

с е т е в о й н а у ч н ы й ж у р н а л ISSN 2658-6533

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

Том 5 № 4
Volume 5 2019

16+

Сайт журнала:
rrmedicine.ru

сетевой научный рецензируемый журнал
online scholarly peer-reviewed journal



НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл. № ФС 77-74739 от 29 декабря 2018 г.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
Mass media registration certificate El. № FS 77-74739 of December 29, 2018



Том 5, №4. 2019

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2014 г.

ISSN 2658-6533



Volume 5, № 4. 2019

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL

First published online: 2014

ISSN 2658-6533

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: **Чурносов М.И.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: **Юров И.Ю.**, доктор биологических наук, профессор Российской академии наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ
РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ: **Ляшенко И.В.**, кандидат филологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: **Малютин А.Ю.**, кандидат фармацевтических наук, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
ТЕХНИЧЕСКИЙ СЕКРЕТАРЬ: **Рудых Н.А.**, кандидат биологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Александровский Ю.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского», Москва, РФ
Ван Т.С.К., PhD, профессор, госпиталь принца Уэльса Китайского университета Гонконга, Гонконг, Китай
Ворсанова С.Г., доктор биологических наук, профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, РФ
Галенко-Ярошевский П.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, РФ
Жернакова Н.И., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
Иллиг Т., доктор естественных наук, профессор, Ганноверский объединенный биобанк, институт генетики человека, Ганновер, Германия
Кубешова Х.М., MD, PhD, профессор, Масариков университет, Брно, Чехия
Малерба Дж., PhD, профессор медицинской генетики, Университет Вероны, Верона, Италия
Милкович Б., PhD, профессор, Белградский университет, Белград, Сербия
Нкенке Э., MD, DMD, MA, доктор медицинских наук, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия
Покровский М.В., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
Полоников А.В., доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, РФ

EDITORIAL TEAM:

EDITOR-IN-CHIEF: **M.I. Churnosov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF: **I.Yu. Iourov**, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Mental Health Research Center, Moscow, Russia
ENGLISH TEXT EDITOR: **I.V. Lyashenko**, Candidate of Philological Sciences, Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
EXECUTIVE SECRETARY: **A.Yu. Malyutina**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
TECHNICAL SECRETARY: **N.A. Rudykh**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

EDITORIAL BOARD:

Yu.A. Aleksandrovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia
T.S.K. Wan, PhD, Professor, Prince of Wales Hospital of the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China
S.G. Vorsanova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
P.A. Galenko-Yaroshevsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
N.I. Zhernakova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
T. Illig, Doctor Rerum Naturalium, Professor, Hanover Unified Biobank, Institute of Human Genetics, Hannover, Germany
H.M. Kubeshova, MD, PhD, Professor, Masaryk University, Brno, Czech Republic
G. Malerba, PhD, Professor of Medical Genetics, University of Verona, Verona, Italy
B. Miljkovic, PhD, Professor, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
E. Nkenke, MD, DMD, MA, Doctor Rerum Medicarum, Full Professor, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
M.V. Pokrovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
A.V. Polonikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Kursk State Medical University, Kursk, Russia
K.I. Proshchaeu, Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Medical Center "Gerontology", Moscow, Russia
V.E. Radzinsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
V.A. Ruzhenkov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Процаев К.И., доктор медицинских наук, профессор, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «ГЕРОНТОЛОГИЯ», Москва, РФ

Радзинский В.Е., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

Руженков В.А., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

Сорокин А.В., кандидат медицинских наук, Национальный институт сердца, легких и крови, Бетесда, США

Степанов В.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор, НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, РФ

Стояновска Л., MSc, PhD, профессор, Университет Виктории, Мельбурн, Австралия

Фрейдлин М.Б., доктор биологических наук, Королевский колледж Лондона, Лондон, Великобритания

Хамошина М.Б., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

Хуснутдинова Э.К., член-корреспондент Российской академии образования, доктор биологических наук, профессор, Институт биохимии и генетики Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, РФ

Цыганков Б.Д., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, РФ

Эберт А.Д., PhD, доктор медицинских наук, профессор, Клиника женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия

A.V. Sorokin, PhD, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, USA

V.A. Stepanov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

L. Stojanovska, MSc, PhD, Emeritus Professor, Victoria University, Melbourne, Australia

M.B. Freydlin, Doctor of Biological Sciences, King's College London, London, UK

M.B. Khamoshina, Doctor of Medical Sciences, Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

E.K. Khusnutdinova, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Doctor of Biological Sciences, Professor, Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

B.D. Tsygankov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

A.D. Ebert, PhD, Doctor Medicinae Habilitatus, Professor, Practice for Women's Health, Gynecology & Obstetrics, Berlin, Germany

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЕНЕТИКА

GENETICS

Т.М. Беляева Роль взаимодействия полиморфных локусов гена <i>FLG</i> в формировании хронической истинной экземы у женщин	5	Tatyana M. Belyaeva The role of interaction of polymorphic loci of the <i>FLG</i> gene in the development of chronic true eczema in women	5
М.В. Голубенко, Н.П. Бабушкина, А.А. Зарубин, Р.Р. Салахов, О.А. Макеева, В.В. Маркова, С.А. Афанасьев, А.В. Понасенко, В.П. Пузырев Ассоциация вариантов гаплогруппы H1 митохондриальной ДНК с риском сердечно-сосудистых катастроф	19	Maria V. Golubenko, Nadezhda P. Babushkina, Aleksei A. Zarubin, Ramil R. Salakhov, Oksana A. Makeeva, Valentina V. Markova, Sergei A. Afanasiev, Anastasia.V. Ponasenko, Valery P. Puzyrev Association of the mitochondrial DNA haplogroup H1 variants with the risk of acute cardiovascular events	19
И.А. Гончарова, Е.Ю. Брагина, И.Ж. Жалсанова, Н.П. Бабушкина, Д.Е. Гомбоева Эффект полиморфизма генов <i>IL10</i> (rs1800872) и <i>CXCL10</i> (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы	32	Irina A. Goncharova, Elena Yu. Bragina, Irina Z. Zhalsanova, Nadezhda P. Babushkina, Densema E. Gomboeva Effect of IL10 (rs1800872) and CXCL10 (rs4386624, rs4256246) genes polymorphism in the development of viral and bacterial infectious diseases	32
А.Д. Колотий, С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров, О.С. Куринная, М.А. Зеленова, К.С. Васин, И.А. Демидова, В.С. Кравец, В.О. Шаронин, М.А. Булатникова, В.Ю. Воинова, С.В. Боченков, И.Ю. Юров Цитогенетический анализ в эпоху высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов: возможности «обратного» кариотипирования	44	Alexey D. Kolotii, Svetlana G. Vorsanova, Yuri B. Yurov, Oksana S. Kurinnaia, Maria A. Zelenova, Kirill S. Vasin, Irina A. Demidova, Victor S. Kravets, Vasiliy O. Sharonin, Marina A. Bulatnikova, Victoria Y. Voinova, Sergey V. Bochenkov, Ivan Y. Iourov Cytogenetic analysis in the era of high-resolution molecular-cytogenetic methods: the potential of «reverse» karyotyping	44
В.В. Эрдман, К.В. Данилко, А.З. Матуа, Т.Р. Насибуллин, И.А. Туктарова, Т.В. Викторова, О.Е. Мустафина Популяционный анализ полиморфного маркера rs1002149 гена глутатионредуктазы у жителей Республики Башкортостан и Абхазии	65	Vera V. Erdman, Ksenia V. Danilko, Alisa Z. Matua, Timur R. Nasibullin, Ilsiara A. Tuktarova, Tatiana V. Viktorova, Olga E. Mustafina Population analysis of the polymorphic marker rs1002149 of the glutathione reductase gene in residents of the Republic of Bashkortostan and Abkhazia	65

