультрафиолетовым (УФ) излучением, и внешними факторами окружающей среды, такими как загрязнение воздуха, недостаток питательных веществ и витаминов в рационе, воздействие УФ-излучения, курение и т.п. [13].

По данным исследователей, внешние параметры старения кожи имеют сильную этническую и генетическую основу. Выявлено, что в различных популяциях существуют различные характеристики кожи и ее старения. Так, среди представителей европеоидной расы наблюдаются более раннее начало и более выраженные признаки морщинистости и обвисания кожи, чем у представителей других рас. Также существуют различия выраженности морщин в различных областях лица, среди китайских, японских, тайских и европейских женщин [26]. Также известно, что цвет и фототип кожи влияет на степень фотостарения, у людей с темным фототипом обычно наблюдается больше «гипертрофических реакций», таких как глубокие морщины, огрубение и лентиго, тогда как у людей со светлым фототипом обычно наблюдается меньше морщин с эпидермальной атрофией, очаговой депигментацией, а также диспластическими изменениями, такими как актинический кератоз, немеланомный и меланомный рак кожи [17].

Клиническими проявлениями старения кожи являются обезвоживание, потеря эластичности, повышенная растяжимость и появление морщин [2]. Морщины являются типичным симптомом старения кожи, вызванным потерей эластичности, что определяется уменьшением количества коллагена, связанного с эластичностью дермальной ткани кожи. Коллаген тесно связан с эластичностью кожи, поскольку он

защищает от внешних раздражителей и обеспечивает ей натяжение и прочность.

Использование все большего количества молекулярно-генетических методов и идентификация генов предрасположенности к старению кожи с помощью GWAS позволяет разработать персонализированные рекомендации по уходу за кожей, основанные на нутригеномике и косметологии. Так, в исследовании Naval J et al. (2014) были выбраны 13 SNP в генах, кодирующих белки, которые играют роль в свойствах кожи, связанных со старением, а именно, в подверженности к окислительному стрессу, в эластичности и гидратации и генотипированы в выборке из 120 женщин. На основе коллективного вклада набора полиморфизмов в биохимические и метаболические свойства кожи, они выявили 10 генотипических групп с различными потребностями для ухода за кожей [33].

Гены, связанные с фотостарением. Воздействие ультрафиолетового излучения является основным фактором риска для воспаления кожи, иммунных изменений и преждевременного старения кожи и, кроме того, является основным фактором риска раковой дегенерации [8]. Фотостарение зависит в первую очередь от степени воздействия солнца и пигментации (выработки меланина), которая способствует защите от УФ излучения [34]. Важными регуляторами меланогенеза являющийся α-меланоцитостимулирующий гормон

(α MSH) и аденокортикотропный гормон (АСТН) [1]. Меланоциты, которые стимулируются α -MSH, модулируют метаболизм пигмента через меланокортин 1 рецепторный белок (MC1R) и синтезируют черный пигмент эумеланин, который обладает фотозащитными свойствами [8].

В нескольких исследованиях была установлена связь между мутациями в гене рецептора меланокортина-1 (MC1R) и фенотипическими признаками, такими как степень загара [29, 30], светлой кожей, веснушками и степенью фотостарения [17, 43], а также с повышенным риском меланомы, других видов рака кожи и раком молочной железы [28].

Также на пигментацию воздействует ген фактора регуляции интерферона 4 (IRF4), влияющего на экспрессию гена, кодирующего фермент пигментации тирозиназу (TYR). Полиморфизм rs12203592 гена IRF4 связан с особенностями загара и старения кожи, риском солнечных ожогов и злокачественных опухолей кожи [36].

В исследовании Sigrid et al. (2013) была установлена связь SNP rs322458, который находится в тесном сцеплении с интронным SNP гена STXBP5L с фотостарением кожи. Также они обнаружили, что данный SNP воздействует на экспрессию гена FBXO40 в коже, который отвечает за регуляцию клеточного цикла и ответа на повреждение ДНК [4].

УФ-излучение способствует различным мутагенным и цитотоксическим повреждениям ДНК, которые обнаруживаются и восстанавливаются путем активации сложных мультипротеиновых путей [11]. Рентгено-репарационный перекрестно-комплементарный белок 1 (XRCC1) участвует в репарации ДНК и играет роль в репарации одноцепочечных разрывов, вызванных ионизирующим излучением. SNP rs25487 в гене XRCC1 затрагивает центральный домен фермента, необходимый для активации эксцизионной репарации (BER), который, в свою очередь, приводит к гиперчувствительности к ионизирующему излучению [39].

В исследовании Rahmouni M et al. (2022) выявили новые метаболические пути и гены, некоторые из которых, вероятно, определяют старение кожи, такие как гены WNT7B, PRKCA и DDB1 [23]. Белок WNT7B, кодируемый геном WNT7B, отвечает за установление кортико-медуллярной оси эпителиальной организации. Ген PRKCA (протеинкиназа C альфа) участвует в про-

лиферации клеток и остановке роста клеток путем позитивной и негативной регуляции клеточного цикла. Ген DDB1 кодирует большую субъединицу белка, связывающего повреждения ДНК, регулирует многочисленные важные процессы в клетке, включая репарацию и репликацию ДНК, ремоделирование хроматина и многое др. [22].

Гены, связанные с эластичностью кожи. Основными белками, влияющими на эластичность и упругость кожи, являются белки внеклеточного матрикса (коллаген, эластин и фибрин). Гены, кодирующие эти белки, играют ключевую роль в синтезе, ремоделировании и деградации коллагена и эластина.

В гене COL1A1 были описаны однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), которые могут изменять экспрессию COL1A1 и, следовательно, влиять на свойства коллагена типа I. Среди различных полиморфизмов в гене COL1A1 наиболее часто изучаемым полиморфизмом является полиморфизм +1245G/T (rs1800012), расположенный в первом интроне гена COL1A1, влияющий на свойства коллагена типа I и приводящий к восприимчивости к травмам [24] и образованию морщин на коже [19].

Эластин является основным компонентом эластичных волокон, которые обеспечивают обратимую растяжимость соединительной ткани. Мутации в гене эластина (ELN) могут приводить к нарушениям метаболизма эластина, что приводит к фрагментации эластина и, таким образом, к снижению эластичности кожи. В исследованиях Tung et al. (2013) установили, что полиморфизм гена эластина rs7787362 может быть связан с уменьшением экспрессии функционального эластина, что в свою очередь способствует развитию стрий [21]. Однако в дальнейших исследованиях данного полиморфизма Kasielska-Trojan et al. (2018) и Pietrusiński et al. (2019) не выявили различий в распределении аллелей между женщинами со стриями и без них [10, 38].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются цинк-зависимыми протеолитическими ферментами, способствующими деградации внеклеточного матрикса. Матриксная металлопротеиназа 1 (ММП-1) и матриксная металлопротеиназа 3 (ММП-3) могут разрушать коллаген внеклеточного матрикса типов I, II и III, что влияет на старение кожи. Ген ММП-1 расположен на длинном плече хромосомы 11 (11q22.3), охватывает 8 кб и экспрес-

сируется в самых разных нормальных клетках, таких как фибробласты, хондроциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, а также в различных опухолевых клетках [7]. Ген ММП3 кодирует матриксную металлопротеиназу 3, также известную как стромелизин-1. Полиморфизм rs3025058 в этом гене влияет на экспрессию ММП-3 и может привести к повышенной деградации коллагена [18], что в свою очередь негативно воздействует на эластичность и здоровье кожи. Так, в исследовании Vierkötter A et al. (2015) была установлена связь полиморфизмов rs1799750 гена ММП-1 и rs3025058 гена ММП-3 со старением кожи [31].

Гены, связанные с увлажнением кожи. Кожа является главным органом, выполняющим барьерную функцию для поддержания гомеостаза, а также регулирует потерю воды [25]. В холодных условиях кожа реагирует путем сужения кровеносных сосудов, чтобы защитить тело от потери избыточного количества тепла. Устойчивые низкие температуры снижают секрецию себума, что приводит к сухости и раздражению кожи. Нарушения в сложных взаимодействиях генов восприимчивости окружающей среды и организма, барьерной функции кожи и иммунной системы могут привести к развитию дерматитов [12].

Ген FLG кодирует профилагрин, белок, необходимый для формирования и гидратации кожного барьера. Различные мутации гена FLG значительно предрасполагают европейцев к атопическому дерматиту [16] и ихтиозу, но они, как правило, специфичны для различных популяций, так в популяциях афроамериканцев, японцев и иранцев была установлена низкая встречаемость европейских мутаций [15]. В недавнем исследовании европейцев Центральной России Чурнов М. и соавт. (2022) выявили связь атопического дерматита с десятью полиморфизмами гена FLG (rs61816761, rs12130219, rs77199844, rs558269137, rs4363385, rs12144049, rs471144, rs6661961, rs10888499, rs3126085), которые оказывают различные эффекты на 38 генов в различных тканях и органах [37].

Аквапорин 3 (AQP3), член подсемейства акваглицеропоринов, экспрессируется в эпидермисе и супрабазальных слоях, функционирует в транспорте воды и глицерина, тем самым играет важную роль в гидратации кожи [3]. AQP3 приписывают ключевые роли в различных процессах, лежащих в основе функции кератиноцитов и их

дифференциации. [6]. Также снижение экспрессии AQP3 в коже с витилиго может способствовать патогенезу витилиго через нарушение дифференцировки и адгезии кератиноцитов вместе с уменьшением выживаемости кератиноцитов, что может способствовать гибели меланоцитов, тем самым имеет потенциальную роль в гипопигментации [45]. AQP3 играет важную роль при различных кожных заболеваниях, например таких как псориаз, витилиго, атопический дерматит, немеланомных видов рака кожи, базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы, буллезной пузырчатке, дисгидротической экземе, акрокератодермии и также может играть роль в склеродермии [5].

На способность поддерживать надлежащие уровни увлажнения кожи у европейцев влияет полиморфизм rs17553719 гена AQP3, тогда как у азиатов оказывают влияние полиморфизмы rs71625200 гена FLG, rs2496253 гена TCHH, rs4278906 гена ADAM17 и rs11103631 гена FCN1 [27].

Трихогалинин (TCHN) участвует в междоламеллярной сшивке промежуточных филаментов кератина и выполняет функцию основного белка армирования для барьерной структуры оболочки клетки, связан с различными нарушениями роста волос или эпидермиса, такими как трихотриодистрофия и заболевания кератинизации кожи [46].

ADAM17 (дезинтегрин и металлопротеиназа 17) - это мембранно-закрепленная металлопротеиназа, которая расщепляет связанный с мембраной фактор некроза опухоли (TNF)- α , воздействующая на эпидермальный барьер [42].

Ген FCN1 кодирует плазменный белок фиколин-1, классифицируемый в суперсемействе иммуноглобулинов, играя решающую роль во время инфекции и воспаления, способствуя уничтожению патогенов, тем самым участвует в воспалительном ответе и механизмах иммунной защиты кожного барьера [32].

Гены, связанные с антиоксидантной способностью. Кожа благодаря своему расположению, вовлечена во многие важные процессы организма, включая окислительно-восстановительные реакции и циркадные ритмы [40]. Избыточное количество содержания активных форм кислорода в коже вызывает деградацию дермального внеклеточного матрикса и характеризуется повышенным окислительным повреждением [9]. Для противодействия повышенному потенциалу окислительного стресса клетки кожи обла-

дают несколькими линиями защиты, включая защитные ферменты, такие как каталазы (CATs), глутатионпероксидазы (GPxs) и супероксиддисмутазы (SODs), а также низкомолекулярные антиоксиданты, такие как витамины A, C и E; мелатонин; и глутатион (GSH) [40].

Полиморфизм rs4880 гена SOD2 характеризуется заменой аланина на валин и связан со снижением активности фермента, что проявляется снижением антиоксидантной защиты клетки [41]. В исследовании Soerensen M et al. (2009) установили связь полиморфизма rs4880 гена SOD2 и rs1050450 гена GPX1 с продолжительностью жизни, функциональными и когнитивными способностями в старческом возрасте [44]. В исследовании Katsarou M-S et al. (2018) десяти полиморфизмов 8 генов, вовлеченных в окислительный стресс, установили, что жители европеоидной расы из юго-восточного региона Европы могут иметь более высокую защиту от окислительного стресса, чем северные, центральные, северо-западные и юго-западные европейцы [20].

В исследовании Sepetiene R. et al. (2023) из Литовского университета наук о здоровье выявили значимые корреляции генетических вариантов CAT (rs1001179), GPX1 (rs1050450), NQO1 (rs1800566), IL1Beta (rs1143634) и COL1A1 (rs1800012) с печеночными ферментами АЛТ и АСТ, а также с количеством лейкоцитов, что подчеркивают их потенциальную роль в поддержании здоровья печени и поддержки иммунной системы [19].

Заключение. В настоящее время нет единого мнения относительно определения степени старения кожи и методов оценки ее состояния, кроме визуальных. Поскольку степень пигментации и эластичности дермы являются индивидуальными характеристиками, применение генетического подхода к уходу за кожей может влиять на скорость и эффективность проникновения, абсорбции и сенсибилизации косметических и лекарственных средств.

Понимание влияния генетических особенностей на свойства кожи в сочетании с факторами окружающей среды и образом жизни может стать ценным инструментом для проектирования и создания персонализированных средств по уходу за кожей, превентивной медицинской и косметологической коррекции признаков старения, а также может стать эффективным и доступным методом лечения многих кожных заболеваний в будущем.