**ФАРМАКОЛОГИЯ,
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

**PHARMACOLOGY,
CLINICAL PHARMACOLOGY**

А.А. Гаврилова, Р.А. Бонцевич, Г.Г. Прозорова, О.Г. Компаниец, А.А. Кириченко, И.Ф. Кроткова, Е.В. Мироненко, Е.В. Лучинина, Т.М. Шагиева, В.О. Барышева, Г.Г. Кетова, И.М. Мартыненко, Н.В. Шестакова, И.П.Галкина, М.Л. Максимов, О.А. Осипова, Е.В. Милютина Сравнительный анализ знаний врачей с разным стажем работы по вопросам терапии внебольничной пневмонии. Проект «KnoCAP», II фаза (2017-2019)	78	Kirichenko, Irina F.Krotkova, Olena V. Myronenko, Elena V. Luchinina, Tatiana M. Shagieva, Valeriya O. Barysheva, Galina G. Ketova, Irina M. Martynenko, Natalya V. Shestakova, Irina P. Galkina, Maxim L. Maximov, Olga A. Osipova, Elena V. Miliutina A comparative analysis of physicians' basic knowledge with different work experience in the treatment of community-acquired pneumonia. Project «KnoCAP», II phase (2017-2019)	78
М.В. Цуркан, Е.Т. Жилиякова, Е.Ю. Тимошенко, Д.С. Марцева, Д.К. Наплеков, В.Э. Иванова Обоснование состава глазных капель с витаминами для лечения аллергического конъюнктивита	93	Maria V. Tsurkan, Elena T. Zhilyakova, Elena Yu. Timoshenko, Diana S. Martseva, Denis K. Naplekov, Veronika E. Ivanova Feasibility study of the eye drops composition with vitamins for the treatment of allergic conjunctivitis	93

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, Х. Матейовска-Кубешова, Е.И. Коршун Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор)	102	Andrey N. Initski, Kirill I. Prashchayeu, Hana Matejovska-Kubesova, Elena I. Korshun Resilience in gerontology and geriatrics (review)	102
---	------------	---	------------

В.Д. Бадмаева, Е.Ю. Шкитырь Факторы риска суицидального поведения несовершеннолетних (по материалам посмертных комплексных судебных психолого-психиатрических экспертиз)	117	Valentina D. Badmaeva, Elizaveta Yu. Skityr Risk factors of suicidal behavior of minors (based on the materials of postmortem complex forensic psychological and psychiatric examinations)	117
О.Н. Белоусова, Ю.Ф. Медзиновский, А.Н. Лихтинова, Т.В. Куксова, Л.В. Колпина Индивидуальная жизнеспособность в исследовании факторов долголетия	129	Oksana N. Belousova, Yuri F. Medzinovsky, Arina N. Likhtinova, Tatiana V. Kuksova, Lola V. Kolpina Individual resilience in the study of longevity factors	129
О.В. Головченко Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии	139	Oleg V. Golovchenko Molecular genetic determinants of pre-eclampsia	139
М.В. Королева, Е.В. Кудашкина, А.А. Шарова, А.В. Резник, М.И. Филимонов Саркопения как предиктор снижения социализации и качества жизни у пациентов старшего возраста	150	Margarita V. Koroleva, Elena V. Kudashkina, Alisa A. Sharova, Anna V. Reznik, Marat I. Filimonov Sarcopenia as a predictor of decreased socialization and quality of life in older patients	150

ГЕНЕТИКА GENETICS



УДК 575.822

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-1

Т.М. Беляева

Роль взаимодействия полиморфных локусов гена *FLG* в формировании хронической истинной экземы у женщин

Областное бюджетное учреждение здравоохранения
«Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер»
ул. Димитрова, д. 62, г. Курск, 305004, Российская Федерация
Автор для переписки: Т.М. Беляева (tb201446@yandex.ru)

Аннотация

Актуальность: Экзема является мультифакториальным заболеванием, развитие которого определяется полигенной основой и действием провоцирующих факторов экзогенной и эндогенной природы. **Цель исследования:** Проанализировать роль взаимодействия полиморфных локусов гена *филаггрина* (*FLG*) в формировании хронической истинной экземы у женщин. **Материалы и методы:** Для исследования была сформирована выборка, включающая 446 женщин, в том числе 233 пациентки с хронической истинной экземой и 213 женщин без данного заболевания. Все женщины, включенные в исследование, прошли необходимое клиническое и клинично-лабораторное обследование. Выполнено генотипирование девяти полиморфных локусов гена *филаггрина*. SNP×SNP взаимодействия, вовлеченные в формирование хронической истинной экземы, изучались с помощью программного обеспечения APSampler (использовался метод Монте-Карло марковских цепей и байесовская непараметрическая статистика) и MDR (основан на методе снижения размерности MDR). **Результаты:** В состав двух- и трех-локусных моделей, ассоциированных с формированием заболевания, входят пять полиморфных локусов – rs61816761, rs4363385, rs77199844, rs471144 и rs558269137 гена *FLG*. Полиморфизмы rs4363385 и rs77199844 включены в наибольшее количество моделей (по 6 моделей соответственно). SNP×SNP взаимодействия rs471144× rs77199844 и rs471144× rs4363385 определяют -0,84% и -0,77% энтропии признака соответственно. Полиморфные локусы rs77199844 и rs471144 локализованы в регионе регуляторных мотивов ДНК к 12 транскрипционным факторам, а полиморфизм rs4363385 гена *FLG* ассоциирован с уровнем экспрессии девяти генов в коже (*SPRR1B*, *LCE3C*, *LCE1D*, *SPRR2D*, *SPRR2B*, *LCE3A*, *LCE1E*, *SPRR1A*, *SPRR3*). **Заключение:** Взаимодействия полиморфных локусов гена *FLG* ассоциированы с формированием хронической истинной экземы у женщин.

Ключевые слова: полиморфизм; ассоциации; SNP×SNP взаимодействия; хроническая истинная экзема; женщины; *FLG*

Для цитирования: Беляева ТМ. Роль взаимодействия полиморфных локусов гена *FLG* в формировании хронической истинной экземы у женщин. Научные

результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):5-18. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-1

Tatyana M. Belyaeva

The role of interaction of polymorphic loci of the *FLG* gene in the development of chronic true eczema in women

Kursk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary
62 Dimitrov St., Kursk, 305004 Russia

Corresponding author: Tatyana M. Belyaeva (tb201446@yandex.ru)

Abstract

Background: Eczema is a multifactorial disease. Its development is determined by the polygenic basis and the action of inciting events of exogenous and endogenous nature. **The aim of the study:** To analyze the role of interaction of polymorphic loci of the *filaggrin* gene (*FLG*) in the development of chronic true eczema in women. **Materials and methods:** A sample of 446 women was formed for the study, including 233 patients with chronic true eczema and 213 women without the disease. All women involved in the study underwent the necessary clinical and clinical laboratory examination. Nine polymorphic loci of the *filaggrin* gene were genotyped. The SNP×SNP interactions involved in the formation of chronic true eczema were studied using the APSampler software (using the Monte Carlo Markov chain method and Bayesian nonparametric statistics) and MDR (based on the MDR dimension reduction method). **Results:** The two- and three-locus models associated with disease formation include five polymorphic loci-rs61816761, rs4363385, rs77199844, rs471144, and rs558269137 of the *FLG* gene. Polymorphisms rs4363385 and rs77199844 are included in the largest number of models (6 models respectively). SNP×SNP interactions rs471144×rs77199844 and rs471144×rs4363385 determine -0.84% and -0.77% of trait entropy respectively. Polymorphic loci rs77199844 and rs471144 are localized in the region of DNA regulatory motives to 12 transcription factors, and polymorphism rs4363385 of the *FLG* gene is associated with the expression level of nine genes in the skin (*SPRR1B*, *LCE3C*, *LCE1D*, *SPRR2D*, *SPRR2B*, *LCE3A*, *LCE1E*, *SPRR1A*, *SPRR3*). **Conclusion:** Interactions of polymorphic loci of the *FLG* gene are associated with the development of chronic true eczema in women.

Keywords: polymorphism; associations; SNP×SNP interactions; chronic true eczema; women; *FLG*

For citation: Belyaeva TM. The role of interaction of polymorphic loci of the *FLG* gene in the development of chronic true eczema in women. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):5-18. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-1

Введение. Экзема – острое или хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов и характеризующееся появлением полиморфной сыпи, острой воспалительной реакцией, обусловленной серозным воспалением

кожи, и сильным зудом [1]. В зарубежных литературных источниках синонимом экземы является атопический дерматит [MIM [603165](#)] [2, 3]. Удельный вес экземы составляет до 30-40% в структуре всех заболеваний кожи [1]. При дерматозах утрата временной трудоспособности достигает до 36%. Среди госпитализи-

рованных пациентов дерматологического профиля на долю больных экземой приходится более 30% [4].