Литература

1. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез (часть 1) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017; 20(3): 178-183.
2. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Skin hyperpigmentation: modern views on etiology and pathogenesis (part 1) // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2017; 20(3): 178-183. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-178-183>
3. Современный взгляд на патогенетические механизмы возрастных изменений кожи / Н.Н. Потеев, О.Б. Борзых, Е.И. Карпова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа, vol. 18, no. 1, 2023, pp. 98-104.
4. Modern view on pathogenetic mechanisms of age-related skin changes / Poteev N.N., Borzykh O.B., Karpova E.I., Petrova M.M., Schneider N.A., Demina O.M., Zatolokina M.A. // Medical Bulletin of the North Caucasus, vol. 18, no. 1, 2023, pp. 98-104.
5. 24-hour rhythm of aquaporin-3 function in the epidermis is regulated by molecular clocks / Matsunaga N, Itcho K, Hamamura K, Ikeda E, Ikeyama H, Furuchi Y, Watanabe M, Koyanagi S, Ohdo S. // J Invest Dermatol. 2014;134(6):1636-1644. doi: 10.1038/jid.2014.13
6. A Genome-Wide Association Study in Caucasian Women Points Out a Putative Role of the STXBP5L Gene in Facial Photoaging / Clerc S.Le, Taing L., Ezzedine Kh., Latreille J., Delaneau O., Labib T., Coulonges C., Bernard A., Melak S., Carpentier W., Malvy D., Jdid R., Galan P., Herberg S., Morizot F., Guinot Ch., Tschachler E., Zagury J.F. // Journal of Investigative Dermatology. 2013; 4(133): 929 – 935
7. Bollag WB, Aitkens L, White J, Hyndman KA. Aquaporin-3 in the epidermis: more than skin deep. American Journal of physiology. Cell Physiology. 2020;318(6):C1144-C1153. DOI: 10.1152/ajpcell.00075.2020.
8. Tricarico, P.M.; Mentino, D.; De Marco, A.; Del Vecchio, C.; Garra, S.; Cazzato, G.; Foti, C.; Crovella, S.; Calamita, G. Aquaporins Are One of the Critical Factors in the Disruption of the Skin Barrier in Inflammatory Skin Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:4020. <https://doi.org/10.3390/ijms23074020>
9. Lepetos P, Pampanos A, Kanavakis E, Tzetis M, Korres D, Papavassiliou AG, Efsthathopoulos N. Association of MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750) polymorphism with primary knee osteoarthritis in the Greek population. J Orthop Res. 2014;32(9):1155-60. doi: 10.1002/jor.22647.
10. Bilac C., Sahin M.T., Ozturkcan S. Chronic actinic damage of facial skin // Clin Dermatol. 2014; 6 (32): pp. 752-762. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.02.014>
11. Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. Neuroendocrine Aspects of Skin Aging // Int J Mol Sci. 2019;20(11):2798. doi: 10.3390/ijms20112798.
12. Kasielska-Trojan A, Pietrusiński M, Borowiec M, Antoszewski B. Collagen type III and elastin genes polymorphism and the risk of nonsyndromic striae. J Cosmet Dermatol. 2019;18(1):342-345. doi: 10.1111/jocd.12522
13. Mireles-Canales M. P., González-Chávez S. A., Quiñonez-Flores C.M., León-López E. A., Pacheco-Tena C. DNA Damage and Deficiencies in the Mechanisms of Its Repair: Implications in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Journal of Immunol-

- ogy Research. 2018; 8214379:18. <https://doi.org/10.1155/2018/8214379>
12. Egawa G., Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 2(138):350-358.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.002>
13. Zargaran D, Zoller F, Zargaran A, Weyrich T, Mosahebi A. Facial skin ageing: Key concepts and overview of processes. *Int J Cosmet Sci*. 2022;44(4):414-420. doi: 10.1111/ics.12779
14. Fieder M, Huber S. Facial attractiveness is only weakly linked to genome-wide heterozygosity // *Front Psychol*. 2023;14:1009962. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1009962.
15. Alakloby, O., Almuqarrab, F., Zschocke, J., Schmutz M., Abdulkareem A., Alnutaifi Kh., Borjio F., Gruber R., Hennies H.Ch. Filaggrin gene variants among Saudi patients with ichthyosis vulgaris. *BMC Med Genomics*. 2023;16(256):1442 <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01700-x>
16. Sandilands A., Smith F. J.D., Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin's Fuller Figure: A Glimpse into the Genetic Architecture of Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007; 6 (127):1282 – 1284. DOI:10.1038/sj.jid.5700876
17. Elfakir A., Ezzedine K., Latreille J., Ambroisine L., Jdid R., Galan P., Hercberg S., Gruber F., Malvy D., Tschachler E., Guinot C. Functional MC1R-Gene Variants Are Associated with Increased Risk for Severe Photoaging of Facial Skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010; 4(130):1107 – 1115 DOI: 10.1038/jid.2009.366.
18. Nehring P, Gromadzka G, Jastrzębski M, Przybyłkowski A. Genetic Variants in Matrix Metalloproteinases MMP3 (rs3025058) and MMP9 (rs3918242) Associated with Colonic Diverticulosis. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(11):2031. doi: 10.3390/medicina59112031.
19. Sepetiene R, Patamsyte V, Valiukevicius P, Gecyte E, Skipskis V, Gecys D, Stanioniene Z, Barakauskas S. Genetical Signature-An Example of a Personalized Skin Aging Investigation with Possible Implementation in Clinical Practice. *J Pers Med*. 2023;13(9):1305. doi: 10.3390/jpm13091305
20. Katsarou M.S., Giakoumaki M., Papadimitriou A., Demertzis N., Androutopoulos V., Drakoulis N. Genetically driven antioxidant capacity in a Caucasian Southeastern European population. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018;172:1-5, <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.08.010>.
21. Tung JY, Kiefer AK, Mullins M, Francke U, Eriksson N. Genome-wide association analysis implicates elastic microfibrils in the development of nonsyndromic striae distensae. *J Invest Dermatol*. 2013;133(11):2628-2631. doi: 10.1038/jid.2013.196.
22. Martinez E, Palhan VB, Tjernberg A, Lymar ES, Gamber AM, Kundu TK, Chait BT, Roeder RG. Human STAGA complex is a chromatin-acetylating transcription coactivator that interacts with pre-mRNA splicing and DNA damage-binding factors in vivo. *Mol Cell Biol*. 2001 Oct;21(20):6782-95. doi: 10.1128/MCB.21.20.6782-6795.2001.
23. Rahmouni M, Laville V, Spadoni JL, Jdid R, Eckhart L, Gruber F, Labib T, Coulonges C, Carpentier W, Latreille J, Morizot F, Tschachler E, Ezzedine K, Le Clerc S, Zagury JF. Identification of New Biological Pathways Involved in Skin Aging From the Analysis of French Women Genome-Wide Data. *Front Genet*. 2022;13:836581. doi: 10.3389/fgene.2022.836581.
24. Leżnicka K, Żyżniewska-Banaszak E, Gębska M, Machoy-Mokrzyńska A, Krajewska-Pędzik A, Maciejewska-Skrendo A, Leońska-Duniec A. Interactions between Gene Variants within the COL1A1 and COL5A1 Genes and Musculoskeletal Injuries in Physically Active Caucasian. *Genes (Basel)*. 2021;12(7):1056. doi: 10.3390/genes12071056.
25. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *Journal of Dermatological Science*. 2013;1(70):3-11. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.02.001>.
26. Makrantonaki E, Bekou V, Zouboulis CC. Genetics and skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):280-4. doi: 10.4161/derm.22372.
27. Markiewicz E, Idowu OC. Evaluation of Personalized Skincare Through in-silico Gene Interactive Networks and Cellular Responses to UVR and Oxidative Stress. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:2221-2243. doi: 10.2147/CCID.S383790.
28. Chelakkot, V.S., Thomas, K., Romigh, T., Fong A., Li L., Ronen Sh., Chen Sh., Funchain P., Ni Y., Arbesman J. MC1R signaling through the cAMP-CREB/ATF-1 and ERK-NFκB pathways accelerates G1/S transition promoting breast cancer progression. *npj Precis. Onc*. 2023; 7(85). <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00437-1>.
29. Bastiaens M.T., ter Huurne J.A., Kielich C., Gruis N.A., Westendorp R.G., Vermeer B.J., Bavinck J. N. B. Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet*. 2001;68:884-894 <https://doi.org/10.1086/319500>.
30. Healy E., Flannagan N., Ray A., Todda C, Jackson I. J., Matthews J.N.S., Birch-Machin M. A, Rees J.L. Melanocortin-1-receptor gene and sun sensitivity in individuals without red hair. *The Lancet*. 2000; 9209(355): 1072 – 1073
31. Vierkötter A, Schikowski T, Sugiri D, Matsui MS, Krämer U, Krutmann J. MMP-1 and -3 promoter variants are indicative of a common susceptibility for skin and lung aging: results from a cohort of elderly women (SALIA). *J Invest Dermatol*. 2015;135(5):1268-1274. doi: 10.1038/jid.2015.7.
32. Zhong Fangfang , Song Lijun , Li Hao, Liu Jing, Liu Chunyan, Guo Qulian, Liu Wenjun. Multi-omics evaluation of the prognostic value and immune signature of FCN1 in pan-cancer and its relationship with proliferation and apoptosis in acute myeloid leukemia. *Frontiers in Genetics*. 2024; 15. DOI=10.3389/fgene.2024.1425075
33. Naval J, Alonso V, Herranz MA. Genetic polymorphisms and skin aging: the identification of population genotypic groups holds potential for personalized treatments // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:207-14. doi: 10.2147/CCID.S55669.
34. Pavan WJ, Sturm RA. The Genetics of Human Skin and Hair Pigmentation // *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2019;20:41-72. doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015230.
35. Perbal B, Gabaron S. Mastering health: liberating beauty: Will the cosmetics of tomorrow be genetic? // *J Cell Commun Signal*. 2021;15(4):483-490. doi: 10.1007/s12079-021-00656-w.
36. Praetorius C., Grill C., Stacey S.N., Metcalf A.M., Gorkin D.U., Robinson K.C., Van Otterloo E., Kim R.S.Q., Bergsteinsdottir K., Ogmundsdottir M.H., Magnusdottir E., Mishra P.J., Davis S.R., Guo T., Zaidi M.R., Helgason A.S. Polymorphism in IRF4 Affects Human Pigmentation through a Tyrosinase-Dependent MITF/TFAP2A Pathway
37. Churnosov M., Belyaeva T., Reshetnikov E., Dvornyk V., Ponomarenko I. Polymorphisms of the filaggrin gene are associated with atopic dermatitis in the Caucasian population of Central Russia. *Gene*. 2022;Vol.818:146219. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146219>
38. Pietrusiński M, Kasielska-Trojan A, Sitek A, Borowiec M, Antoszewski B. Selected genes polymorphisms and the risk of non-syndromic striae. A case-control study in the Polish population. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(8):e286-e288. doi: 10.1111/jdv.15558.
39. Gong L, Luo M, Sun R, Qiu L, Chen C, Luo Z. Significant Association Between XRCC1 Expression and Its rs25487 Polymorphism and Radiotherapy-Related Cancer Prognosis. *Front Oncol*. 2021;11:654784. doi: 10.3389/fonc.2021.654784.
40. Ndiaye MA, Nihal M, Wood GS, Ahmad N. Skin, reactive oxygen species, and circadian clocks. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(18):2982-96. doi: 10.1089/ars.2013.5645.
41. Gallegos-Arreola MP, Ramírez-Patiño R, Sánchez-López JY, Zúñiga-González GM, Figuera LE, Delgado-Saucedo JI, Gómez-Medda BC, Rosales-Reynoso MA, Puebla-Pérez AM, Lemus-Varela ML, Garibaldi-Ríos AF, Marín-Domínguez NA, Pacheco-Verduzco DP, Mohamed-Flores EA. SOD2 Gene Variants (rs4880 and rs5746136) and Their Association with Breast Cancer Risk. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(11):5221-5233. doi: 10.3390/cimb44110355.
42. Calligaris, M.; Cuffaro, D.; Bonelli, S.; Spanò, D.P.; Rossello, A.; Nuti, E.; Scilabra, S.D. Strategies to Target ADAM17 in Disease: From Its Discovery to the iRhom Revolution. *Molecules* 2021, 26, 944. <https://doi.org/10.3390/molecules26040944>
43. Suppa M., Elliott F., Mikeljevic J.S., Mukasa Y., Chan M., Leake S., Karpavicius B., Haynes S., Bakker E., Peris K., Barrett J.H., Bishop D.T., Newton Bishop J.A. The determinants of periorbital skin ageing in participants of a melanoma case-control study in the U.K. *British Journal of Dermatology*. 2011; 5(165):1011–1021. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10536.x>
44. Soerensen M, Christensen K, Stevnsner T, Christiansen L. The Mn-superoxide dismutase single nucleotide polymorphism rs4880 and the glutathione peroxidase 1 single nucleotide polymorphism rs1050450 are associated with aging and longevity in the oldest old. *Mech Ageing Dev*. 2009;130(5):308-14. doi: 10.1016/j.mad.2009.01.005.
45. Esmat S, Zeid OA, Abdel Halim DM, Fawzy MT, Abdel Latif M, Lazarova V, Assaf M. Tissue expression of aquaporin 3 in different sites of vitiligo: an immunohistochemical study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:e455–e456, 10.1111/jdv.15049
- Yu F, Zhao LX, Chu S. TCHH as a Novel Prognostic Biomarker for Patients with Gastric Cancer by Bioinformatics Analysis // *Clin Exp Gastroenterol*. 2024;17:61-74. doi: 10.2147/CEG.S451676.

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.27

УДК 577.175.44(571.56)

Е.Д. Охлопкова, С.Д. Ефремова, А.А. Григорьева,
Л.И. Константинова, Л.Д. Олесова, С.И. Софронова

УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ЮЖНОЙ ЯКУТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА УПО- ТРЕБЛЯЕМОЙ ВОДЫ

С целью сравнительного анализа уровня тиреоидных гормонов и антител в зависимости от употребления фильтрованной или неочищенной воды проведено обследование жителей Алданского района Южной Якутии. Выявлены более выраженные изменения уровня тиреоидных гормонов у женщин г. Алдан. Частота нарушений низкого уровня Т3св, Т3общ, Т4св отмечается у лиц, употребляющих фильтрованную воду, что требует дополнительного сравнительного изучения химического состава очищенной и неочищенной воды, потребляемой населением.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, питьевая вода, Южная Якутия.

In order to compare the level of thyroid hormones and antibodies depending on the use of filtered or untreated water, a survey of residents of the Aldan district of South Yakutia was conducted. As a result of the study, more pronounced changes in the level of thyroid hormones were revealed in women of Aldan. The frequency of violations of low levels of T3sv., T3sv., T4sv. is noted in people who use filtered water, which requires additional comparative study of the chemical composition of purified and untreated water consumed by the population.

Keywords: thyroid hormones, drinking water, South Yakutia.

Введение. В настоящее время на территории Алданского района Южной Якутии находятся золотодобывающие объекты, расположенные на территории Куранахского рудного поля на водоразделе трех рек (Б. Куранах, Селигдар и Якокут), впадающих в р. Алдан.

В результате деятельности золотодобывающих предприятий образуются неблагоприятные факторы, которые, являясь мощным источником загрязнения водоемов, почвы, атмосферного воздуха, флоры и фауны, способны оказывать негативное воздействие на организм человека. В почве 5 населенных пунктов Алданского района выявлены высокие концентрации токсичных элементов тяжелых металлов As, Cr, Pb, Zn. Самый высокий уровень загрязнения почвенного покрова зафиксирован на территории города Алдан [4]. Дополнительным фактором, влияющим на заболеваемость, является радиационный фактор [6].

В источниках питьевого водоснабжения и в воздухе помещений Алдан-

ского района отмечается повышенный уровень радона, который поступает в воду, почву и воздух из радия и связан с геологическим строением района. Отметим, что по данным, полученным специалистами ТО Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия) в Алданском районе, в разные сезоны 2017 г. удельная активность радона в воде водозаборных скважин в г. Алдане была повышенной и составляла 54-181 Бк/л, в г. Томмоте (включая мкр. Алексеевск) – 55-99 Бк/л [2].

Проблема очистки сточных вод в промышленных районах (г. Алдан, п. Усть-Нера, п. Черский) продолжает оставаться актуальной, т.к. очистительные сооружения не справляются с задачей и не осуществляют хорошую степень очистки.

Эндокринная система является одной из центральных звеньев адаптационного процесса. Поэтому оценка состояния эндокринной системы человека дает важную прогностическую информацию по донозологической диагностике нарушений состояния здоровья [5, 3, 9].

Изменения в гормональном профиле гипофизарно-тиреоидной системы могут быть причиной развития различных заболеваний, эндокринной патологии, поэтому своевременные диагностика и профилактика остаются актуальными.

Цель исследования – оценка уровня тиреоидных гормонов у жителей

Алданского района, употребляющих фильтрованную и неочищенную воду.

Материалы и методы исследования. В Алданском районе проведено обследование 173 чел. трудоспособного возраста, из г. Алдан 116 чел. (мужчин 58, женщин 58, средний возраст 44 (33; 52) и 39 (32; 45) лет соответственно) и из г. Томмот 57 чел. (мужчин 7, женщин 50, средний возраст 62 (41; 64) и 48 (37-59) лет). Исследование одобрено решением локального этического комитета Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Участники исследования были заранее информированы о целях и характере исследования, все они предоставили письменное добровольное согласие на его проведение.