Экзема является мультифакториальным заболеванием, развитие которого определяется полигенной основой (наследственная предрасположенность обуславливает различные нарушения со стороны нервной, эндокринной, иммунной систем) и действием провоцирующих факторов экзогенной (бактериальные и грибковые инфекционные агенты, химические вещества, физические факторы, лекарственные препараты, пищевые продукты) и эндогенной (антигены микроорганизмов из очагов хронической инфекции) природы [1, 5]. Наследственные факторы в значительной степени определяют подверженность к развитию экземы [3, 6-8]. Вероятность возникновения заболевания составляет около 40% при наличии экземы у одного из родителей, и этот показатель достигает уровня 50-60% при наличии заболевания у обоих родителей [1]. К настоящему времени по данным GWAS каталога проведено десять полно-геномных исследований атопического дерматита (атопической экземы), в результате которых выявлено более 100 GWAS-значимых полиморфных локусов, вовлеченных в формирование заболевания (https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_000274). Важный вклад в формирование подверженности к развитию экземы вносят мутации в гене филаггрина [3, 7-11]. Различными научными коллективами активно изучаются ассоциации мутаций гена *FLG*, связанных с потерей функции (loss-of-function variants – p.Arg501*(c.1501C>T), p.Ser761Cysfs*36 (c.2282_2285del), p.Arg2447* (c.7339C>T), p.Ser3247* (c.9740C>A), R501X, 2282del4, R2447X, S3247X и др.) с формированием экземы (атопического дерматита) [3, 12, 13]. Следует отметить, что в России генетические исследования, посвященные этому вопросу единичные [14, 15].

Цель исследования. Анализ роли взаимодействия полиморфных локусов

гена *FLG* в формировании хронической истинной экземы у женщин.

Материалы и методы исследования. Для исследования была сформирована выборка, включающая 446 женщин, в том числе 233 пациентки с хронической истинной экземой и 213 женщин без данного заболевания (контрольная группа). Все индивидуумы, включенные в исследование, родились и проживали в Центральном Черноземье России (Курская, Белгородская, Воронежская, области) [16], имели русскую национальность и не являлись родственниками. Из исследования были исключены пациенты с другими формами экземы; больные, у которых хроническая истинная экзема сочеталась с иной кожной патологией или соматическим заболеванием, влияющим на состояние кожи; пациенты, имеющие тяжелую соматическую патологию (онкологические заболевания, ревматоидный артрит, болезнь Крона), а также пациенты, регулярно принимающие антигистаминные, стероидные, иммуносупрессивные препараты; индивидуумы моложе 18-летнего возраста; индивидуумы, отказавшиеся от проводимого исследования.

Диагноз ХИЭ устанавливался на основании жалоб, анамнеза, клинических проявлений, течения заболевания и лабораторных методов исследования. Контрольная группа формировалась из индивидуумов, не имеющих заболеваний кожи на момент обследования, а также соматической патологии, приводящей к вторичному поражению кожи. Клиническое и клинико-лабораторное обследование больных проводилось на базе поликлинического отделения ОБУЗ «Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер». Выборки формировались за период с 2010 по 2016гг. Средний возраст больных хронической истинной экземой составил $46,71 \pm 2,46$ (варьировал от 18 лет до 83 лет), контрольной выборки – $44,68 \pm 2,76$ (варьировал от 20 до 72 лет) ($p > 0,05$). Исследование проводилось с информированного согласия индивидуумов на его проведение.

В исследуемых группах женщин (с ПЭ и контрольная группа) проведено молекулярно-генетическое исследование десяти полиморфных локусов гена филаггрина – rs471144, rs61816761, rs4363385, rs558269137, rs77199844, rs12144049, rs3126085, rs10888499, rs6661961. Полиморфные локусы включались в исследование в соответствии с их ассоциацией с экземой (атопическим дерматитом) по данным ранее проведенных полногеномных (GWAS) исследований, значимым регуляторным потенциалом и влиянием на экспрессию генов. Генотипирование проводилось на амплификаторе CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК в режиме реального времени методом TaqMan зондов с использованием наборов реагентов для амплификации ДНК с соответствующими олигонуклеотидными праймерами и зондами для изучаемых полиморфных локусов гена филаггрина, синтезированных ООО «Тест-Ген» (Ульяновск).

В настоящем исследовании изучена роль взаимодействия полиморфных локусов гена филаггрина в возникновении ХИЭ у женщин. SNP×SNP взаимодействия, вовлеченные в формирование ХИЭ, изучались с помощью двух подходов. Во-первых, использовали программное обеспечение APSampler (<http://sources.redhat.com/cygwin/>), использующий метод Монте-Карло марковских цепей и байесовскую непараметрическую статистику [17, 18]. Силу ассоциации оценивали показателем отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95%CI). Выполнен пермутационный тест с целью коррекции на множественные сравнения – статистически значимым уровнем являлся $p_{perm} < 0,05$. Во-вторых, использовали метод снижения размерности MDR (Multifactor

Dimensionality Reduction) (<http://www.multifactordimensionalityreduction.org/>). Расчеты проводились в программе MDR (v. 3.0.2) (<http://sourceforge.net/projects/mdr>).

Регуляторный потенциал исследуемых полиморфных локусов гена *FLG* изучался с помощью программы HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) согласно методике указанной в работе [19].

Рассмотрена связь полиморфизма гена *FLG* с экспрессией генов (*cis*-eQTL) по данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>). В работу включались данные с $p < 8 \cdot 10^{-5}$, $r_{FDR} \leq 0,05$. Оценка связи аллельных вариантов рассматриваемых полиморфных локусов с уровнем транскрипции генов проводилось по методике, представленной в работе [20].

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 представлены полученные данные о распределении генотипов в исследуемых выборках женщин (больные и контроль), наблюдаемой (H_o) и ожидаемой гетерозиготности (H_e), соответствии наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга (P_{HWE}) по изучаемым локусам гена филаггрина.

С помощью программного обеспечения APSampler установлены сочетания аллелей/генотипов полиморфных локусов генов филаггрина, ассоциированные с развитием хронической истинной экземы у женщин (таблица 2). Среди изученных полиморфных локусов гена филаггрина в состав моделей SNP×SNP взаимодействий, связанных с формированием заболевания, входят пять полиморфных локусов – rs61816761, rs4363385, rs77199844, rs471144 и rs558269137.

Таблица 1

Популяционно-генетические характеристики распределения полиморфных локусов гена филаггрина у больных хронической истинной экземой и в контрольной группе среди женщин

Table 1

Population-genetic characteristics of the distribution of polymorphic loci of the filaggrin gene in patients with chronic true eczema and in the control group among women

Полиморфный локус	Показатели	Больные (n=233)	Группа контроля (n=213)
rs77199844 <i>FLG</i>	Генотипы*	209/24/0	183/26/0
	Н _о /Н _е	0,10/0,10	0,12/0,12
	P _{нв}	>0,05	>0,05
rs12144049 <i>FLG</i>	Генотипы*	135/76/18	138/55/3
	Н _о /Н _е	0,33/0,37	0,28/0,26
	P _{нв}	>0,05	>0,05
rs61816761 <i>FLG</i>	Генотипы*	230/5/0	213/1/0
	Н _о /Н _е	0,02/0,02	0,005/0,005
	P _{нв}	<0,05	<0,001
rs558269137 <i>FLG</i>	Генотипы*	218/15/0	206/7/0
	Н _о /Н _е	0,06/0,06	0,03/0,03
	P _{нв}	>0,05	>0,05
rs4363385 <i>FLG</i>	Генотипы*	79/102/45	64/108/38
	Н _о /Н _е	0,45/0,49	0,51/0,49
	P _{нв}	>0,05	>0,05
rs3126085 <i>FLG</i>	Генотипы*	171/52/9	175/32/4
	Н _о /Н _е	0,22/0,26	0,15/0,17
	P _{нв}	>0,05	>0,05
rs4711445 <i>FLG</i>	Генотипы*	197/31/4	176/28/0
	Н _о /Н _е	0,13/0,15	0,14/0,13
	P _{нв}	<0,05	>0,05
rs10888499 <i>FLG</i>	Генотипы*	95/23/10	99/20/15
	Н _о /Н _е	0,18/0,28	0,15/0,30
	P _{нв}	<0,001	<0,001
rs6661961 <i>FLG</i>	Генотипы*	87/82/43	67/91/33
	Н _о /Н _е	0,39/0,48	0,48/0,48
	P _{нв}	<0,01	>0,05

Примечание: * – указано количество гомозигот по частому аллелю/гетерозигот/ гомозигот по редкому аллелю; Н_о – наблюдаемая гетерозиготность; Н_е – ожидаемая гетерозиготность.

Note: * – the number of homozygotes for the frequent allele / heterozygotes / homozygotes for the rare allele is indicated; Н_о – observed heterozygosity; Н_е – the expected heterozygosity.

Таблица 2

Распространенность сочетаний аллелей/генотипов полиморфных локусов генов филаггрина у женщин, больных хронической истинной экземой и в контрольной группе

Table 2

The prevalence of combinations of alleles / genotypes of polymorphic loci of filaggrin genes in women with chronic true eczema and in the control group

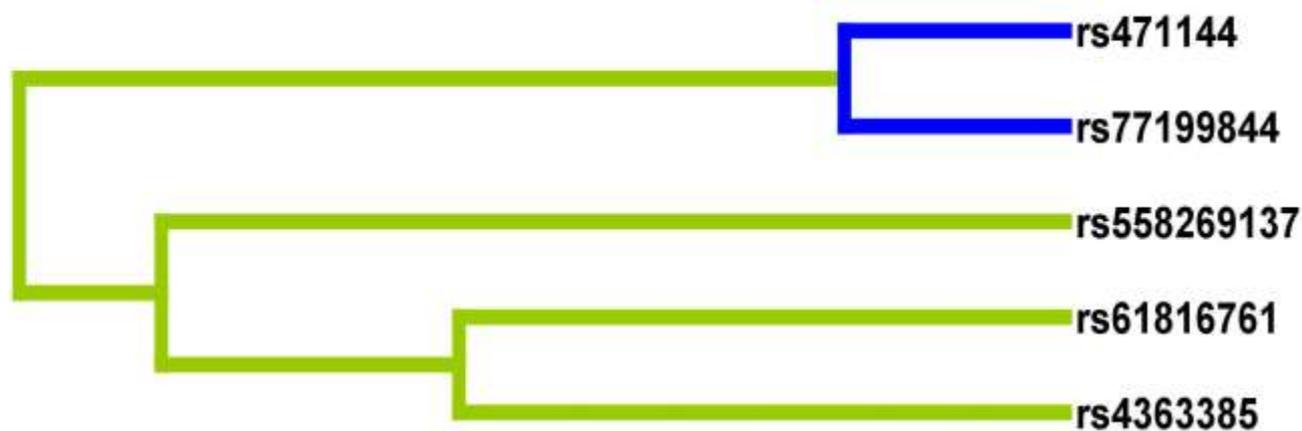
Полиморфизмы	Сочетание (аллели/генотипы)	Больные		Контрольная группа		P (P _{perm})	OR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
Двухлокусные модели							
rs 471144 × rs 61816761	G rs 471144 × AA rs 61816761	222/231	96,10	203/203	100	0,003 (0,0001)	0,15 (0,04-0,55)
rs 4363385 × rs 77199844	AG rs 4363385 × H rs 77199844	6/222	2,70	15/203	26,11	0,021 (0,029)	0,35 (0,13-0,92)
rs 471144 × rs 558269137	G rs 471144 × WW rs 558269137	209/228	91,67	195/202	96,53	0,026 (0,033)	0,39 (0,16-0,96)
rs 4363385 × rs 77199844	A rs 4363385 × H rs 77199844	11/222	4,95	20/203	9,85	0,039 (0,037)	0,48 (0,22-1,02)
rs 471144 × rs 61816761	G rs 471144 × G rs 61816761	5/231	2,16	0/203	0,00	0,041 (0,041)	6,66 (1,14-38,91)
Трехлокусные модели							
rs 471144 × rs 4363385 × rs 77199844	G rs 471144 × AG rs 4363385 × H rs 77199844	6/219	2,74	15/194	22,68	0,018 (0,025)	0,34 (0,13-0,88)
rs 61816761 × rs 4363385 × rs 77199844	A rs 61816761 × AG rs 4363385 × H rs 77199844	6/221	2,71	15/202	25,74	0,021 (0,029)	0,35 (0,13-0,91)
rs 471144 × rs 4363385 × rs 77199844	G rs 471144 × A rs 4363385 × H rs 77199844	11/219	5,02	20/194	10,31	0,032 (0,034)	0,46 (0,21-0,99)
rs 61816761 × rs 4363385 × rs 77199844	A rs 61816761 × A rs 4363385 × H rs 77199844	11/221	4,98	20,202	9,90	0,039 (0,037)	0,48 (0,22-1,02)

Нами выявлено 5 двухлокусных и 4 трехлокусных моделей SNP×SNP взаимодействий, определяющих подверженность к развитию ХИЭ. При этом следует отметить, что, во-первых, двух-локусная модель, включающая полиморфные локусы rs471144 × rs61816761 имеет наибольшую статистическую значимость ($p=0,003$, $p_{perm}=0,0001$). Во-вторых, среди 9 статистически значимых 2-х и 3-х локусных моделей, ассоциированных развитием ХИЭ, 8 моделей имеет протективное значение и лишь одна модель (аллель G rs471144 × аллель G rs61816761) является фактором риска развития заболевания (OR=6,66, 95%CI 1,14-38,91). В-третьих, в наибольшее количество моделей, определяющих подверженность к развитию ХИЭ, входят полиморфные локусы rs4363385 и rs77199844 (по 6 моделей соответственно).

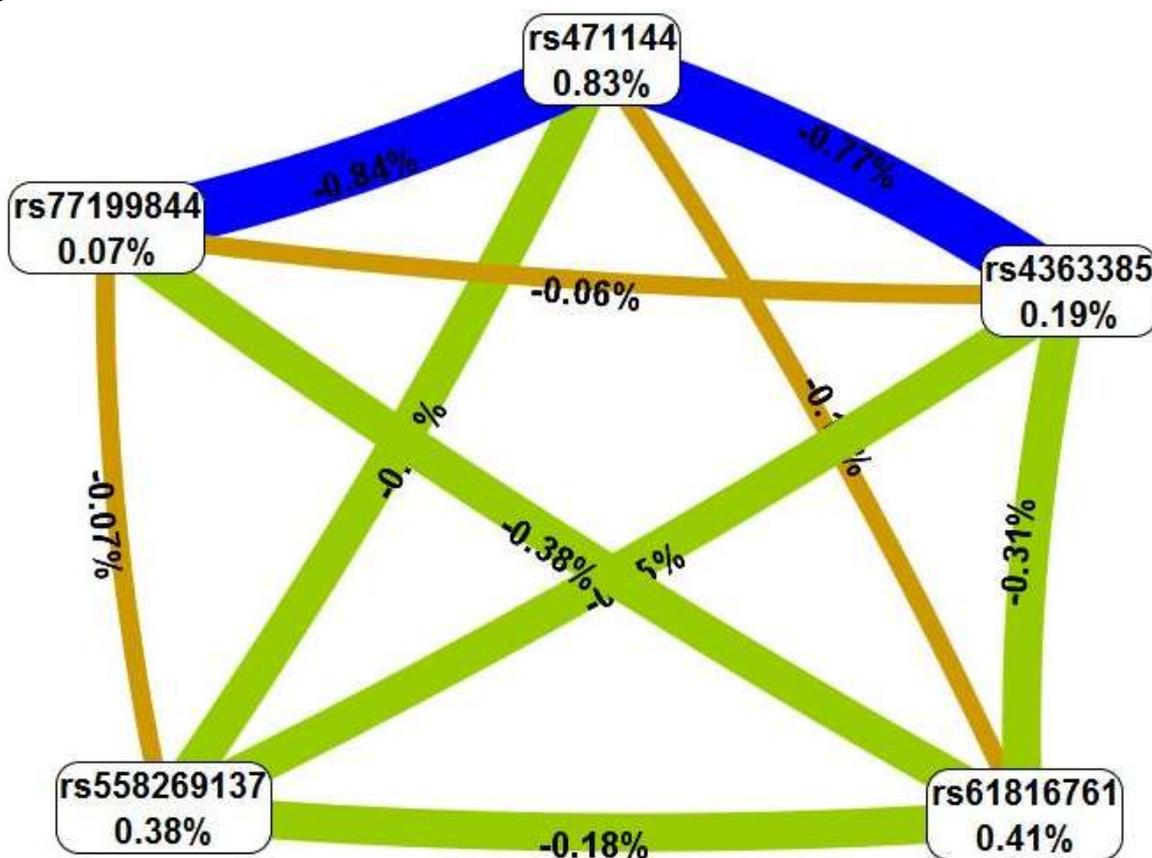
С использованием метода Multifactor Dimensionality Reduction нами установлена статистически значимые 4-х и 5-и локусные модели SNP×SNP взаимодействий гена филагрина, ассоциированные с развитием хронической истинной экземы. Четырех-локусная модель включает полиморфизмы rs471144, rs4363385, rs558269137, rs77199844. Показатель Training Bal. Acc. данной модели составил 55,08%, Testing Bal. Acc. – 45,25%, воспроизводимость модели CVC=8/10, OR=1,63, 95%CI 1,07-2,50 ($p_{perm}<0,001$), чувствительность модели – 0,31, специфичность модели – 0,78. В пяти-локусную модель входят полиморфные локусы rs471144, rs61816761, rs4363385, rs558269137, rs77199844. Показатели точности данной модели составили Training Bal. Acc. – 55,47%, Testing Bal. Acc. – 48,39%, воспроизводимость CVC=10/10,

OR=1,70, 95%CI 1,11-2,59 ($p_{perm}<0,001$), чувствительность – 0,32, специфичность – 0,78. Дендрограмма и граф SNP×SNP взаимодействий наиболее лучшей пяти-локусной модели гена филагрина представлены на рисунке 1. Следует отметить, что, во-первых, наиболее значимые SNP×SNP взаимодействия (отличаются наибольшими показателями энтропии) характерны для полиморфных локусов rs471144× rs77199844 (данное взаимодействие определяет -0,84% энтропии) и rs471144× rs4363385 (определяет -0,77% энтропии). Во-вторых, для SNP×SNP взаимодействий rs471144×rs77199844 и rs471144×rs4363385 характерны выраженные антагонистические взаимодействия (на дендрограмме и графе линии их соединяющие окрашены в синий цвет).