Забор крови проводили до 11 ч утра, через 12 ч от последнего приема пищи. Определение концентрации гормонов трийодтиронина свободного (Т3св), трийодтиронина общего (Т3общ), тироксина общего и свободного (Т4общ и Т4св), тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоглобулина (ТГ), антител к тиреоглобулину (Анти-ТГ), антител к тиреопероксидазе (Анти-ТПО) проводили в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом (ТИФА) на фотометре «Униплан» с использованием наборов «Вектор бест» (Россия), согласно инструкции фирмы производителя.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., с.н.с., elena_ohlopkova@mail.ru, **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – м.н.с., **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – к.б.н., н.с., **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела.

23. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]; для категориальных показателей – в виде абсолютных и относительных значений, n (%). Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Нормальность распределения проверена методом Колмогорова-Смирнова. Статистически достоверными признавали различия, при которых уровень достоверности был $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Статистический анализ уровня гормонов по этнической принадлежности и месту проживания показал, что средний уровень гормонов у мужчин и женщин городов Алдан и Томмот варьирует в пределах нормальных значений, кроме ТЗобщ, уровень которого был смещен к нижней границе нормы. У женщин г. Алдан выявлены более высокие значения уровня ТЗсв, в сравнении с женщинами г. Томмот на 15,9% ($p=0,012$), с мужчинами г. Алдана – на 16,4% ($p=0,015$). У женщин г. Томмот отмечены наиболее высокие показатели Т4общ, в сравнении с женщинами и мужчинами г. Алдан на 15,2% ($p=0,000$) и 20,8% ($p=0,000$) соответственно. Уровень Т4св у женщин г. Томмот также был более высоким, чем у женщин ($p=0,000$) и мужчин ($p=0,005$) г. Алдан. У женщин г. Алдан Т4св повышен на 9,1% ($p=0,003$) в сравнении с мужчинами г. Алдана и на 19,3% ($p=0,003$) в сравнении с мужчинами г. Томмот.

У мужчин городов Алдан и Томмот средний уровень гормонов не отличался, но был ниже в сравнении с женщинами (таблица).

Уровни ТГ, ТТГ, Анти-ТПО и Анти-ТГ по гендерному распределению и месту проживания значимо не отличались.

Анализ частоты встречаемости гормональных нарушений от места проживания и пола показал, что в г. Алдан количество женщин с уровнем тиреоидных гормонов ниже нормы больше и составило: ТЗобщ – 11 (19,3%), ТЗсв – 21 (36,2), Т4св – 14 (24,1), в г. Томмот с ТЗобщ – 16 (32,0), ТЗсв – 4 (8,0), Т4св – 2 (4,0%). Повышение концентрации ТЗсв выше нормы выявлено у 1 женщины в г. Алдан (1,7%), ТЗобщ у 1 женщины (2%) в г. Томмот. Уровень Т4общ был выше нормы у 2 женщин (3,4%) в г. Алдан и у 5 (10%) в г. Томмот. У мужчин г. Алдан уровень ТЗобщ, ТЗсв, Т4св ниже нормы выявлен у 19 (32,8%), 8 (13,8) и 4 (6,9) соответственно, в г. Томмот только ТЗобщ у 1 (14,3%).

Уровень ТГ был повышен у 4 (6,9%) женщин и 1 (1,7%) мужчины в г. Алдан.

Уровень гормонов щитовидной железы у мужчин и женщин г. Алдана и г. Томмот

Показатель	г. Алдан		г. Томмот	
	Мужчины n=58	Женщины n=58	Мужчины n=7	Женщины n=50
	1	2	3	4
ТЗобщ (1,3-3,0 нмоль/л)	1,46 (1,16; 1,72)	1,49 (1,42; 1,62)	1,48 (1,29; 1,87)	1,48 (1,18; 1,85)
ТЗсв (4-8,6 пмоль/л)	4,72 (4,20; 5,73)	5,65 (4,51; 6,39) $p=0,015^{1-2}$ $p=0,012^{2-4}$	4,11 (3,29; 4,68)	4,75 (4,36; 5,23)
Т4общ (52-155 нмоль/л)	93,57 (88,97; 100,24)	100,31 (98,77; 129,47)	92,54 (84,44; 114,16)	118,28 (92,39; 135,44) $p=0,000^{1-4}$ $p=0,000^{2-4}$
Т4св (10,3-24,5 пмоль/л)	15,31 (13,68; 16,97)	16,84 (15,85; 18,75) $p=0,003^{1-2}$ $p=0,003^{2-3}$	13,58 (10,01; 16,73)	17,04 (15,31; 18,07) $p=0,005^{1-4}$ $p=0,000^{2-4}$
ТГ(<50 нг/мл)	1,94 (0,76; 3,92)	9,8 (3,10; 12,37)	1,12 (0,16; 7,42)	5,73 (2,78; 10,66)
ТТГ(0,4-5 мМЕ/л)	1,60 (1,11; 2,79)	1,55 (1,15; 2,57)	1,78 (1,09; 2,61)	1,77 (1,10; 2,32)
Анти-ТПО (до 30 Ед/мл)	0,27 (0,00; 1,94)	0,00 (0,00; 1,83)	0,42 (0,00; 2,25)	0,00 (0,00; 2,45)
Анти-ТГ (до 100 МЕ/мл)	2,88 (0,57; 5,78)	3,75 (2,88; 4,62)	2,88 (0,42; 10,02)	4,33 (2,30; 6,49)

Повышенный уровень ТТГ выявлен у 1 (1,7%) женщины из г. Алдан и 1 из г. Томмот (2%). Концентрация Анти-ТПО выше нормальной величины у 5 (8,6%) женщин г. Алдан и 8 (16,0%) из г. Томмот. Изменение почти всех гормональных показателей отмечается у 1 женщины г. Алдан: снижение уровня ТЗобщ, ТЗсв, Т4св и повышение уровня ТГ, ТТГ и Анти-ТПО, ранее у нее диагностирован первичный гипотериоз.

У жителей г. Томмот показатели ТЗсв и Т4св ниже нормальных отмечены у 1 женщины. У 2 женщин отмечено повышение уровня гормонов – у одной ТЗобщ и Т4общ, у второй – Т4общ,

Т4св и Анти-ТПО, у нее диагностирован узловой зоб 1-й степени.

Статистический анализ изменения уровня гормонов в зависимости от места проживания и вида употребляемой воды показал, что средний уровень ТЗобщ, ТЗсв, ТГ, ТТГ, Анти-ТПО и Анти-ТГ у жителей городов Алдан и Томмот варьировал в пределах нормальных значений и существенно не отличался. Однако у жителей г. Томмот, употребляющих как фильтрованную, так и неочищенную воду, отмечен более высокий уровень Т4 общ и Т4св в сравнении с показателями жителей г. Алдан (рис. 1-2).

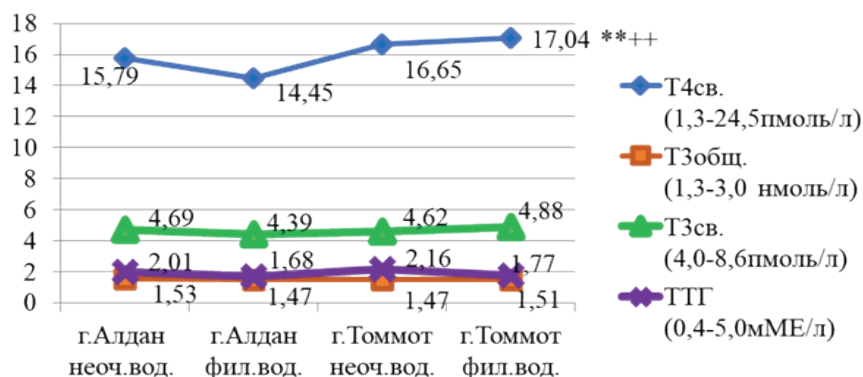


Рис. 1. Уровень гормонов щитовидной железы жителей г. Алдан и г. Томмот в зависимости от вида употребляемой воды.

** $p < 0,00$ в сравнении с жителями г. Алдан, употребляющими неочищенную воду;

++ $p < 0,000$ в сравнении с жителями г. Алдан, употребляющими фильтрованную воду.

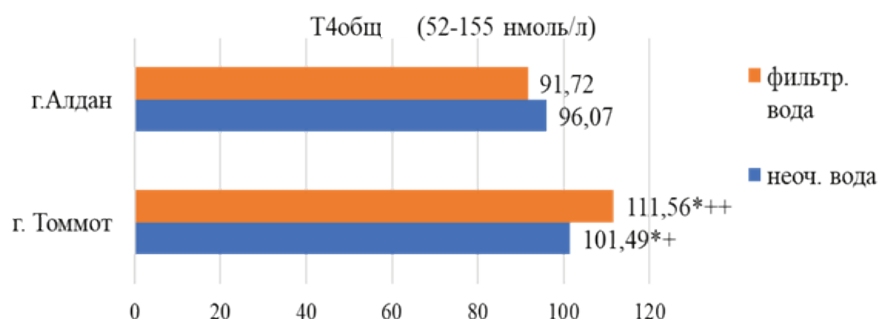


Рис. 1. Уровень Т4общ (нмоль/л) жителей г. Алдан и г. Томмот в зависимости от вида употребляемой воды.

* $p < 0,05$ в сравнении с жителями г. Алдан, употребляющими неочищенную воду;

+ $p < 0,05$ в сравнении с жителями г. Алдан, употребляющими фильтрованную воду;

*** $p < 0,000$ в сравнении с жителями г. Алдан, употребляющими фильтрованную воду.

Концентрация Т4св у жителей г. Томмот, употребляющих фильтрованную воду, была на 7,3% ($p=0,000$) выше, чем у жителей г. Алдан, употребляющих неочищенную и на 15,2% ($p=0,000$) – фильтрованную воду (рис.1). У жителей г. Томмот, употребляющих неочищенную воду, уровень Т4общ был выше на 5,3% ($p=0,041$) и 9,6% ($p=0,015$), чем у жителей г. Алдан, употребляющих неочищенную и фильтрованную воду соответственно. У томмотцев, употребляющих фильтрованную воду, уровень Т4общ был повышен на 13,8% ($p=0,012$) в сравнении с жителями г. Алдан, употребляющими неочищенную воду, и на 17,8% ($p=0,000$) с употребляющими фильтрованную воду (рис.2).

Анализ частоты встречаемости изменений в гипофизарно-тиреоидной оси в зависимости от вида употребляемой воды показал, что низкий уровень гормонов чаще отмечен у лиц, употребляющих фильтрованную воду, у жителей г. Алдана Т3общ у 30,8%, Т3 св. у 29,7, Т4св у 16,5%, у жителей г. Томмот у 33,3; 6,7 и 2,2% соответственно.

У женщин европейского Севера низкие значения Т3общ отмечались при повышении содержания Т3св и снижении уровня адаптационного потенциала, также у европеоидного населения с напряжением адаптации были выявлены существенные изменения тиреоидного статуса, проявляющиеся снижением концентраций Т4общ и повышением ТТГ и Т3св, в сравнении с оседлым аборигенным населением [3].

По литературным данным, у жителей Пензенской области заболевания щитовидной железы имели положительную корреляционную связь с содержанием минеральных веществ в воде и почве [8].

У здоровых жителей Архангельской области низкие значения тиреоидного индекса ИТИ, Т3 св и соотношений Т3/Т4 выявлены у лиц с повышенным уровнем Анти-ТПО и Анти-ТГ, что указывает на снижение показателя тканевого превращения тироксина в его биологический, более активный метаболит на фоне более высокой активности щитовидной железы, что подтверждают более высокие уровни Т4 [1].

Таким образом, более выраженные изменения уровня тиреоидных гормонов отмечены у женщин г. Алдан. Частота нарушений низкого уровня Т3св, Т3об, Т4 св отмечается у лиц, употребляющих фильтрованную воду, что требует дополнительного сравнительного изучения химического состава очищенной и неочищенной воды, потребляемой населением.

Литература

1. Горенко И.Н., Киприянова К.Е., Типисова Е.В. Тиреоидные гормоны и уровень антител у здоровых жителей Архангельской области // Экология человека. 2018. №9. С.36-41.
2. Gorenko I.N., Kipriyanova K.E., Tipisova E.V. Thyroid hormones and antibody levels in healthy residents of the Arkhangelsk region // Human Ecology. 2018. No.9. P.36-41 <https://cyberleninka.ru/article/n/tireoidnye-gormony-i-uroven-antitel-u-zdorovykh-zhiteley-arhangelskoy-oblasti>
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» по Республике Саха (Якутия) за 2017 г. Якутск, 2018. 240 с.
4. State report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation" for the Republic of Sakha (Yakutia) for 2017. Yakutsk. 2018. 240 p. URL: <https://14.rosпотреbnadzor.ru>. (date of appeal 22.05.2022).
5. Дубинин К.Н., Типисова Е.В. Роль гормонов системы гипофиз – щитовидная железа в обеспечении адаптационного потенциала у женщин Крайнего Севера // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т. 14, №5(2) - С.330-332.

Dubinin K.N., Tipisov E.V. Role of pituitary – thyroid system hormones in providing adaptive potential in far north women // News of the Samara Research Center of the Russian Academy of Sciences. 2012. Volume 14. No. 5(2). С.330-332.

4. Легостаева Я.Б., Гололобова А.Г. Анализ эколого-геохимического состояния почвенного покрова селитебных территорий алданского золотоносного района Якутии // Экология урбанизированных территорий. 2021. №1. С.47-53.

Legostaeva Ya.B., Gololobova A.G. Analysis of the ecological and geochemical condition of the soil cover of the allied territories of the Aldan golden-bearing region of Yakutia // Ecology of urbanized areas. 2021. No1. P.47-53 doi: 10.24412/1816-1863-2021-1-47-54. doi: 10.24412/1816-1863-2021-1-47-54.

5. Тиреоидный статус некоренных жителей Якутии и его нарушения как факторы риска артериальной гипертензии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / М.К. Лелькин. - Новосибирск: [б. и.], 2010. 26 с.

Thyroid status of non-native residents of Yakutia and its disturbances as risk factors for arterial hypertension: author dis. ... candy. med. science: 14.03.03 / M. K. Lelkin. - Novosibirsk : [b. i.], 2010. 26 p.

6. Радиационная обстановка РГП территории Республики Саха (Якутия) за 2021г.

RHP radiation situation of the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) for file:///C:/Users/Master/Desktop/Радиационная%20обстановка_РГП%20территории%20РС(Я)%20за%202021%20г.pdf

7. Экологическая ситуация в золотодобывающей промышленности Республики Саха (Якутия) / Аммосова М.Н., Киприянова Н.С., Матвеева И.П., Сальва А.М., Кардашевская Е.Г., Архипов Е.П. // Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты. 2014. № 15. С. 21-25.

Ecological situation in the gold mining industry of the Republic of Sakha (Yakutia) / Ammosova M.N., Kipriyanova N.S., Matveeva I.P., Salva A.M., Kardashevskaya E.G., Arkhipov E.P. // Fundamental and applied research: problems and results. 2014. No 15. p. 21–25

8. Калмин О.О., Калмина О.А. Выявление закономерностей влияния минерализации компонентов окружающей среды на частоту тиреоидной патологии у жителей Пензенской области // Bulletin of Medical Internet Conferences. 2015. Volume 5. Issue 7. С.1044-1048.

Kalmin O.O., Kalmina O.A. Detection of the regularities of the influence of mineralization of environmental components on the frequency of thyroid pathology in the inhabitants of the Penza region // Bulletin of Medical Internet Conferences. 2015. Volume 5. Issue 7. P.1044–1048 <https://medconfer.com/files/archive/2015-07/2015-07-6-A-5346.pdf>

9. Сравнительная характеристика липидного и гормонального статуса у жителей разных районов Республики Саха (Якутия) / С.Н. Алексеева, У.Д. Антипина, С.И. Птицына, и [др.] // Вестник Северо-Восточного федерального ун-та им. М. К. Аммосова: Медицинские науки. - №4(21). 2020. С.5-12.

Comparative characteristics of lipid and hormonal status among residents of different regions of the Republic of Sakha (Yakutia) / S.N. Alekseeva, U.D. Antipina, S.I. Ptitsyna, Yu.V. [et. al.] // Bulletin of Northeastern Federal University named after M. K. Ammosov: Medical Sciences. No 4(21). 2020. P.5-1

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.28

УДК 616.127-053-84

С.И. Софронова, А.Н. Романова

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НЕКОТОРЫМИ КАРДИО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА

Проведено исследование по типу «случай» и «контроль» среди лиц некоренного населения в Южной Якутии, страдающих артериальной гипертензией (АГ), при наличии и отсутствии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Группы сравнения были сопоставимы по возрасту. У пациентов основной группы имелись статистически значимо высокие показатели систолического АД, средних значений ИМТ и ОТ по сравнению с пациентами без НАЖБП. У гипертоников в сочетании с НАЖБП шанс развития ожирения более чем в 4 раза больше по сравнению с контролем. У гипертоников с НАЖБП имела значимо высокая частота атерогенной дислипидемии. Проведенный ROC-анализ показал прогностическую значимость факторов риска, таких, как ИМТ, ОТ, ТГ и уровня АД с риском развития НАЖБП у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, дислипидемия, прогностическая значимость.

A study was conducted by type "case" and "control" among the non-indigenous population in south Yakutia with arterial hypertension (AH) in the presence and absence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The groups were comparable in age. Patients in the main group had statistically significantly high systolic blood pressure, average BMI and WC values compared with patients without NAFLD. In hypertensive patients in combination with NAFLD, the chance of developing obesity is more than 4 times higher compared to the control. Hypertensive patients with NAFLD had a significantly high incidence of atherogenic dyslipidemia. The conducted ROC analysis showed the prognostic significance of risk factors such as BMI, OT, TG and blood pressure levels with the risk of developing NAFLD in patients with hypertension.

Keywords: arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, dyslipidemia, prognostic significance.

Артериальная гипертензия (АГ) по настоящее время является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой патологии, и с каждым годом распространенность ее увеличивается [1, 14]. Также во всем мире отмечается неуклонный рост частоты распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), по предварительным данным, поражая более четверти взрослого населения [3, 15]. Как и АГ, НАЖБП является предиктором метаболического синдрома, имея зачастую общие патофизиологические механизмы развития. Влияние НАЖБП на риск развития АГ остается неясным и широко обсуждаемым в научном сообществе [8, 16]. Кросс-секционное многоцентровое исследование NHANES [16] и метаанализ крупномасштабного 11-когортного исследования в препандемический период выявили сопряженность между развитием артериальной гипертензии

и риском развития НАЖБП [6, 9, 11, 12]. Однако причинно-следственная связь между ними остается неясной.

Цель исследования: выявить взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени у больных с артериальной гипертензией с некоторыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на территории южной Якутии.

Материалы и методы исследования. Проведено экспедиционное обследование лиц трудоспособного возраста некоренной национальности в Южной Якутии с участием врачей - терапевта и узких специальностей, а также специалистов вспомогательной службы. Всего на исследование приглашено 200 чел. из списка работников предприятия, из них подошли 174 чел., отклик составил 87%.

Для дальнейшего исследования отобрано 98 чел. с установленной эссенциальной гипертензией. За АГ принимали уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ [1, 14].

Для дальнейшего исследования были сформированы две группы из лиц с повышенным АД: основная группа (случай), состоящая из лиц с уста-

новленной АГ в сочетании с НАЖБП (29 чел.), и контрольная (контроль) - АГ без НАЖБП (n=69).

Критерии исключения: АГ 3 стадии, 3 степени, вторичная артериальная гипертензия, другие заболевания печени, (вирусные гепатиты, цирроз печени, рак печени, алкогольный гепатит), сахарный диабет, онкологические заболевания.

При проведении исследования руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008), а также протоколом Комитета по биоэтике при Якутском научном центре комплексных медицинских проблем.

Диагноз «Неалкогольная жировая болезнь печени» выставлялся на основании проведенного ультразвукового исследования печени натощак и заключения врача терапевта. Эхопризнаками являлись дистальное затухание эхосигнала, диффузная повышенная эхогенность печени по сравнению с почками, нечеткость или обеднение сосудистого рисунка. Исключением явились алкогольное поражение печени, хронические вирусные гепатиты и циррозы. Руководствовались клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП 2022 г. [3].

СОФРОНОВА Саргылана Ивановна – к.м.н., гл.н.с.-руководитель отдела ЯНЦ КМП, Якутск, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru; **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор ЯНЦ КМП, ORCID: 0000-0002-4817-5315, ranik@mail.ru.

Индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кетле II, рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)}/\text{рост (м}^2\text{)}$. Избыточная масса тела выставилась при значении $\text{ИМТ} \geq 25$ и < 30 кг/м², ожирение регистрировали при $\text{ИМТ} \geq 30$ кг/м² [4].

Для выявления типа ожирения и его выраженности производится измерение окружности талии (ОТ). ОТ измеряют в положении стоя, на пациентах должно быть только нижнее белье. Точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Она необязательно должна находиться на уровне пупка. При ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин можно предположить наличие у пациента абдоминального типа ожирения [2].

Лабораторные методы исследования включали: определение липидного обмена (общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ)), и глюкозы крови.

Для определения частоты нарушений липидного обмена использованы российские клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена 2023 г. [5]. Гипергликемию (ГГ) натошак устанавливали при уровне глюкозы $\geq 6,0$ ммоль/л.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы IBM SPSS Statistics (26.0). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (%), количественные - с помощью среднего значения и стандартной ошибки среднего значения, а также медианы (Ме), и межквартильным размахом (Q25-Q75). Сравнение частот проводили при помощи критерия Спирмена χ^2 с поправкой Йейтса, отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Для анализа корреляции применен коэффициент Спирмена. Статистическая значимость различий (p) принималась менее 0,05. Прогностическая значимость между количественными показателями также проводили с помощью логистической регрессии и ROC-анализа.

Результаты и обсуждение. Проведен сравнительный анализ клинико-демографических показателей пациентов с АГ с НАЖБП (основная группа) и без НАЖБП (контроль). Результаты анализа приведены в табл. 1. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту. Но при этом у пациентов

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с АГ

Показатель	Основная группа (АГ+НАЖБП)	Контрольная группа (АГ)	P
Возраст, годы, Ме (Q25; Q75)	49 (42,5; 54)	49 (40,5; 57)	0,792
Пол м/ж, n (%)	11/18 (37,9/62,1)	30/39 (43,5/56,5)	0,611
АГ 1 стадии, n (%)	5 (17,2)	21 (30,4)	0,177
АГ 2 стадии, n (%)	24 (82,8)	48 (69,6)	
АГ 1 степени, n (%)	7 (24,1)	26 (37,7)	0,195
АГ 2 степени, n (%)	22 (75,9)	43 (62,3)	
САД, мм рт. ст. (M $\pm$ m)	152,07 $\pm$ 2,45	143,33 $\pm$ 2,63	0,048
ДАД, мм рт. ст. (M $\pm$ m)	91,21 $\pm$ 1,52	88,48 $\pm$ 1,27	0,217
ИМТ, кг/м ² (M $\pm$ m)	34,07 $\pm$ 0,82	29,51 $\pm$ 0,56	<0,001
ОТ, см (M $\pm$ m)	106,45 $\pm$ 1,91	94,90 $\pm$ 1,47	<0,001

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

основной группы имелись статистически значимо высокие показатели систолического АД, средних значений ИМТ и ОТ по сравнению с пациентами без НАЖБП, показывая значимость сочетания с коморбидной патологией. Наши данные согласуются с литературными данными, где риск развития НАЖБП увеличивается с ИМТ и ОТ [15, 16].

Для корреляционного анализа нами проведена параллель силы и направления связи систолического АД (САД) с антропометрическими данными у гипертоников в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности. В обеих группах сравнения определена сопереженность с антропометрическими показателями. Как в основной группе, так и в контрольной САД и диастолическое АД (ДАД) статистически значимо коррелировали с ИМТ: у пациентов АГ с НАЖБП ($r=0,425$, $p=0,022$; $r=0,418$, $p=0,024$; соответственно); в контрольной группе ($r=0,264$, $p=0,028$; $r=0,263$, $p=0,029$; соответственно).

В группе АГ+НАЖБП у подавляю-

щего числа пациентов ИМТ превышал 30 кг/м², что составило 82,8% ($n=24$), у 5 чел., или 17,2%, имелась избыточная масса тела. Что касается лиц с изолированной АГ, то 52,2% из них имели ожирение по ИМТ ($n=36$), избыточную массу тела 20 чел., или 29%, остальные 13 чел., или 18,8%, имели нормальный ИМТ. Риск развития ожирения в основной группе превышал более чем в 4 раза (ОШ 4,400 [95% ДИ 1,505-12,867] ($p=0,018$)).

С окружностью талии получена положительная корреляция в обеих группах: наиболее сильная в группе гипертоников с наличием НАЖБП ($r=0,436$, $p<0,001$), средней силы в группе гипертоников без НАЖБП ($r=0,241$, $p=0,036$). АО отмечалось у всех лиц основной группы (100%), в контрольной - у большинства (82,6%), различия между ними статистически значимые ($\chi^2=5,747$, $p=0,017$).

Таким образом, ключевым связующим звеном, влияющим на ассоциацию АГ с НАЖБП, явилось ожирение как по ИМТ, так и абдоминальный тип

Таблица 2

Средние медианные значения метаболических показателей крови у гипертоников при наличии и отсутствии НАЖБП

Показатели	Основная группа (n=29)		Контроль (n=69)		P
	Ме	Q25; Q75	Ме	Q25; Q75	
ОХС	5,01	4,85; 5,61	5,01	4,84; 6,04	0,205
ЛПНП	2,61	1,81; 3,11	2,37	1,45; 2,35	0,833
ЛПВП	1,62	1,36; 1,87	2,01	1,51; 2,47	0,003
ТГ	2,18	1,56; 2,88	1,58	1,15; 2,80	0,539
Глюкоза	5,3	4,8; 6,0	5,2	4,9; 5,7	0,818

Таблица 3

Сравнительный анализ липидно-метаболических нарушений у гипертоников при наличии и отсутствии НАЖБП

Показатели	Основная группа, n (%)	Контроль, n (%)	χ^2	ОШ [95%ДИ]	P
ГХС	15 (51,7)	35 (50,7)	0,008	1,041 [0,437-2,479]	0,928
ГХС ЛПНП	19 (65,5)	29 (42,0)	0,776	2,621 [1,063-6,463]	0,036
Гипо- α -ХС	2 (6,9)	1 (1,4)	2,042	5,037 [0,438-57,880]	0,153
ГТГ	21 (72,4)	32 (46,4)	5,574	3,035 [1,183-7,784]	0,018
ГГ	11 (37,9)	21 (30,4)	1,375	1,397 [0,563-3,465]	0,241

со значимой разницей. Полученные нами результаты подтверждают результаты крупномасштабных исследований NHANES [16] и PROSPERO [13].

Для определения коморбидного влияния НАЖБП на АГ нами проведен сравнительный анализ метаболических нарушений у гипертоников при наличии и отсутствии НАЖБП.

Проведена характеристика средних концентраций метаболических показателей в сравниваемых группах (табл. 2). У гипертоников с НАЖБП медианы концентраций ОХС, ХС ЛПНП, ТГ статистически незначимо превышали таковые группы контроля. Медиана ТГ в основной группе превышала референсные значения. Статистически значимо ниже отмечалась медиана ХС ЛПВП в основной группе по сравнению с контролем.

Далее проведен дальнейший анализ, отягчает ли существующую эссенциальную гипотензию коморбидная патология со стороны печени. Как показано в табл. 3, метаболические нарушения наиболее часто выявлялись в группе гипертоников с сопутствующей коморбидной патологией, имели статистически значимые отличия в частоте встречаемости атерогенных фракций дислипидемии, в частности относительно ГХС ЛПНП и ГТГ ($p < 0,05$). Если общие медианы этих показателей не имели значимых различий, то превышение их референсных значений в основной группе показали влияние НАЖБП на риск отягощения атеросклероза и возможных сосудистых осложнений в дальнейшем.

Проведен корреляционный анализ САД с липидным и углеводным спектром. В основной группе получены значимые корреляционные связи САД только с ОХС ($r = 0,368$, $p = 0,049$), с остальными параметрами крови сопряженность незначима: ТГ ($r = 0,137$, $p = 0,479$), ЛПВП ($r = 0,041$, $p = 0,834$), ЛПВП ($r = 0,301$, $p = 0,112$), глюкозой крови ($r = 0,305$, $p = 0,108$). У гипертоников без НАЖБП САД не имело значимой сопряженности ни с одним показателем липидного и углеводного обменов ($p > 0,05$).

Для оценки прогностической значимости, определения причинно-следственных связей между АГ, факторами риска и НАЖБП проведен анализ чувствительности и специфичности моделей или ROC-анализ.

Для анализа связи с развитием НАЖБП у гипертоников проведена логистическая регрессия ROC-анализа с антропометрическими показателями и уровнями систолического и диасто-

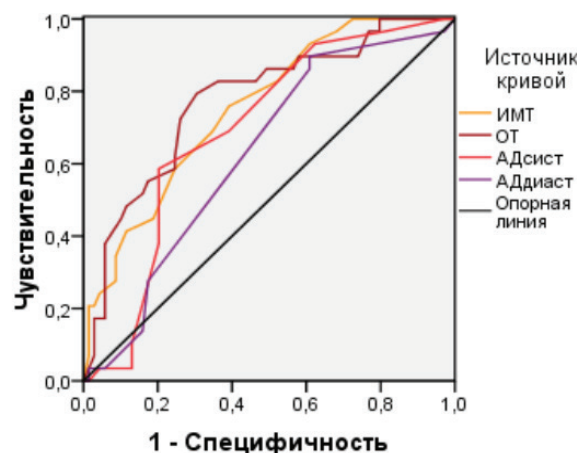


Рис. 1. ROC-кривая зависимости ИМТ, ОТ, АД в прогнозировании риска НАЖБП

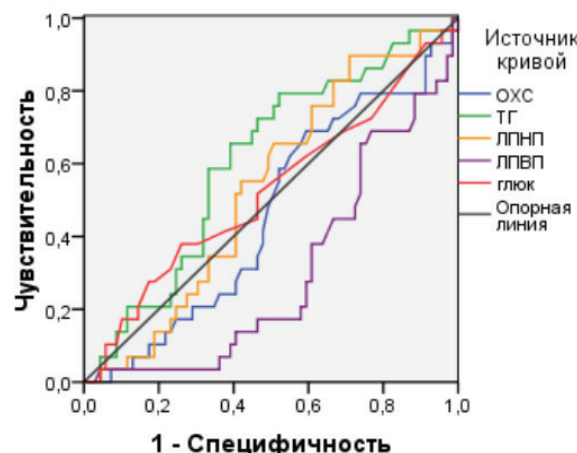


Рис. 2. ROC-кривая параметров липидного и углеводного обменов в прогнозировании риска НАЖБП

лического АД (рис.1). Площадь под кривой с хорошей информативностью наиболее чувствительная для ОТ, AUC (AreaUnderCurve) которого составила $0,776 \pm 0,052$ [95% ДИ: 0,674-0,877], со статистической значимостью ($p < 0,001$), и для ИМТ с AUC $0,753 \pm 0,051$ [95% ДИ: 0,654-0,852] ($p < 0,001$). Среднее качество прогностической силы моделей получено для систолического и

диастолического АД, где AUC составила $0,693 \pm 0,055$ [95% ДИ: 0,586-0,801] ($p = 0,003$), и $0,626 \pm 0,059$ [95% ДИ: 0,512-0,741] ($p = 0,049$) соответственно.