Анализ регуляторного потенциала «наиболее значимых» для развития ХИЭ полиморфных локусов, проведенный с помощью программы HaploReg (v4.1) показал, что полиморфизм rs77199844 гена *FLG* находится в регионе модифицированных гистоновых белков (H3K4me1), маркирующих энхансеры в культуре клеток «ES-I3 Cells» и первичных клетках дермальных фибробластов (NHDF-Ad Adult Dermal Fibroblast Primary Cells), а также расположен в регионе регуляторных мотивов ДНК, определяющих взаимодействие с семью транскрипционными факторами (Foxa, Foxd1, Foxf1, Foxf2, Foxq1, HDAC2, p300). Следует отметить, что альтернативный аллель C rs77199844 снижает афинность ко всем этим семи транскрипционным факторам (различия между LOD коэффициентами альтернативного и референсного аллелей отрицательные).



А



Б

Рис. 1. Дендрограмма (А) и граф (Б) SNP×SNP взаимодействий гена филлагрина, ассоциированных с развитием хронической истинной экземы у женщин (получены методом Multifactor Dimensionality Reduction). Представлены данные о силе и направленности влияния полиморфизмов или сочетания полиморфизмов на развитие ПЭ (% энтропии). Линия красного цвета указывает на выраженный синергизм, оранжевого – свидетельствует об умеренном синергизме, коричневого – отражает независимый эффект, зеленого – обозначает умеренный антагонизм, синего – выраженный антагонизм

Fig. 1. Dendrogram (A) and graph (Б) of SNP × SNP interactions of the filaggrin gene associated with the development of chronic true eczema in women (obtained by Multifactor Dimensionality Reduction). Data on the strength and direction of the influence of polymorphisms or a combination of polymorphisms on the development of PE (% entropy) are presented. The red line indicates pronounced synergism, orange indicates moderate synergism, brown indicates an independent effect, green indicates moderate antagonism, and blue indicates pronounced antagonism

Наряду с этим полиморфный локус rs471144 так же локализован в области модифицированных гистоновых белков (H3K4me1, H3K27ac), маркирующих энхансеры в первичных клетках Т-хелперов в периферической крови и регионе мотивов ДНК, влияющих на афинность к 7 факторам транскрипции (Fox, Foxo, Foxj2, Sox, Foxf2, Zec, SREBP). К подавляющему большинству этих транскрипционных факторов (за исключением TF – SREBP) альтернативный аллель G снижает афинность. Таким образом, два полиморфных локуса rs77199844 и rs471144, вовлеченные в формирование ХИЭ, локализованы в регионе регуляторных мотивов ДНК к 12 транскрипционным факторам, что свидетельствует о их важном регуляторном потенциале.

С использованием данных проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>) установлено важное eQTL значение полиморфных локусов rs471144, rs77199844 и rs4363385, имеющих наибольший вклад в подвержен-

ность к развитию ХИЭ. Выявлены ассоциации полиморфизма rs471144 с уровнем транскрипционной активности гена *FLG-AS1* в коже (рисунок 2). При этом, следует отметить, что аллель G связан с пониженной экспрессией гена *FLG-AS1* ($\beta = -0,34$ – $-0,44$, $p \leq 3,5 \cdot 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$). Полиморфный локус rs77199844 ассоциирован с уровнем экспрессии гена *C1orf68* в коже (рисунок 3) – аллель С определяет более низкую экспрессию данного гена ($\beta = -0,16$, $p = 2,9 \cdot 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$). Наибольшее eQTL значение имеет полиморфизм rs4363385 гена *FLG* (таблица 3). Данный полиморфный локус ассоциирован с уровнем экспрессии девяти генов в коже (*SPRR1B*, *LCE3C*, *LCE1D*, *SPRR2D*, *SPRR2B*, *LCE3A*, *LCE1E*, *SPRR1A*, *SPRR3*). Обращает на себя внимание факт того, что полиморфный вариант С полиморфизма rs4363385 гена *FLG* определяет повышенную экспрессию генов *SPRR2D*, *SPRR1A*, *SPRR3*, *LCE3A* ($\beta < 0$, $p_{FDR} \leq 0,05$) и низкую экспрессию генов *SPRR1B*, *LCE3C*, *LCE1D*, *SPRR2B* и *LCE1E* ($\beta > 0$, $p_{FDR} \leq 0,05$) (таблица 3).

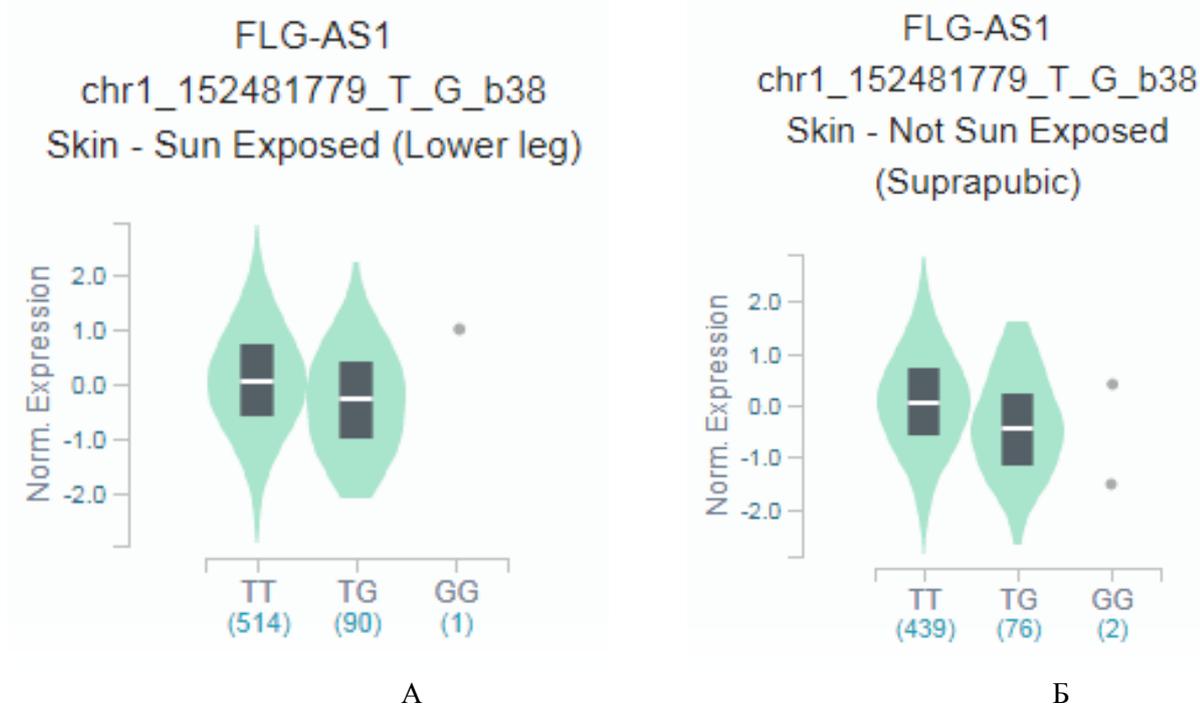


Рис. 2. Полиморфизм rs471144 гена *FLG* и уровень экспрессии гена *FLG-AS1* в коже (А – Sun Exposed (Lower leg), Б – Not Sun Exposed (Suprapubic)) (<http://www.gtexportal.org/>)