Что касается показателей липидного и углеводного обменов, как показано на рис. 2, прогностическая значимость в отношении риска развития НАЖБП не получена, кроме ТГ с удовлетворительной информативностью, где AUC

составила $0,608 \pm 0,061$ [95% ДИ: 0,489-0,727] ($p=0,092$).

Таким образом, проведенный ROC-анализ показал прогностическую значимость факторов риска, таких как ИМТ, ОТ, ТГ, и уровня АД с риском развития НАЖБП у больных АГ.

Заключение. НАЖБП, имея общие патофизиологические механизмы развития с АГ, усугубляет течение болезни, так как сама АГ является предиктором развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Это подтверждает, что в группе коморбидных пациентов отмечались значимо высокие показатели систолического АД, ожирения по ИМТ, абдоминального ожирения, ГХС ЛПНП и ГТГ. Малоактивный образ жизни и переизбыток создают условие для эпидемических масштабов распространения ожирения и, следовательно, НАЖБП. Сама НАЖБП, потенцируя АГ, может привести к развитию метаболического синдрома и сахарному диабету 2 типа, увеличению смертности от сердечно-сосудистых катастроф. Длительно протекающая НАЖБП под влиянием ряда факторов рано или поздно может привести к развитию стеатогепатита, фиброза печени, декомпенсированному циррозу и далее гепатоцеллюлярной карциноме. Необходимы программы повышения осведомленности о наличии НАЖБП, своевременное внедрение стратегии изменения образа жизни, снижение веса, увеличение физической активности среди населения, диета со сниженным содержанием углеводов и жиров, гепатопротекторное лечение, что, возможно, поможет, если не обратить вспять, то замедлить течение болезни.

Литература

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2024. 9(29). С. 230-329. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117
2. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2023. Т.28, №5. С.119-249. DOI:10.15829/1560-4071-2023-545
3. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines / S.A. Boytsov [et al.] // Russian journal of cardiology. 2023. Vol. 28, No. 5. P. 119-249. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452
3. Клинические рекомендации российско-го общества по изучению печени, российской гастроэнтерологической ассоциации, российской ассоциации эндокринологов, российской ассоциации геронтологов и гериатров и национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022. Т.32, №4. С. 104-140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
4. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease / V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, M.S. Zharkova [et al.] // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology. 2022. Vol. 32, No. 4. P. 104-140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
5. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18, №1. С. 5-99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>
6. Interdisciplinary clinical guidelines "Treatment of obesity and comorbid diseases" / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, G.A. Melnichenko [et al.] // Obesity and Metabolism. 2021. Vol. 18, No. 1. P. 5-99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>
7. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М.В. Ежов, В.В. Кухарчук, И.В. Сергиенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2023. Т.28, №5. С. 250-297. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
8. Lipid Metabolism Disorders. Clinical Guidelines 2023 / M.V. Yezhov, V.V. Kukharchuk, I.V. Sergienko [et al.] // Russian Journal of Cardiology. 2023. Vol. 28, No. 5. P. 250-297. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
9. Aneni EC, Oni ET, Martin SS, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. J Hypertens 2015;33:1207-1214. doi: 10.1097/HJH.0000000000000532.
7. Ciardullo S, Grassi G, Mancia G, Gianluca P. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2022; 34(4): 365-371. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002299
8. Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2022; 42(6):e168-e185. doi: 10.1161/ATV.0000000000000015
9. Huang Q, Yu H, Zhong X, Tian Y, Cui Z, Quan Z. Association between hypertension and nonalcoholic fatty liver disease: A cross-sectional and meta-analysis study. J Hum Hypertens 2023;37:313-320. doi: 10.1038/s41371-022-00686-w.
10. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K, et al. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis associated cirrhosis in the United States: An analysis of National Health and Nutrition Examination Survey data // Am J Gastroenterol 2017; 112: 581-587. doi: 10.1038/ajg.2017.5
11. Li G, Peng Y, Chen Z, Li H, Liu D, Ye X. Bidirectional association between hypertension and NAFLD: A systematic review and meta-analysis of observational studies // Int J Endocrinol. 2022; 8463640. doi: 10.1155/2022/8463640
12. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NAFLD: Cause or consequence? // J Hepatol. 2018; 68: 335-352. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.021.
13. Quek Jingxuan, Chan Kai En, Wong Zhen Yu, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis // Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023; 8(1): 20-30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. 2018; 39(33): 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
15. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016; 64: 73-84.
16. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective // Journal of Hepatology. 2019; 70(3): 531-544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
17. Yuan M, He J, Hu Xue, et al. Hypertension and NAFLD risk: Insights from the NHANES 2017-2018 and Mendelian randomization analyses // Observational Study Chin Med J (Engl). 2024;137(4):457-464. doi: 10.1097/CM9.0000000000002753. Epub 2023 Jul 14.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.М. Пальшина, Н.Н. Силина, А.Б. Огорокова, К.И. Иванов,
Е.В. Россейкин, Е.Е. Кобзев, А.И. Борисов, В.А. Гоголев

СИНДРОМ БЛАНДА-УАЙТА-ГАРЛАНДА: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТКИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.29

УДК 616.132.2:616.131.3-007.22

Синдром Бланда-Уайта-Гарланда (СБУГ) – редкая, с высоким риском летального исхода в младенческом возрасте и внезапной смерти взрослых, аномалия отхождения левой коронарной артерии (ЛКА) от легочной артерии (ЛА) (ALCAPA – anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery). В 85-90% случаев дети без радикального оперативного лечения не доживают до года. В нашем клиническом случае у пациентки 36 лет заболевание дебютировало рецидивирующими желудочковыми аритмиями. Визуализирующие методы диагностики выявили у пациентки, кроме патологии ЛКА, индивидуальные анатомические особенности коронарного русла, которые обеспечивали адекватную перфузию миокарда и поддерживали достаточный миокардиальный резерв. Пациентке в ФЦССХ г. Хабаровска была выполнена сочетанная операция: протезирование ствола ЛКА сосудистым протезом «Vascutek PTFE» №6. Пластика легочного ствола (ЛС) заплатой из аутоперикарда. Пластика митрального клапана (МК) на опорном кольце «МедИнж» №28. Послеоперационный период протекал без осложнений. Срок динамического наблюдения составил 22 мес. В настоящее время пациентка в удовлетворительном состоянии, трудоспособна.

Ключевые слова: синдром Бланда-Уайта-Гарланда, аномалия отхождения левой коронарной артерии, ALCAPA.

Bland-White-Garland syndrome (SBUG) is a rare, high-risk fatal outcome in infancy and sudden death in adults, an anomaly of the divergence of the left coronary artery (LCA) from the pulmonary artery (PA) (ALCAPA - abnormal left coronary artery arising from the pulmonary artery). In 85-90% of cases, children without radical surgical treatment do not live up to a year. In our clinical case, in a 36-year-old patient, the disease debuted with recurrent ventricular arrhythmias. Imaging diagnostic methods coronary angiography, spiral computed tomography, magnetic resonance imaging of the heart revealed in the patient, in addition to the pathology of the LCA, individual anatomical features of the coronary bed, which provided adequate myocardial perfusion and maintained sufficient myocardial reserve. A combined operation was performed on a patient at the "Federal Center for Cardiovascular Surgery" of Khabarovsk: prosthetics of the LCA trunk with a vascular prosthesis "Vascutek PTFE" № 6. Plastic surgery of the pulmonary trunk (PT) with a patch from the autopericardium. Mitral valve repair (MV) on the "MedInj" support ring № 28. The postoperative period was uneventful. The period of dynamic observation was 22 months. Currently, the patient is in a satisfactory condition and is able to work. Given the different clinical variants of SBUG, specialists providing primary health care - district pediatricians, internists, cardiologists - should be wary of this rare but life-threatening congenital malformation.

Keywords: Bland-White-Garland syndrome, anomaly of the left coronary artery, ALCAPA.

ПАЛЬШИНА Аида Михайловна – к.м.н., доцент, доцент Медицинского института Северо-Восточн. федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, aidapal18@gmail.com, ORCID 0000-0002-1660-7136; **СИЛИНА Наталья Николаевна** – зав. отд. Респ. кардиососуд. центра Респ. б-цы №1–Национальн. центра медицины им. М.Е. Николаева (г. Якутск); **ОКОРОКОВА Анастасия Борисовна** – врач кардиолог РКЦ РБ №1–НЦМ; **ИВАНОВ Кюндюл Иванович** – д.м.н., директор РКЦ РБ №1–НЦМ; **РОССЕЙКИН Евгений Владимирович** – д.м.н., проф., гл. врач Федеральн. центра сердечно-сосуд. хирургии МЗ РФ (г. Хабаровск), ORCID 0000-0003-0784-2246; **КОБЗЕВ Евгений Евгеньевич** – врач сердечно-сосуд. хирург, зав. отд. №2 Федеральн. центра сердечно-сосуд. хирургии, ORCID 0000-0002-3628-1743; **БОРИСОВ Алексей Иннокентьевич** – ординатор 1-го года обучения спец. «Кардиология», ассистент кафедры МИ СВФУ, ORCID 0000-00027675-1519; **ГОГОЛЕВ Владислав Афанасьевич** – ординатор 2-го года обучения спец. «Терапия», ассистент кафедры МИ СВФУ, ORCID 0009-0005-2367-0132.

Введение. Синдром Бланда-Уайта-Гарланда (СБУГ) – редкая врожденная патология сердца, при которой левая коронарная артерия (ЛКА) отходит не от левого коронарного синуса, а от ствола легочной артерии (ЛА) (ALCAPA – anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery). СБУГ чаще наблюдается у пациентов женского пола, которые погибают в раннем младенческом возрасте или во взрослом периоде от внезапной смерти [3]. В 1886 г. Н. St. J. Brooks сделал первое описание врожденной аномалии ЛКА, затем А.И. Абрикосов, основатель российской и советской школы патологической анатомии, в 1911 г. впервые на аутопсии у 5-месячного ребёнка обнаружил и описал данную патологию [6]. Далее в 1933 г. Е. Bland, P.D. White и J. Garland представили клинические и ЭКГ-признаки данного порока [8].

Факторы риска и причины формирования у плода этой врожденной аномалии до сих пор дискуссионны. По данным Л.А. Бокерия, частота врожденных аномалий коронарных артерий

(КА) составляет 1,3% среди пациентов, прошедших коронароангиографию (КАГ). На долю СБУГ приходится 0,25-0,5% от всех аномалий [1].

Встречаются 4 варианта этой аномалии, когда от ЛА могут отходить ЛКА, правая коронарная артерия (ПКА), одновременно ЛКА и ПКА или добавочная коронарная артерия. В зависимости от варианта развивается повреждение тех сегментов миокарда, к которым доставляется неоксигенированная кровь. СБУГ проходит в своем развитии 3 основные патофизиологические фазы: на 1-й фазе в пренатальном периоде высокое давление в ЛА обеспечивает адекватный кровоток в ЛКА; 2-я фаза – критическая, связана с падением давления в ЛА и развитием межкоронарных анастомозов; 3-я фаза характеризуется высоким систолическим давлением в ПКА, чем в аномальной ЛКА [4].

Клиническая картина зависит от типа СБУГ. «Инфантильный» тип протекает со «стенокардией кормления» с появлением у ребенка внезапного

беспокойства, тахипноэ, кашля, бледности, акроцианоза. Приступы также могут провоцироваться плачем, дефекацией. Нарастающее ухудшение миокардиального кровотока у ребенка приводит к нестабильной стенокардии и инфаркту миокарда (ИМ). После перенесенного ИМ развивается ишемическая кардиомиопатия. В 85-90% случаев дети без радикального оперативного лечения не доживают до года [9]. Если проходит этот опасный для жизни ребенка период, то может наступить стабилизация состояния. При «взрослом» типе СБУГ нередко возникает внезапная сердечная смерть, часто без предшествующих признаков сердечной недостаточности.

Представляем наше клиническое наблюдение СБУГ у пациентки молодого возраста. Пациентка дала информированное согласие на публикацию истории болезни.

Клиническое наблюдение. Пациентка С., 36 лет, в сентябре 2022 г. была экстренно доставлена СМП в Республиканский кардио-сосудистый центр (РКСЦ). Из анамнеза болезни выяснено, что ночью муж обнаружил жену без сознания с хрипящим дыханием. Сразу, вызвав СМП, начал проводить непрямой массаж сердца. На ЭКГ зарегистрирована фибрилляция желудочков (ФЖ). Выполнены сердечно-легочная реанимация, дефибрилляция, интубация трахеи. Со слов матери, до 3 лет беспокоили частые приступы: синели губы, периодически «останавливалось» сердце. Была направлена в НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск), где была диагностирована дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), недостаточность митрального клапана (МК) 2 ст. и рекомендована пересадка сердца. Но с этого времени до 16 лет приступы беспокоили редко. Пациентка замужем. 1 беременность, которая закончилась родами через кесарево сечение в возрасте 23 лет.

Пациентке экстренно была выполнена КАГ: тип кровоснабжения правовенечный. Ствол ЛКА в типичном месте не визуализируется. ПКА проходима, гипертрофирована, в диаметре до 6,5 мм, без признаков стенозирования. Отмечается контрастирование передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) и огибающей ветви (ОВ) за счет межсистемных перетоков и сброс контрастного вещества из ствола ЛКА в ЛА.

По данным ТТ ЭхоКГ: Расширение полости левого желудочка (ЛЖ): КДР 6,4 см, КСР 4,9 см. КДО 102 мл, КСО 52 мл, УО 50 мл. МК: створки уплотнены, регургитация 3 ст. Гипокинез передней,

переднебоковой, передне-перегородочной стенок в базальном и среднем сегментах. Фракция выброса (ФВ) 48% (по Симпсону).

На 8-е сутки пациентка потеряла сознание, начаты реанимационные мероприятия. На ЭКГ - ФЖ, была проведена дефибрилляция с восстановлением синусового ритма. Учитывая эпизоды брадикардии, был имплантирован временный эндокардиальный стимулятор (ВЭКС).

Для определения анатомического и функционального состояния коронарного русла была проведена спиральная компьютерная томография (СКТ) сердца в ангиорежиме с контрастированием: увеличение размеров ПП, ЛП, ЛЖ. Ствол ЛА 2,9 см, правая ЛА 1,9 см, левая ЛА 1,8 см. ЛЖ: КДО 188,89 мл, КСО 89,5 мл, УО 99,38 мл. Гипокинез в передне-верхушечном (13), верхушечно-перегородочном (14), базальном нижне-боковом (15) сегментах. Гиперперфузия в среднем переднем (7), передне-верхушечном (13) сегментах. Правовенечный тип кровоснабжения. От правого коронарного синуса отходят 2 артерии: ПКА и дополнительная извитая ветвь по передней стенке.

Ствол ЛКА отходит от ЛА. От нее отходят 3 ветви: ПМЖВ, ПВ и ОВ. От ОВ отходит веточка в левый коронарный синус. Коронарные артерии гипертрофированы, имеют извитой ход, без признаков стенозирования. Включений кальция не отмечается. Имеются мелкие коллатеральные сосуды от нисходящей аорты (рис. 1).

С целью оценки тяжести ишемического повреждения миокарда, клапанных структур, гемодинамических показателей была проведена МРТ сердца: умеренное расширение ЛП, ЛЖ и ПП. Зона гипокинеза в области 7 сегмента. ФВ 39%; УО 66,8 мл; СВ 5,5 л/мин; КДО 172,6 мл; КСО 105,6 мл. При перфузионном исследовании зон патологического отставания не выявлено. На отсроченных сканах после введения контраста наблюдается его накопление в области среднего переднего сегмента (7) размерами 0,8-0,4 см с локальным истончением миокарда. На Т1-картировании значение Эпсилон 32,5% (референтное значение 30%).

Были проведены телемедицинские консультации с ведущими российскими федеральными центрами: НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новоси-

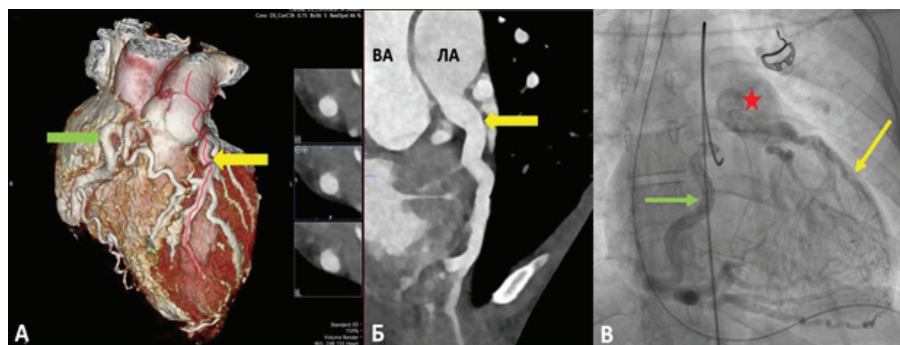


Рис. 1. Дооперационная СКТ сердца и КАГ: А и Б - ствол ЛКА отходит от ЛА (желтая стрелка), ПКА (зеленая стрелка); В - увеличенная ПКА (зеленая стрелка) ретроградно заполняет бассейн ЛКА (желтая стрелка) и легочную артерию (красная звездочка). ВА - восходящая аорта, ЛА - легочная артерия

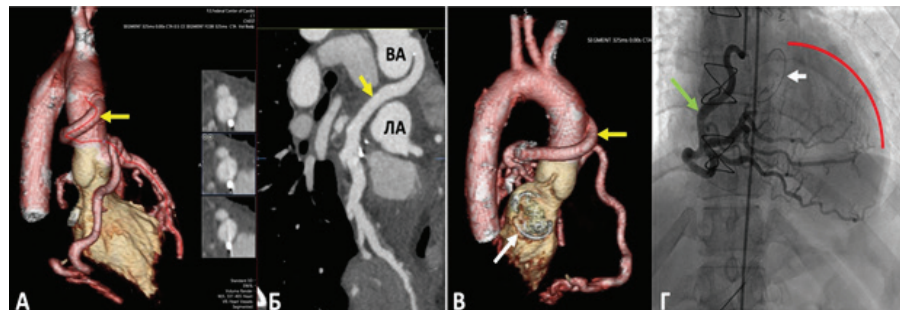


Рис. 2. Контрольная КАГ и СКТ: А, Б и В - протез ствола ЛКА (желтая стрелка) проходит между аортой и легочным стволом, опорное кольцо митрального клапана (белая стрелка); Г - ПКА меньшего диаметра (зеленая стрелка), отсутствует ретроградное заполнение бассейна ЛКА (красная линия), тень опорного кольца митрального клапана (белая стрелка). ВА - восходящая аорта, ЛА - легочная артерия

бирск), ФЦССХ (г. Хабаровск), НМИЦ РАН (г. Томск), НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова (г. Москва). Получен положительный ответ из ФЦССХ г. Хабаровска: показано оперативное лечение в объеме хирургической реваскуляризации коронарного бассейна.

Пациентке в октябре 2022 г. в была выполнена сочетанная операция: протезирование ствола ЛКА сосудистым протезом «Vascutek PTFE» №6. Пластика ЛС заплатой из аутоперикарда. Пластика митрального клапана на опорном кольце «МедИнж» №28. На контрольной КАГ: Ствол ЛКА: протез проходим. В ПКА, ПМЖВ, ОВ окклюзионно-стенозического поражения не выявлено. Реваскуляризация миокарда не показана (рис.2).

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Срок наблюдения 22 мес. Жалоб активных не предъявляет. Пациентка трудоспособна, привержена к назначенной терапии.

Обсуждение. Клиническая картина «взрослого» типа СБУГ многолика, включая бессимптомное течение, которое можно обнаружить при медицинских осмотрах [7,10]. У нашей пациентки манифестация произошла с пароксизмов ФЖ. По результатам визуализирующих методов диагностики были выявлены индивидуальные особенности коронарного русла, которые обеспечивали адекватную перфузию миокарда. Немаловажный факт, что у пациентки, несмотря на ремоделирование ЛЖ, не наблюдалось признаков сердечной недостаточности. В связи с этим не исключается функционирование сосудов Вьессена-Тебезия, которые расположены интрамурально и анастомозируют как с артериальными, так и венозными сосудами, тем самым обеспечивая компенсаторную перфузию ишемизированного миокарда [5].

Восстановление размеров и объемов ЛЖ можно объяснить феноменом хронической гибернации при длительном дефиците коронарного кровотока [2].

Заключение. При СБУГ единственным методом лечения является хирургическое восстановление биартериального коронарного кровотока для снижения риска развития фатальных аритмий при ишемическом ремоделировании ЛЖ. На примере данного случая продемонстрировано квалифицированное лечение на всех этапах оказания медицинской помощи: 1-я помощь, скорая специализированная, кардиореанимационная, специализированная кардиологическая, высокотехнологичная кардиохирургическая, которые проводились по абсолютным жизненным показаниям. Учитывая различные клинические варианты СБУГ у специалистов, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, - участковых педиатров, терапевтов, кардиологов, должна быть настороженность в отношении этого редко, но опасного для жизни пациентов врожденного заболевания.

Литература

1. Бокерия Л.А., Иващенко Д.К. Синдром Бланда-Уайта-Гарланда: этиопатогенетические особенности механических осложнений // Детские болезни сердца и сосудов. 2016;13(1):23-32.
2. Bokeria, L. A., Ivashchenko, D. K. Bland-White-Garland syndrome: etiopathogenetic features of mechanical complications // Children's heart and vascular diseases. 2016; 13(1):23-32.
3. Галагудза М.М., Сонин Д.Л., Александров И.В. Гибернация миокарда: молекулярные механизмы, клиническая значимость и методы диагностики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(3):9-15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-3-9-15>.
4. Galagudza M.M., Sonin D.L., Aleksandrov I.V. Myocardial hibernation: molecular mechanisms, clinical significance and diagnostic methods//

Regional blood circulation and microcirculation. 2019;18(3):9-15.

3. Клинический случай аномального отхождения левой коронарной артерии от ствола легочной артерии (Синдром Бланда-Уайта-Гарланда) у взрослой пациентки. / Поворозный А.О. [и др]. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;3:199-203.

A clinical case of abnormal divergence of the left coronary artery from the trunk of the pulmonary artery (Bland-White-Garland syndrome) in an adult patient / Povorozny A.O., [et al]. // Complex problems of cardiovascular diseases. 2022;3:199-203.

4. Редкий случай синдрома Бланда-Уайта-Гарланда у взрослой пациентки / Алексеева, Ю. М. [и др]. // Kardiologiya. 2012;11:4-14.

A rare case of Bland-White-Garland syndrome in an adult patient. / Alekseeva, Y. M., [et al]. // Cardiology. 2012;11:4-14.

5. Роль экстра- и интракардиального коллатерального кровообращения у пациентов с хронической формой ИБС / Шевченко Ю.Л. [и др] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2018;13(4):10-17.

The role of extra- and intracardial collateral circulation in patients with chronic coronary artery disease. / Shevchenko Y.L., [et al] // Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov. 2018;13(4):10-17.

6. Abrikosoff A. Aneurysma des linken Herzventrikels mit abnormer Abgangsstelle der linken Koronararterie von der Pulmonalis bei einem fünfmonatlichen Kinde. Virchows Arch. path Anat. 1911;203:413-420.

7. ALCAPA in adult asymptomatic patient: A case report. / Talkhatova S. [et al]. // Int J Surg Case Rep. 2023;109:108521. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108521.

8. Bland E.F., White P.D., Garland J. Congenital anomalies of the coronary arteries: report of an unusual case associated with cardiac hypertrophy // Am Heart J:8(6):787-801. doi: 10.1016/S0002-8703(33)90140-415.

9. Case report of asymptomatic very late presentation of ALCAPA syndrome: review of the literature since pathophysiology until treatment / Cambrono-Cortinas E. [et al] // Eur Heart J Case Rep. 2020;4(5):1-5. doi: 10.1093/ehjcr/ytta257.

10. Keng-Yi Wu., Shu-meng Cheng. An extremely rare case of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery concomitant with noncompaction of the ventricular myocardium in a half marathon runner // International Research Journal of Medicine and Biomedical Sciences. 2020;5(2):13-18.

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.30

УДК 617.741-004.1-053.1

САВВИНА Майя Семеновна – к.м.н., с.н.с., ЯНЦ КМП; maya_savvina@mail.ru, **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **МЕЛЬЧАНОВА Галина Михайловна** – врач-гастроэнтеролог ПЦ РБ№1 – НЦМ; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; зав. лаб. ЯНЦ КМП; **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студент МИ СВФУ; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – преподаватель СПб ГПМУ.

М.С. Саввина, О.Н. Иванова, Г.М. Мельчанова, Т.Е. Бурцева, И.С. Иванова, М.П. Слободчикова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АЛЬБИНИЗМА У РЕБЕНКА 12 ЛЕТ

В статье представлен клинический пример ребенка с глазоконным альбинизмом 1А типа. Установлен тип альбинизма и выявлены сопутствующие заболевания. Глазоконный альбинизм - это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, при котором кроме глазного альбинизма имеется гипопигментация кожи и волос.

Ключевые слова: глазоконный альбинизм 1А типа, снижение зрения, пигментация, Якутия, Арктика.

The article presents a clinical follow-up of a child with oculocutaneous albinism type 1A. For the first time, the type of albinism was established and concomitant diseases were identified. Oculocutaneous albinism is a disease with an autosomal recessive type of inheritance, in which, in addition to ocular albinism, there is hypopigmentation of the skin and hair.

Keywords: oculocutaneous albinism 1A, lower vision, pigmentation, child.

Введение. Альбинизм – аутомно-рецессивное наследственное заболевание, связанное со снижением или отсутствием выработки меланина в эктодерме, проявляется гипопигментацией кожи, волос и глаз. В основе заболевания лежит нарушение образования меланина в меланоцитах, обусловленное инактивацией тирозиназы [1, 2, 6]. В настоящее время генетическими исследованиями выявлено, что практически все формы глазного альбинизма (ГКА) наследуются по аутомно-рецессивному типу, а глазной альбинизм – только по X-сцепленному типу. Исходя из этого была принята следующая классификация:

- Тирозиназозависимый ГКА (тип 1), включающий 1А – тирозиназонегативный, 1Б – тирозиназопозитивный;

- П-гензависимый ГКА (тип 2), включающий А – П-гензависимый глазной альбинизм, Б – П-гензависимый «частичный» альбинизм, В – «коричневый» альбинизм;

- TRP-зависимый ГКА (тип 3).

Кроме этого, в классификацию включены синдромальные формы альбинизма – синдромы Германского-Пудлака, Чедиака-Хигаши, X-связанный глазной альбинизм, синдромы с проявлением гипопигментации кожи, сочетающиеся с глухотой и без глухоты, глазная гипопигментация и синдром Ангельмана [3, 4, 9, 13].

На сегодняшний день известно 12 клинико-генетических типов ГКА. Наиболее распространенным является 1 тип ГКА. Он имеет два подтипа: 1А – полное отсутствие тирозиназы и 1В – частичное снижение активности тирозиназы [1, 10, 12]. Клинически проявляются почти одинаково, но первый подтип считается тяжелее из-за отсутствия улучшения с возрастом. Так, ГКА 1А типа характеризуется полным отсутствием меланина. Частота встречаемости в мире от 1:17000 до 1:20000. Продукт гена TYR тирозиназа гидроксилирует L-тирозин до L-ДОФА и окисляет L-ДОФА до ДОФАхинона. Потеря этой функции приводит к неспособности синтезировать меланин. Фенотипически у детей белая кожа, белые волосы, радужки светлые или красные, восприимчивы к воздействию ультрафиолетовых лучей, должны пожизненно соблюдать

меры предосторожности, так как высока вероятность развития рака кожи [3, 7, 11].

Наиболее клинически тяжелым проявлением альбинизма является офтальмологическая патология. Поражение глаз включает гипопигментацию или отсутствие пигмента глазного дна и радужной оболочки, снижение остроты зрения, нистагм, косоглазие, фотофобию и неправильный перекрест нервных волокон глазных нервов в области хиазмы [5, 6, 10].

Специфического лечения альбинизма не существует, только симптоматическое, направленное на коррекцию зрения и профилактику заболеваний кожи.

Клинический пример: Ребенок А., 12 лет, пол женский, эвенкийка, состоит на учете в медико-генетической консультации РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева с 2012 г. Поступает планово для обследования в Педиатрический центр РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева с жалобами на избыточную массу тела, плохое зрение, отсутствие вторичных половых признаков.

Из анамнеза: Ребенок от 3-й беременности. Масса тела при рождении 5000 г, рост 57 см. С рождения аномально светлый цвет лица, обесцвеченные волосы, ресницы и брови, горизонтальный нистагм. С раннего детства избыточный вес, прогрессирующий последние 2 года. Носит астигматические очки на постоянной основе, коррективировка линз – в апреле 2023 г. Состоит на диспансерном учете в детской поликлинике по месту жительства с диагнозом: частичная атрофия диска зрительного нерва. Со слов, аппетит повышенный, сон нарушен. Перенесенные заболевания: ОРЗ, ОРВИ, ветряная оспа. Травм, операций не было. Аллергологический анамнез спокоен. Полного комплексного обследования не было проведено из-за невозможности выехать за пределы района проживания.

Объективный статус: рост 152 см, масса тела 69 кг, ИМТ= 29,8 кг/м², (норма 18,0 – 18,4); SDS ИМТ+2,7 (норма+1,0 SDS ИМТ). Пропорционального телосложения. Форма головы округлая. Кожные покровы и видимые слизистые, волосы, ресницы и брови гипопигментированы. Подкожно-жиро-

вая клетчатка чрезмерно выражена в области живота, дефекты кожи в виде стрий на животе и бедрах. Наблюдается гипотония мышц. Вальгусная постановка стоп. Лицо симметричное. Шея короткая, широкая. Грудная клетка без особенностей. Живот увеличен. Печень, селезенка не увеличены. Конечности симметричные. Половое развитие по женскому типу. Стул, диурез в норме.