Fig. 2. *FLG* rs471144 polymorphism and level of expression of the *FLG-AS1* gene in the skin (А – Sun Exposed (Lower leg), Б – Not Sun Exposed (Suprapubic)) (<http://www.gtexportal.org/>)

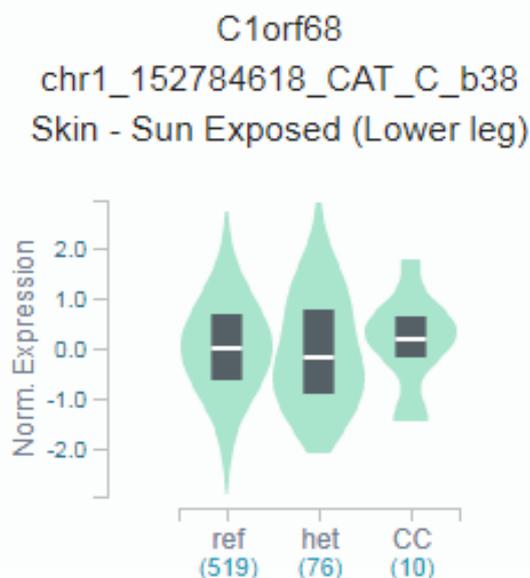


Рис. 3. Полиморфизм rs471144 гена *FLG* и уровень экспрессии гена *C1orf68* в коже (Sun Exposed (Lower leg)) (<http://www.gtexportal.org/>)

Fig. 3. Polymorphism rs471144 of the *FLG* gene and the level of expression of the *C1orf68* gene in the skin (Sun Exposed (Lower leg)) (<http://www.gtexportal.org/>)

Ген филаггрина состоит из трех экзонов и двух интронов и расположен в кластере генов комплекса эпидермальной дифференцировки (1q21) [21]. Филаггрин образуется из профилаггрина и является ключевым белком, способствующим терминальной дифференцировке эпидермиса и образованию защитного барьера кожи. Профилаггрин кодируется третьим экзоном [22]. Установлено, что мутации, приводящие к потере функции филаггрина (loss-of-function variants) или нулевые мутации гена филаггрина, обуславливают образование неактивной формы синтезированного полипептида (вследствие преждевременного прекращения синтеза, сигналом для которого являются появившиеся в результате мутаций стоп-кодона). Это в конечном итоге приводит к низкой концентрации профилаггрина в зернистом слое эпидермиса, что в последующем определяет формирование аномально тонкого слоя кератиноцитов, и является морфологическим субстратом, лежащим в основе предрасположенности к хроническим заболеваниям кожи (дерматит, экзема, псориаз и др) [23-25]. В нашей работе выявлены ассоциации с развитием хронической истинной экземы у женщин как мутаций, связанных с потерей функции фи-

лаггрина (2282del4 – rs558269137, R501X – rs61816761) так и полиморфных локусов гена филаггрина (rs4363385, rs77199844 и rs471144). Значимые ассоциации с развитием экземы (атопического дерматита) этих мутаций и полиморфных локусов показаны в ранее проведенных работах [3, 5-11, 14-15]. Так, в результате полно-геномного исследования атопического дерматита и псориаза, проведенного в 2015г Vaurecht H. et al. [3] установлены ассоциации с риском развития атопического дерматита rs77199844 (del) (OR=2,01 95%CI 1,72–2,35), rs4363385 (OR=1,23 95%CI 1,15–1,32) и rs471144 (OR=1,54 95%CI 1,37–1,73). Так же в этой работе показана вовлеченность в формирование псориаза на полно-геномном уровне полиморфных локусов rs77199844 (del) (OR=1,16 95%CI 1,01–1,33) и rs4363385 (OR=0,89 95%CI 0,85–0,94). Полиморфизм rs471144 не был ассоциирован с псориазом (OR=1,03 95%CI 0,94–1,14). Авторы этого исследования обращают внимание на факт «обратной» ассоциации полиморфизма rs4363385 с риском развития атопического дерматита и псориаза: для атопического дерматита этот полиморфизм является фактором риска (OR=1,23), а для псориаза – наоборот, протективным фактором (OR=0,89).

Таблица 3

Ассоциации полиморфизма rs4363385 гена *FLG* с уровнем экспрессии генов (cis-eQTL) в коже

Table 3

Associations of *FLG* gene rs4363385 polymorphism with gene expression level (cis-eQTL) in the skin

Экспрессируемый ген	Аллель (ref)	Алелль (alt)	β	p	Орган/ткань
<i>SPRR1B</i>	T	C	-0,24	6,6e-15	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>LCE3C</i>	T	C	-0,34	3,3e-12	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>LCE1D</i>	T	C	-0,26	8,7e-11	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>SPRR2D</i>	T	C	0,21	5,6e-9	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>SPRR2B</i>	T	C	-0,22	1,3e-8	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>LCE3A</i>	T	C	0,19	0,000017	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>LCE1E</i>	T	C	-0,14	0,000041	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>SPRR1B</i>	T	C	-0,18	1,2e-9	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>LCE1D</i>	T	C	-0,26	2,9e-9	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>SPRR2B</i>	T	C	-0,23	4,2e-8	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>LCE3C</i>	T	C	-0,27	1,5e-7	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>SPRR2D</i>	T	C	0,18	6,3e-7	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>SPRR1A</i>	T	C	0,13	0,000032	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>LCE1E</i>	T	C	-0,15	0,00011	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>SPRR3</i>	T	C	0,23	0,00011	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)

Примечание: использованы данные проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>)

Note: used data from the Genotype-Tissue Expression (GTEx) project (<http://www.gtexportal.org/>)

Следует отметить, что ряд из исследуемых нами мутаций гена филаггрина (например, R501X (rs61816761)) наряду с вовлеченностью в подверженность к заболеваниям кожи (дерматит, экзема) показывают ассоциации на полно-геномном уровне и с другими заболеваниями со значимой иммуно-аллергической компонентой (бронхиальная астма) [26, 27].

Заключение. Взаимодействия полиморфных локусов гена *FLG* ассоциированы с формированием хронической истинной экземы у женщин. В состав двух- и трех-локусных моделей, определяющих подверженность к заболеванию, входят пять полиморфных локусов – rs61816761, rs4363385, rs77199844, rs471144 и rs558269137 гена *FLG*. Полиморфизмы rs4363385 и rs77199844 включены в наибольшее количество моделей (по 6 моделей соответственно). SNP×SNP взаимодействия rs471144×rs77199844 и rs471144×rs4363385 определяют -0,84% и -0,77% энтропии признака соответственно. Полиморфные локусы rs77199844 и rs471144 локализованы в регионе регуляторных мотивов ДНК к 12 транскрипционным факторам, а полиморфизм rs4363385 гена *FLG* ассоциирован с уровнем экспрессии девяти генов в коже (*SPRR1B*, *LCE3C*, *LCE1D*, *SPRR2D*, *SPRR2B*, *LCE3A*, *LCE1E*, *SPRR1A*, *SPRR3*).

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
2. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // *Lancet*. 2016. Vol. 387(10023). P. 1109-1122. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
3. Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms / H. Baurecht [et al.] // *Am J Hum Genet*. 2015. Vol. 96(1). P. 104-120. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.12.004
4. Современные особенности клиники, диагностики и терапии больных экземой / Л.А. Юсупова [и др.] // *Лечащий врач*. 2018. N 6. С. 85.
5. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus / P. Rerkmitt [et al.] // *Inflamm Regen*. 2017. N 37. P. 14-15. DOI: 10.1186/s41232-017-0044-7
6. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016. N 12. P. 52. DOI: 10.1186/s13223-016-0158-5
7. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march / I. Marenholz [et al.] // *Nat Commun*. 2015. N 6. P. 8804. DOI: 10.1038/ncomms9804
8. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis / L. Paternoster [et al.] // *Nat. Genet*. 2012. N 44. P. 187-192. DOI: 10.1038/ng.1017
9. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population / L.D. Sun [et al.] // *Nat. Genet*. 2011. N 43. P. 690-694. DOI: 10.1038/ng.851
10. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis / J. Esparza-Gordillo [et al.] // *Nat. Genet*. 2009. N 41. P. 596-601. DOI: 10.1038/ng.347
11. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population / T. Hirota [et al.] // *Nat. Genet*. 2012. N 44. P. 1222-1226. DOI: 10.1038/ng.2438
12. Filaggrin Gene Mutation c.332 delA is associated with various clinical features of atopic dermatitis in the Chinese han population / L. Meng [et al.] // *PLoS One*. 2014. N 9. P. e98235. DOI: 10.1371/journal.pone.0098235
13. Filaggrin Mutation in Korean Patients with Atopic Dermatitis / H.R. On [et al.] // *Yonsei Med J*. 2017. Vol. 58(2). P. 395-400. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.2.395
14. Репликация данных полногеномных анализов ассоциации атопического дерматита в Республике Башкортостан / Г.Ф. Гималова [и др.] // *Медицинская генетика*. 2016. Т. 15, N 4. С. 25-28. DOI: <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-4-25-28>
15. The study of filaggrin gene mutations and copy number variation in atopic dermatitis patients from volga-ural region of Russia /

G.F. Gimalova [et al.] // GENE. 2016. Vol. 591(1). P. 85-89. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.06.054>

16. Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями / И.Н. Сорокина [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, N 4. С. 20-30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3

17. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans / A.V. Favorov [et al.] // Genetics. 2005. Vol. 171(4). P. 2113-2121. DOI: 10.1534/genetics.105.048090

18. Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V. A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases // Acta Naturae. 2012. Vol. 4(3). P. 59-71.

19. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России / И.В. Пономаренко [и др.] // Акушерство и гинекология. 2019. N 2. С. 98-104. DOI: 10.18565/aig.2019.2.98-104

20. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки // Акушерство и гинекология. 2018. N 10. С. 86-91. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>

21. Мальченко Е.Е., Немчанинова О.Б., Максимов В.Н. Роль филагрина в развитии хронических заболеваний кожи. Обзор литературы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. N 3. С. 28.

22. Мутации гена филагрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей / С.В. Левашева [и др.] // Лечащий Врач. 2016. N 1. С. 24.

23. Čepelak I., Dodig S., Pavić I. Filaggrin and atopic march // Biochem Med (Zagreb). 2019. Vol. 29(2). P. 020501. DOI: 10.11613/BM.2019.020501

24. Brown S.J., McLean W.H. One remarkable molecule: filaggrin // J Invest Dermatol. 2012. Vol. 132(3 Pt 2). P. 751-762. DOI: 10.1038/jid.2011.393

25. Čepelak I., Dodig S., Filipović-Grčić J. Filaggrin – multifunctional protein // Acta Med Croatica. 2016. N 70. P. 125-30.

26. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology / M.A. Ferreira [et al.] // Nat Genet. 2017. Vol. 49(12). P. 1752-1757. DOI: 10.1038/ng.3985

27. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct / M.A.R. Ferreira [et al.] // Am J Hum Genet. 2019. Vol. 104(4). P. 665-684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022

References

1. [The Federal Clinical Guidelines. Dermatovenerology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections]. 5th ed., revised. and add. Moscow: Business Express; 2016. Russian.

2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387(10023):1109-1122. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X

3. Baurecht H, Hotze M, Brand S, et al. Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms. Am J Hum Genet. 2015;96(1):104-120. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.12.004

4. Yusupova LA, Yunusova EI, Garaeva ZSh, et al. [Modern features of the clinic, diagnostics and therapy of patients with eczema]. Lechashchiy vrach. 2018;6:85. Russian.

5. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. Inflamm Regen. 2017;37:14-15. DOI: 10.1186/s41232-017-0044-7

6. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2016;12:52. DOI: 10.1186/s13223-016-0158-5

7. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschenhoff F, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. Nat Commun. 2015;6:8804. DOI: 10.1038/ncomms9804

8. Paternoster L, Standl M, Chen CM, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. Nat. Genet. 2012;44:187-192. DOI: 10.1038/ng.1017

9. Sun LD, Xiao FL, Li Y, et al. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. Nat. Genet. 2011;43:690-694. DOI: 10.1038/ng.851

10. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2009;41:596-601. DOI: 10.1038/ng.347
11. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat. Genet.* 2012;44:1222-1226. DOI: 10.1038/ng.2438
12. Meng L, Wang L, Tang H, et al. Filaggrin Gene Mutation c.332 delA is associated with various clinical features of atopic dermatitis in the Chinese han population. *PLoS One.* 2014;9:e98235. DOI: 10.1371/journal.pone.0098235
13. On HR, Lee SE, Kim SE, et al. Filaggrin Mutation in Korean Patients with Atopic Dermatitis. *Yonsei Med J.* 2017;58(2):395-400. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.2.395
14. Gimalova GF, Karunas AS, Fedorova YY, et al. [Replication analysis of genome wide studies of atopic dermatitis in the Republic of Bashkortostan]. *Medical Genetics.* 2016;15(4):25-28. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-4-25-28>
15. Gimalova GF, Karunas AS, Fedorova YY, et al. The study of filaggrin gene mutations and copy number variation in atopic dermatitis patients from volga-ural region of Russia. *GENE.* 2016;591(1):85-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.06.054>
16. Sorokina IN, Rudykh NA, Bezmenova IN, et al. Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(4):20-30. Russian. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3
17. Favorov AV, Andreewski TV, Sodomoina MA, et al. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics.* 2005;171(4):2113-2121. DOI: 10.1534/genetics.105.048090
18. Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases. *Acta Naturae.* 2012;4(3):59-71.
19. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. [The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;2:98-104. Russian. DOI: 10.18565 / aig.2019.2.98-104
20. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. [Polymorphic LHCGR gene loci associated with the development of uterine fibroids]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;10:86-91. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>
21. Malchenko EE, Nemchaninova OB, Maksimov VN. [Filaggrin role in development of chronic dermal diseases. Literature review]. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;(3):28. Russian.
22. Levasheva SV, Etkina EI, Guryeva LL, et al. [Filaggrin gene mutations as a factor in dysregulation of the epidermal barrier in children]. *Lechashchiy Vrach.* 2016;1:24. Russian.
23. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb).* 2019;29(2):020501. DOI: 10.11613/BM.2019.020501
24. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):751-762. DOI: 10.1038/jid.2011.393
25. Čepelak I, Dodig S, Filipović-Grčić J. Filaggrin – multifunctional protein. *Acta Med Croatica.* 2016;70:125-30.
26. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet.* 2017;49(12):1752-1757. DOI: 10.1038/ng.3985
27. Ferreira MAR, Mathur R, Vonk JM, et al. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *Am J Hum Genet.* 2019;104(4):665-684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022

Информация об авторе

Татьяна Михайловна Беляева, врач-дерматовенеролог, ОБУЗ «Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер», E-mail: tb201446@yandex.ru.

Information about the author

Tatyana M. Belyaeva, Dermatovenerologist, Kursk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, E-mail: tb201446@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 10 июля 2019 г.
Receipt date 2019 July 10.

Статья принята к публикации 2 октября 2019 г.
Accepted for publication 2019 October 2.



УДК 61:575, 616.1(047.31)

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-2

М.В. Голубенко^{1,2},
Н.П. Бабушкина¹,
А.А. Зарубин¹,
Р.Р. Салахов¹,
О.А. Макеева¹,
В.В. Маркова¹,
С.А. Афанасьев³,
А.В. Понасенко²,
В.П. Пузырев¹

Ассоциация вариантов гаплогруппы H1
митохондриальной ДНК
с риском сердечно-сосудистых катастроф

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики (НИИ медицинской генетики) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ), ул. Набережной реки Ушайки, д. 10, г. Томск, 634050, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация

³ НИИ кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), ул. Киевская, д. 111-А, г. Томск, 634012, Российская Федерация.