Проведены следующие лабораторно-инструментальные исследования:

Общий анализ крови от 28.01.2024 г.: гипогемоглобинемия, лимфоцитоз, моноцитоз, нейтрофилез. СОЭ по Панченкову -26 мм/ч (РИ: 1-15 мм/ч).

Биохимический анализ крови и гормональный статус от 23.11.2024 г. в пределах нормы.

Исследование крови на гормон роста от 23.01.2024 г.: инсулиноподобный фактор роста – 520,2 нг/мл (РИ: 123-396 нг/мл), соматотропный гормон – 0,16 нг/мл (РИ: 0,12-8,08 нг/мл).

Глюкозо-толерантный тест: 7,00=4,72 ммоль/л; 8,00=9,79 ммоль/л; 9,00=7,91 ммоль/л.

Электроэнцефалограмма от 23.01.2024 г.: биоэлектрическая активность мозга соответствует возрасту. Патологической эпилептиформной активности не выявлено.

УЗИ щитовидной железы от 24.01.2024 года без патологии.

На цифровой рентгенограмме кистей рук в двух проекциях от 19.01.2024 года костный возраст соответствует 11-11,5 годам.

Осмотр гинеколога от 14.01.2024 г.: Ma1, Pв0, Ax0, Me0. Задержка полового созревания.

Консультация генетика. Заключение: Альбинизм глазной 1А тип. Рекомендовано наблюдение пробанда и семьи в медико-генетической консультации и проведение экзомного или полногеномного секвенирования.

Проведено генетическое исследование методом секвенирования кодирующих последовательностей генов TYR OCA1A, OMIM#203100. Заключение: Альбинизм глазной 1А тип.

Консультация офтальмолога от 19.01.2024 г.: Острота зрения с коррекцией: OD: 0,05sph +3,0 суд-2,0ax0=0,05; OS: 0,05sph +2,5 суд-1,0ax0=0,07. Локальный статус: глаз-

ное яблоко ОУ: плавающие движения глаз, горизонтальный среднеразмашистый нистагм, УК+15, на ковертест альтернирует, подвижность в полном объеме. Веки без особенностей, слезные точки в норме. Конъюктива спокойная. Роговица прозрачная. Передняя камера: средней глубины. Влага передней камеры: прозрачная. Зрачок круглый медикаментозный мидриаз - 6 мм. Радужка: отсутствует пигментный листок, просвечивает. Хрусталик прозрачный. Стекловидное тело без особенностей. Сетчатка ярко-розового цвета, беспигментная, просвечивают сосуды, хориоиды. Заключение: Отсутствие пигмента в радужной оболочке и на глазном дне, гипоплазия фовеа 3-й–4-й степени. Снижение остроты зрения. Диагноз: ОУ – частичная врожденная нисходящая атрофия зрительного нерва на фоне альбинизма. Гиперметропия средней степени тяжести, прямой астигматизм. Сходящееся вторичное содружественное альтернирующее неаккомодационное косоглазие.

По результатам обследования установлен клинический диагноз: Основной: Альбинизм глазоконный 1А тип. Ожирение 2-й–3-й степени. Сопутствующий: Частичная врожденная нисходящая атрофия зрительного нерва на фоне альбинизма. Гиперметропия средней степени тяжести, прямой астигматизм. Сходящееся вторичное содружественное альтернирующее неаккомодационное косоглазие.

Обсуждение. Нами представлен клинический случай наследственного заболевания - глазоконного альбинизма 1А типа. Ребенок состоял в медико-генетической консультации на учете с рождения, но полное генетическое исследование проведено впервые и тип альбинизма определен впервые. Полное офтальмологическое обследование с выявлением всех имеющихся нарушений зрения также проведено впервые.

Согласно литературе, у одной тре-

ти детей с глазоконным альбинизмом из-за зрительных нарушений может наблюдаться задержка речи. Нарушение зрения может привести к искажению социально-реляционных навыков [8, 14]. У данного пациента интеллект не страдает, успеваемость в школе, со слов, высокая.

Известно, что альбинизм это редкое генетически обусловленное наследственное заболевание с множественными формами. Кроме того, существуют синдромальные проявления альбинизма и данная патология считается все еще полностью неизученной. До настоящего времени продолжают исследования генов, мутации в которых возможно влияют на синтез меланина. По данным литературы, идентифицировано восемь форм глазоконного альбинизма с различным фенотипом.

Ранняя диагностика важна для выявления тяжести поражения глаз и оптической коррекции и повышения качества жизни. Пациенты с альбинизмом должны пожизненно наблюдаться у офтальмолога и дерматолога и по необходимости у других специалистов.

Требуется создание особых условий жизни для ребенка с альбинизмом. Сложность представляет обучение и дальнейшее трудоустройство и деторождение. Таким образом, исследование данной проблемы будет всегда актуально. Изучение клинических симптомов и особенностей течения заболевания представляет интерес для практикующих педиатров и окулистов.

Литература

1. Клинико-генетические аспекты альбинизма / Кадышев В.В. и др. // Клиническая офтальмология. 2021. 21(3). С. 175-180. Doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-175-180.
2. Clinical and genetic aspects of albinism / Kadysh V.V. et al. // Klinikal ophthalmology. 2021; 21(3):175-180.
3. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с глазоконным

альбинизмом 1 типа / Ионова С.А. и др. // Генетика. 2022. Т.58. №4. С.483-488. Doi: 10.31857/S0016675822040051.

Clinical and molecular-genetic characters of the patients with oculocutaneous albinism type 1A / Ionov S.A. et al. // Genetika. 2022; 58(4):483-488.

3. Некоторые аспекты глазного и глазоконного альбинизма / Комаровских Е.Н. и др. // Рос. Дет. Офтальм. 2021. №4. С.47-54. Doi: 10.25276/2307-6658-2021-4-47-54.

Some aspects of ocular and oculocutaneous albinism / Komarovskikh E.N. et al. // Ros.Det. Oftalm. 2021; 4:47-54.

4. Bashour M., Sun D.W. Albinism: background, pathophysiology, epidemiology // Medscape Oph. 2020. Sep. 20.

5. BLOCIS5 pathogenic variants cause a new type of Hermansky-Pudlak syndrome / Pennamen P. et al. // Genet. Med. 2020. Oct. 22(10). 1613-1622. Doi: 10.1038/s41436-020-0867-5.

6. Dopachrome tautomerase variants in patients with oculocutaneous albinism / Pennamen P. et al. // Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics. 2021. 23(3). P. 479-487. doi: 10.1038/s41436-020-00997-8.

7. Genetic variants associated with Hermansky-Pudlak syndrome / Merideth M.A. et al. // Platelets. 2020. 31(4). P. 544-547. doi: 10.1080/09537104.2019.1663810.

8. Language and communication development in preschool children with visual impairment: a systematic review. Mosca R et al. S Afr J. 2015. 62(1). Doi: 10.104102/sajcd.v62i1.119.

9. Marcon C.R., Maia M. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors // Bras. Dermatol. 2019. V. 94. P. 503-520. Doi: 10.1016/j.abd.2019.09.023.

10. Neurovisual profile in children affected by Angelman syndrome / Galli J. et al. // Brain.Dev. 2023. 45(2). P. 117-125. Doi: 10.1016/j.braindev.2022.10.003.

11. Neurodevelopmental profile in children affected by ocular albinism / Galli J. et al. // Neuropediatrics. 2022. 53(1). P. 7-14. doi: 10.1055/s-0041-1732430.

12. Oculocutaneous albinism: the neurological, behavioral and neuro-ophthalmological perspective / Gally J. et al. // Eur. J. Pediatr. 2023. 182(6). P. 2723-2733. Doi: 10.1007/s00431-023-04938-w.

13. Retinal development in infants and young children with albinism: evidence for plasticity in early childhood / Lee H. et al. // Am. J. Ophthalmol. 2023. 245. P. 202-211. doi: 10.1016/j.ajo.2022.08.028.

14. Trevarthen C, Aitken KJ. Infant intersubjectivity: research, theory, and clinical applications. J Child Psychol Psychiatry. 2001. 42(1). P. 3-48. doi: 10.1111/1469-7610.00701.

А.В. Тобохов, И.Е. Павлов, В.Н. Федотов, К.Н. Слепцов,
А.П. Семенов, В.Н. Николаев

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ЭНДОБРОНХИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.31

УДК 611.24:616-006-072.1(571.56-25)

В отделении эндоскопии Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины им. М.Е. Николаева было выполнено эндоскопическое удаление опухолей бронхов: 2 случая - доброкачественных и 1 – злокачественной. Выбор методики был основан на гистологическом заключении и материалах видеобронхоскопии. Всем пациентам, без исключения, был восстановлен просвет дыхательных путей с обеспечением адекватной вентиляции ранее выключенных отделов легких. Эндоскопические методы имеют высокую эффективность при лечении пациентов с опухолями бронхов.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли, рак легкого, эндоскопическое лечение, реканализация бронха, диагностика новообразований, трахеобронхиальное дерево.

The endoscopic removal of 2 cases of benign tumors and 1 malignant tumor of the bronchus was performed in the endoscopy department of the Republican Hospital No. 1 – National Center of Medicine named after M.E. Nikolaev. The choice of the technique was based on the histological conclusion and videobronchoscopy materials. 2 formations were removed by loop electroexcision and 1 by argonoplastic coagulation. All patients, without exception, had airway clearance restored with adequate ventilation of previously switched-off lung sections. Endoscopic methods are highly effective in the treatment of patients with bronchial tumors.

Keywords: benign tumors, lung cancer, endoscopic treatment, bronchial recanalization, diagnosis of neoplasms, tracheobronchial tree.

Введение. Проблема выявления и терапии пациентов с опухолями в бронхах остается важной. Основные симптомы обструкции и компрессии местных структур бронхиального дерева играют ключевую роль в клинической картине, проявляясь кашлем, хрипами или дискомфортом в груди [8].

Рак легкого (РЛ) является наиболее часто встречающимся злокачественным опухолевым заболеванием в мировой популяции, постоянно занимающим первое место. Согласно данным Международного агентства по исследованию рака, ежегодно по всему миру диагностируется более миллиона новых случаев РЛ [4]. При этом экзофитный рост опухоли встречается примерно в 43% случаев [2].

Доброкачественные эндобронхиальные опухоли являются особенно редкими клиническими проявлениями

со значительной вариабельностью этиологии и проявления [3]. Бронхиальные липомы и лейомиомы - достаточно редкие опухоли. Согласно некоторым исследованиям, известно, что о бронхиальных липомах существует около 100 сообщений в мировых литературных записях [5]. Напротив, лейомиомы, возникающие внутри паренхимы легких, относительно распространены, в то время как эндобронхиальные крайне редки. Главным образом, что как липома, так и лейомиома легких обычно проявляют доброкачественную клиническую прогрессию [3]. Рентгенологические проявления этих поражений часто расплывчаты, включая ателектазы, бронхоэктазы, рецидивирующую пневмонию или смещение средостения, что затрудняет их отличие от злокачественных опухолей [7, 8].

Из всех методов диагностики наибольшее значение в распознавании опухолей бронхов имеет бронхоскопический метод. Этот метод является незаменимым исследованием, дающим возможность увидеть прямые или косвенные признаки опухоли, получить представления о ее локализации, распространенности и морфологической структуре. За последние три десятилетия произошел значительный переход к принятию эндоскопических методов лечения пациентов с определенными видами доброкачественных опухолей. Эти минимально

инвазивные процедуры появились в качестве золотого стандарта радикального лечения [1]. Эндоскопические вмешательства играют ключевую роль в восстановлении проходимости бронхов и могут быть выполнены с помощью либо жестких, либо гибких бронхоскопов, либо в сочетании с обоими [1]. Эндобронхиальное лечение центрального РЛ предлагает жизнеспособную альтернативу традиционным открытым хирургическим вмешательствам. Данный метод может быть особенно подходящим для случаев, связанных с внутриэпителиальными бронхиальными карциномами стадии 0 (TisN0M0), при которых дополнительных вмешательств не требуется. Кроме того, эндоскопическое лечение может рассматриваться как метод первого выбора, когда хирургическое вмешательство не является возможным из-за таких факторов, как пожилой возраст пациента, сопутствующие заболевания или полиорганная недостаточность [6]. В настоящее время это часто предпочтительный вариант при обструкции дыхательных путей, вызванной ростом опухоли, тем самым облегчая связанные симптомы и восстанавливая воздушный поток по трахеобронхиальному тракту [1].

Цель исследования – представить результаты успешного лечения двух случаев доброкачественных опухолей бронхов и одного случая злокачественной опухоли бронха. Необходимо

ТОБОХОВ Александр Васильевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, avtobohov@mail.ru, **НИКОЛАЕВ Владимир Николаевич** – к.м.н., доцент МИ СВФУ; РБ№ 1-Национального центра медицины им. М.Е. Николаева: **ПАВЛОВ Иннокентий Егорович** – зав. отд. эндоскопии, **ФЕДOTOV Владимир Николаевич** – врач эндоскопист, **СЛЕПЦОВ Константин Николаевич** – зав. хирургич. отд. №2, **СЕМЕНОВ Александр Пантелеймонович** – к.м.н., врач сердеч.-сосуд. хирург, зав. отд.

отметить, что все три случая наблюдались друг за другом с интервалом примерно в 1,5 мес.

Материалы и методы исследования. Приводим случаи впервые выполненных в Республиканской больнице №1-Национальном центре медицины им. М.Е. Николаева (РБ№1-НЦМ) эндоскопических удалений двух доброкачественных опухолей бронхов и одной злокачественной опухоли бронха.

Первый случай. Пациент А., 66 лет. Из анамнеза известно, что около 2 лет назад впервые появились жалобы на кашель с мокротой, одышку при физической нагрузке. При лечении новой коронавирусной инфекции (НКВИ) в 2022 г. на КТ ОГК выявлено жировой плотности образование левого главного бронха. При контрольной КТ ОГК через 1 год выявлено увеличение образования в размерах, пациент был направлен на консультацию в клинко-консультативный отдел клинко-диагностического центра РБ№1-НЦМ. Амбулаторно проведена бронхоскопия: на уровне левого главного бронха просвет бронха почти полностью обтурирует полиповидное образование на короткой ножке, размерами до 2,0 см нежно-розового цвета. Пациент был госпитализирован в стационар, где под эндотрахеальным наркозом (ЭТН) проведена эндобронхиальная ультрасонография и методом электроэксцизии с помощью диатермической петли образование на ножке удалено. Заключение патоморфологического исследования: гистологическая картина подслизистой липомы бронха. Послеоперационный период протекал без особенностей, пациент выписан через сутки в удовлетворительном состоянии.

Второй случай. Пациентка Д., 56 лет. Из анамнеза известно, что за несколько месяцев до госпитализации появились жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой. На внеочередном медицинском обследовании выявлено образование в легком. Направлена в Якутский республиканский онкологический диспансер, прошла комплексное обследование, по биопсии выявлена лейомиома устья верхнедолевого бронха. На КТ ОГК в языковых сегментах левого легкого участок фиброза тяжистого характера, в центральных отделах которого определяются очаги обызвествления, левый верхнедолевой бронх имеет дефект воздушного столба, связанный с данной консолидацией. Направлена на консультацию в РБ№1-НЦМ. Госпитализирована для эндобронхиального

удаления образования. На бронхоскопии устья языковых бронхов (B4, B5) левого легкого не прослеживаются, полностью прикрыты образованием грязно-розового цвета размерами до 1,0 см сферической формы с «ложной» ножкой. Консистенция опухоли плотная. Первым этапом образование частично удалено под внутривенным наркозом методом эндоскопической петлевой электроэксцизии. Через 5 дней полное удаление образования. Послеоперационный период протекал без особенностей и спустя сутки после последнего вмешательства пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Случай злокачественного образования. Пациент П., 73 года. Находился на стационарном лечении в РБ№1-НЦМ, где больному провели по поводу коронаросклероза стентирование в проксимальную треть заднебазальной ветви правой коронарной артерии. Вторым этапом через 2 нед. выполнено аортобедренное бифуркационное шунтирование. Послеоперационный период протекал гладко. Затем у пациента постепенно появилось чувство нехватки воздуха, рвота, повышение артериального давления, быстрое нарастание дыхательной недостаточности. На КТ ОГК выявлена обтурация правого главного бронха. Проведена фибробронхоскопия с биопсией, где определилась опухоль грязно-серого цвета с эндобронхиальным ростом, полностью обтурирующая просвет правого главного бронха. Через 2 сут с целью реканализации под ЭТН через ригидный бронхоскоп №18 введен видеобронхоскоп, образование в области шпоры верхнедолевого бронха отсечено аргонплазменной коагуляцией. Осложнений после операции не отмечено. По гистологическому исследованию: плоскоклеточный рак G2 с мелкими фокусами орогования. Пациент переведен на дальнейшее лечение в Якутский республиканский онкологический диспансер.

Результаты и обсуждение. Процедур были проведены для радикального удаления опухоли или с целью паллиативного лечения для восстановления проходимости бронхиального дерева. Удаление опухолей с использованием гибкого бронхоскопа через интубационную трубку под общим наркозом было выполнено у одного пациента, у одного через интубацию трахеи ригидным бронхоскопом, у одного – под внутривенным наркозом. Электроэксцизия опухоли была применена у двух пациентов, у одного

аргонплазменная эксцизия, во всех случаях было достигнуто полное восстановление проходимости. Послеоперационных осложнений не возникло и повторные вмешательства не потребовались.

Заключение. Приведенные клинические случаи демонстрируют эффективность эндоскопических хирургических методов в сохранении функции органов дыхания у пациентов с доброкачественными опухолями. Учитывая эндобронхиальную природу роста опухоли использование эндоскопической хирургии позволило избежать травматических резекций, тем самым улучшая общее качество жизни у данных больных. Кроме того, эндоскопические вмешательства у пациентов с злокачественными бронхиальными опухолями способствуют эффективному и относительно безопасному восстановлению проходимости дыхательных путей.

Литература

1. Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Кrasil'nikov С.Э. Опыт эндоскопической хирургии при лечении доброкачественных и злокачественных опухолей дыхательных путей // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2022;11(3):18-24.
2. Drobazygin Ye.A., Chikinev YU.V., Krasil'nikov S.E. Experience of endoscopic surgery in the treatment of benign and malignant tumors of the respiratory tract // Oncology. Journal named after P.A. Herzen. 2022;11(3):18-24.
3. Падерин В.Ф. Эндоскопическая диагностика рака лёгкого [Электронный ресурс] // Уральский медицинский журнал. 2006. Т. 25, № 6. С. 28-32. URL: https://elibrary.usma.ru/bitstream/usma/17806/1/UMJ_2006_25_004.pdf (дата обращения: 27.05.2024).
4. Paderin V.F. Endoscopic diagnosis of lung cancer [Electronic resource] // Ural Medical Journal. 2006. T. 25, № 6. S. 28-32.
5. Редкие доброкачественные опухоли бронхов / А.А. Сушко [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017. Т. 15, № 4. С. 454-457.
6. Rare benign tumors of the bronchi / A.A. Suszhko [et al.] // Journal of the Grodno State Medical University. 2017. T. 15, № 4. S. 454-457.
7. Соколов В.В., Телегина Л.В., Гладышев А.А., Соколов С.А. Клинический опыт МНИОИ им. П.А. Герцена по диагностике и эндобронхиальному лечению больных ранним центральным раком легкого // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014;3(4):4-10.
8. Sokolov V.V., Telegina L.V., Gladyshev A.A., Sokolov S.A. Clinical experience of the Moscow Oncology Research Institute named after P.A. Herzen on diagnosis and endobronchial treatment of patients with early central lung cancer // Oncology. Journal named after P.A. Herzen. 2014;3(4):4-10.
9. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология: [руководство]. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2000. - 600 с.
10. Trakhtenberg A.KH., Chissov V.I. Clinical oncopulmonology: [manual]. Moskva: GEOTAR-Media, 2000. - 600 p.

6. Bergner A., Huber R.M. Interventional bronchoscopy in lung cancer. Internist (Berl.). 2011; 52 (2): 155-7.

7. Wilson R.W., Frazier A.A. Pathological–ra-

diological correlations: pathological and radiological correlation of endobronchial neoplasms: part II, malignant tumors. Ann Diagn Pathol. (1998) 2:31-4

8. Wilson R.W., Kirejczyk W. Pathological and radiological correlation of endobronchial neoplasms: Part I, benign tumors. Ann Diagn Pathol. (1997) 1:31-46.

В.А. Саввина, И.Ю. Шейкин, А.Ю. Тарасов, В.Н. Николаев, А.Р. Варфоломеев

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ СВИЩ ТОНКОЙ КИШКИ, СФОРМИРОВАННЫЙ МАГНИТНЫМИ ИНОРОДНЫМИ ТЕЛАМИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.32

УДК 616.34 – 007.274

Показано развитие серьезного осложнения магнитных инородных тел у ребенка без клинических проявлений.

Инородные тела желудочно-кишечного тракта были обнаружены случайно при рентгенологическом исследовании по поводу другой патологии. Давность экспозиции магнитных инородных тел неизвестна. Состояние ребенка оставалось удовлетворительным. Выявлено фиксированное расположение инородных тел в брюшной полости, ребенок оперирован экстренно-отсроченно. На операции выявлен патологический сформированный свищ между нижней горизонтальной ветвью двенадцатиперстной и начальной отделом тощей кишки. Выполнено разобщение свища, ушивание стенок полых органов. Пациент выписан с выздоровлением.

Ключевые слова: инородные тела кишечника, дети, магниты.

The development of a serious complication of magnetic foreign bodies in a child without clinical manifestations is shown in this article.

Foreign bodies of the gastrointestinal tract were discovered accidentally during an X-ray examination for another pathology. The duration of exposure to magnetic foreign bodies is unknown. The child's condition remained satisfactory. A fixed location of foreign bodies in the abdominal cavity was revealed, and the child underwent emergency and delayed surgery. The operation revealed a pathologically formed fistula between the lower horizontal branch of the duodenum and the initial section of the jejunum. The fistula was disconnected and the walls of the hollow organs were sutured. The patient was discharged with recovery.

Keywords: foreign bodies of the intestine, children, magnets.

По мнению многих авторов [5], даже одиночное магнитное инородное тело не всегда может свободно самоэвакуироваться из желудочно-кишечного тракта ребенка. Множественные магнитные инородные тела могут в короткие сроки вызвать серьезные осложнения [7]. Клинические симптомы осложнений магнитных инородных тел кишечника неспецифичны, что может длительное время создавать сложности в своевременной диагностике. Редко такие инородные тела могут протекать бессимптомно, даже при развитии грозных осложнений. **Цель** демонстрации клинического случая –

обратить внимание на бессимптомное течение патологически сформированного межкишечного соустья.

Ребенку К. 3 лет по поводу положительной реакции пробы Манту выполнена 06.09.2023 рентгенография органов грудной клетки. Поскольку на пленку попал снимок и грудной, и брюшной полости, случайно обнаружены магнитные инородные тела в виде «цепочки» в проекции мезогастрия. Давность нахождения инородных тел в кишечнике неизвестна, факт проглатывания магнитов родители не помнят. Состояние ребенка удовлетворительное, активен, жалоб не предъявляет, живот мягкий, безболезненный, патологические образования пальпаторно в брюшной полости не определяются. Стул самостоятельно.

С направительным диагнозом инородные магнитные тела тонкого кишечника ребенок 08.09.2023 поступает на стационарное обследование и лечение в хирургическое отделение Педиатрического центра, доставлен санрейсом из ЦРБ. Выполнены диагностические исследования: УЗИ брюшной полости патологических изменений не выявило, фиброзофагоскопия – застойная гастропатия. Выполнена обзорная рентгенограмма брюшной

полости в прямой проекции при поступлении: определяются пневматизированные петли толстого кишечника; скопление рентгенконтрастных теней в виде цепочки определяется на уровне L3,4 размерами до 4 мм в диаметре каждый; уровней жидкости и свободного газа в брюшной полости нет. Заключение: цепочка в виде браслетика из мелких инородных тел в проекции брюшной полости (рисунок). Общий



Обзорная рентгенограмма брюшной полости при поступлении

САВВИНА Валентина Алексеевна – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зам. по хирургии директора педиатрического центра ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева», гл. внештатный детский хирург МЗ РС(Я); **ШЕЙКИН Иннокентий Юрьевич** – врач детский хирург ПДЦ РБ №1-НЦМ, аспирант МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, ассистент кафедры; **ТАРАСОВ Антон Юрьевич** – зав. отд. Педиатрического центра ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева»; **НИКОЛАЕВ Валентин Николаевич** – доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ВАРФОЛОМЕЕВ Ахмед Романович** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

анализ крови при поступлении: L - 7,1; ЭР-4,15; НВ-97 г/л; т/ц – 263, п/я-1; с/я-36; эоз-8; л/ц-53; м/ц-2; СОЭ- 12 мм/ч.

Учитывая анамнез, стабильный общий статус пациента, отсутствие жалоб, удовлетворительное самочувствие, мягкий безболезненный живот без симптомов раздражения брюшины, анализ крови без воспалительных изменений решено готовить ребенка на отложенное оперативное лечение.

10.09.2023 выполнена контрольная обзорная рентгенография брюшной полости – без изменений. За выходные дни состояние ребенка удовлетворительное, активен, жалоб не предъявляет, живот безболезненный, стул самостоятельно. Накануне операции назначена подготовка – стол 1а, инфузионная терапия, за 40 мин до операции выполнена периперационная антибиотикопрофилактика препаратом ампициллина сульбактам из расчета 150 мг/кг/сут в/в медленно. 11.09.2023 выполнена операция срединная лапаротомия, при ревизии ниже связки Трейтца на 10 см обнаружен сформированный межкишечный свищ между нижней горизонтальной ветвью двенадцатиперстной и начальным отделом тощей кишки, в просвете пропальпированы инородные тела. Выполнено рассечение свища, удалены инородные тела – круглые разноцветные магнитные шарики диаметром 0,3 см, сцепленные между собой, в количестве 34 штук. Интраоперационно выполнен рентгенконтроль брюшной полости – других инородных тел не выявлено. Ушивание стенки двенадцатиперстной и тощей кишок двухрядным швом нитью ПДС 4/0. Операционная рана послойно ушита с оставлением дренажа в области ушивания свищей. Послеоперационный период протекал без осложнений, голод в течение двух суток, со 2 сут начато поение. На 3-и послеоперационные сутки переведен в общую палату на уход матери, начата энтеральная нагрузка, удален дренаж из брюшной полости. Выписан на 11-е послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии.

Инородные тела желудочно-кишеч-

ного тракта являются частой патологией у детей раннего возраста, могут вызывать серьезные осложнения, особенно при наличии множественных магнитных инородных тел. Отсутствие специфических клинических симптомов препятствует своевременной диагностике патологически сформированных межкишечных соустьев. По мнению авторов [1, 3], показанием к оперативному лечению служит не только нарастание болевого абдоминального синдрома и признаков кишечной непроходимости, но и отсутствие естественного продвижения магнитных инородных тел по ходу пищеварительного тракта. Лечебная тактика при проглатывании магнитных шариков зависит от локализации, времени с момента их попадания в просвет пищеварительного тракта и наличия осложнений [6]. При фиксированных магнитах в пищеварительном тракте тактика должна быть активной. Авторами [1] предложен алгоритм тактики при наличии магнитных инородных тел в желудочно-кишечном тракте ребенка – при бессимптомном течении заболевания показано динамическое наблюдение в условиях хирургического стационара с рентгенологическим контролем через 4-6 ч. При отсутствии продвижения магнитных инородных тел показана срочная операция. Магнитные инородные тела относят к физически активным инородным телам, оказывающим компрессионное воздействие на стенку полого органа [2, 4], вследствие чего за короткое время может сформироваться патологический межкишечный свищ.

Выводы:

1. Наличие в желудочно-кишечном тракте ребенка магнитных инородных тел должно насторожить на возможность развития хирургических осложнений.
2. При отсутствии клинических жалоб со стороны брюшной полости наличие фиксированных магнитных инородных тел в кишечнике по рентгенологическому исследованию является показанием для экстренно-отсроченной операции и ревизии органов желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. Диагностика и лечебная тактика при магнитных инородных телах желудочно-кишечного тракта у детей / В.И. Аверин, С.Б. Голубицкий, А.В. Заполянский [и др.] // Новости хирургии. 2017. Т. 25, №3. С. 317-324.
2. Antonov E.V., Kholostova V.V., Khalafov R.V. A case of long-term presence of foreign magnetic bodies in the stomach. *Children's surgery*, 2013; 2: 52-53.
3. Бабич И.И., Багновский И.О. Инородные тела пищеварительного тракта у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. 7, №4. С. 26-30.
4. Babich I.I., Bagnovskiy I.O. Digestive tract foreign bodies in children. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2017; 7 (4): 26-30.
5. Классификация и лечебная тактика при инородных телах желудочно-кишечного тракта у детей / Д.В. Донской, Д.В. Ионов, С.А. Корovin [и др.] // Детская хирургия. 2017. №3. С. 127-130.
6. Classification and treatment tactics for foreign gastrointestinal bodies in children. / Donskoy D.V., Ionov D.V., Korovin S.A. et al. // *Children's surgery*. 2017; 3: 127-130.
7. Магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей / А.Ю. Разумовский, А.Н. Смирнов, Р.О. Игнатьев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012; (9): 64-9.
8. Magnetic foreign bodies of the gastrointestinal tract in children. / Razumovskiy A.U., Smirnov A.N., Ignatiev K.O. et al. // *Surgery, N.I.Pirogov Journal*. 2012; (9): 64-9.
9. Диагностика и лечение детей с магнитными инородными телами желудочно-кишечного тракта / Ю.Ю. Соколов, Д.В. Ионов, Д.В. Донской [и др.] // Детская хирургия. 2013. №6. С. 10-13.
10. Diagnosis and treatment of children with magnetic foreign bodies of the gastrointestinal tract. / Sokolov Y.Y., Ionov D.V., Donskoy D.V. et al. // *Children's surgery*. 2013; 6: 10-13.
11. Множественные магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей / А.Н. Шапкина, Е.С. Шмырева, Е.П. Яковлева [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. 2021; (4): 62-4.
12. Multiple magnetic foreign bodies of the gastrointestinal tract in children. / Shapkina A.N., Shmireva E.C., Yakovleva E.P. et al. // *Pacific Medical Journal*. 2021; (4): 62-4.