Автор для переписки: М.В. Голубенко (maria.golubenko@medgenetics.ru)

Аннотация

Актуальность: Митохондрии играют главную роль в обеспечении клетки энергией, но в то же время являются источником свободных радикалов, увеличивающих окислительный стресс. Известно, что генотип митохондриальной ДНК может влиять на эффективность поглощения кислорода и синтеза АТФ. В предыдущих исследованиях было показано, что гаплогруппа H1 мтДНК может являться фактором риска развития жизнеугрожающих состояний при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. **Цель исследования:** Выявить варианты мтДНК гаплогруппы H1, влияющие на риск развития сердечно-сосудистых катастроф. **Материалы и методы** Проведено секвенирование полной последовательности мтДНК, принадлежащих к гаплогруппе H1, в двух выборках: (1) индивиды, умершие от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 55 лет, либо имевшие повторные инфаркты миокарда или резкое прогрессирование сердечной недостаточности в течение года наблюдения после инфаркта миокарда; (2) индивиды старше 60 лет без симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, либо дожившие до 90 лет. Выявленные гаплотипы мтДНК были классифицированы по субгаплогруппам H1. Медианная сеть гаплотипов была построена в программе Network v5.0. **Результаты:** В исследованных группах было выявлено 13 различных субгаплогрупп мтДНК. В группе с сердечно-сосудистыми катастрофами частота встречаемости полиморфизма T16189C составила 18,75%, по сравнению с выборкой долгожителей и индивидов без симптомов сердечно-сосудистых заболеваний (62,5%). Уровень значимости для

двустороннего точного критерия Фишера был равен 0,029. Других статистически значимых различий между группами не было выявлено. **Заключение:** Полученные результаты позволяют предположить, что полиморфизм T16189C на фоне гаплогруппы H1 мтДНК может оказывать протективный эффект в отношении развития жизнеугрожающих состояний при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: митохондриальная ДНК; сердечно-сосудистые заболевания; генетический полиморфизм

Благодарности: Работа выполнена при финансовой поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН II.1 «Митохондриальная дисфункция и изменчивость митохондриального генома в развитии инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти». Для выполнения работы использованы образцы ДНК из биобанка населения Северной Евразии». Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Для цитирования: Голубенко МВ, Бабушкина НП, Зарубин АА, и др. Ассоциация вариантов гаплогруппы H1 митохондриальной ДНК с риском сердечно-сосудистых катастроф. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):19-31. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-2

Maria V. Golubenko^{1,2},
Nadezhda P. Babushkina¹,
Alekssei A. Zarubin¹,
Ramil R. Salakhov¹,
Oksana A. Makeeva¹,
Valentina V. Markova¹,
Sergei A. Afanasiev³,
Anastasia.V. Ponasenko²,
Valery P. Puzyrev¹

**Association of the mitochondrial DNA
haplogroup H1 variants with the risk
of acute cardiovascular events**

¹ Research Institute of Medical Genetics of Tomsk National Research Center,
10 Ushayki River Embankment St., Tomsk, 634050, Russia

² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6 Sosnovy Blvd., Kemerovo, 650002, Russia

³ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy
of Sciences,
111a Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russia

Corresponding author: Maria V. Golubenko (maria.golubenko@medgenetics.ru)

Abstract

Background: Mitochondria play a major role in providing cells with energy, but at the same time they are a source of free radicals that increase oxidative stress. It is known that the mitochondrial DNA genotype can affect the efficiency of oxygen uptake and ATP synthesis. In previous studies, it was shown that haplogroup H1 mtDNA may be a risk factor for the development of life-threatening conditions in cardiovascular diseases. **The aim of the study:** To identify mtDNA variants of the haplogroup H1 affecting the risk of acute cardiovascular events. **Materials and methods:** The complete sequence of mtDNAs belonging to the H1 haplogroup was

sequenced in two groups: (1) individuals who died of heart disease before the age of 55 years, or who had repeated myocardial infarction or heart failure progression within one year of follow-up after myocardial infarction; (2) individuals over 60 years without symptoms of cardiovascular disease, or surviving to 90 years. MtDNA haplotypes were revealed and classified by belonging to H1 subhaplogroups. Median-joining network was constructed in the program Network v5.0. **Results:** 13 different H1 subhaplogroups were identified in the studied samples. In the group with acute cardiovascular events, the incidence of T16189C polymorphism was 18.75%, compared with a sample of long-livers and individuals without symptoms of cardiovascular disease (62.5%). The significance level for the two-sided Fisher's exact test was 0.029. There were no other statistically significant differences between the groups. **Conclusion:** The results suggest that in case of mtDNA haplogroup H1 background, T16189C polymorphism can have a protective effect on the risk of life-threatening conditions in cardiovascular diseases.

Keywords: mitochondrial DNA; cardiovascular diseases; genetic polymorphism

Acknowledgements: The study was supported by the Complex Program for Basic Research of SB RAS, «Mitochondrial dysfunction and mitochondrial genome variability in the development of myocardial infarction and sudden cardiac death». For the study, the DNA samples from the collection «Biobank of Northern Eurasia population» were used. The study was performed using the equipment of the Tomsk NRMC Center for the common use of scientific facilities «Medical Genomics».

For citation: Golubenko MV, Babushkina NP, Zarubin AA, et al. Association of the mitochondrial DNA haplogroup H1 variants with the risk of acute cardiovascular events. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(4):19-31. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-2

Введение. Развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний в значительной мере связано с функциональным состоянием митохондрий, которые должны обеспечивать энергетические потребности мышц (в том числе миокарда) и в то же время являются источником свободных радикалов, усиливающих окислительный стресс в клетке. Митохондрии обладают собственным генетическим аппаратом – митохондриальным геномом, который кодирует субъединицы комплексов дыхательной цепи, а также РНК, необходимые для процесса трансляции внутри митохондрий. Будучи подвержена воздействию активных форм кислорода, образующихся как побочные продукты окислительного фосфорилирования, мтДНК характеризуется высокой скоростью мутирования и, как следствие, высоким уровнем популяционного полиморфизма. В настоящее время на основе десятков тысяч полных последовательностей мтДНК человека

реконструировано родословное древо гаплотипов мтДНК (митотипов), «ветви» которого называются гаплогруппами. Каждая гаплогруппа характеризуется набором накопленных в процессе микроэволюции нуклеотидных замен, в том числе аминокислотных, а также замен в рибосомных и транспортных РНК, которые могут влиять и на эффективность белкового синтеза в митохондриях, и на функцию субъединиц дыхательной цепи, кодируемых мтДНК. Несмотря на то, что эти варианты являются нормальным популяционным полиморфизмом, т.е. не приводят к развитию наследственных митохондриальных заболеваний, в многочисленных работах было показано, что они могут в некоторой степени снижать или повышать эффективность синтеза АТФ и продукцию активных форм кислорода. В частности, были проведены эксперименты на гибридных клеточных линиях (в которых митохондрии были заменены на митохондрии с определенным

генотипом), которые продемонстрировали, что в клеточных культурах с мтДНК гаплогруппы J уровень продукции АТФ и активных форм кислорода был несколько ниже по сравнению с культурами, имевшими тот же самый ядерный геном, но содержащих мтДНК гаплогруппы H [1]. Также было показано, что гибридные линии с гаплогруппой J имели более высокую скорость роста при воздействии сублетальных доз ультрафиолетового излучения, по сравнению с H [2]. Сравнение гибридных культур с гаплогруппами T и H выявило более высокое число копий мтДНК в клетке, большую скорость роста культуры и меньшую чувствительность к окислительному стрессу у культур с гаплогруппой T [3].

Митохондриальные заболевания, вызванные мутациями мтДНК, зачастую имеют среди своих симптомов нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Например, одним из основных симптомов синдрома Кернса-Сейра является атрио-вентрикулярная блокада, и при этом заболевании высок риск внезапной сердечной смерти [4]. Другой митохондриальный синдром – MELAS, вызываемый наиболее частой митохондриальной мутацией A2343G, также может приводить к риску развития аритмии и внезапной сердечной смерти [5]. В целом можно сказать, что нарушения ритма сердца и кардиомиопатии довольно часто встречаются при мутациях мтДНК. Также недавно было показано, что если число копий мтДНК на клетку в лейкоцитах крови находится в нижнем 20% квантиле популяционного распределения этого показателя, то такие индивиды имеют более высокий риск внезапной смерти, по сравнению с верхним 20% квантилем (OR=2,24) [6].

Ассоциации полиморфизма мтДНК с многофакторными заболеваниями сердечно-сосудистой системы получены во многих исследованиях. Например, была показана связь атеросклероза и инфаркта миокарда с несколькими гаплогруппами мтДНК, в частности, с гаплогруппой H [7]. При изучении полиморфизма мтДНК в

выборке пациентов с ишемической кардиомиопатией было обнаружено, что гаплогруппа H чаще встречается у пациентов по сравнению с популяцией (фактор риска), а гаплогруппа J – реже, т.е. имеет протективный эффект [8]. В проведенных нами исследованиях, наиболее частая субгаплогруппа H (H1) показала ассоциацию с вероятностью повторных сердечно-сосудистых катастроф в течение года после инфаркта миокарда [9] и со смертью от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 55 лет [10]. Полиморфизм T16189C был ассоциирован с коронарным атеросклерозом у населения Саудовской Аравии [11] и с вероятностью повторных инфарктов в течение года у русских [9], а для гаплогруппы D в популяции японцев выявлен протективный эффект в отношении инфаркта миокарда [12]. Гаплогруппа H была также ассоциирована с гипертрофической кардиомиопатией в выборке датчан [13]. Эти факты свидетельствуют о том, что полиморфизм мтДНК вносит определенный вклад в предрасположенность к развитию критических состояний в сердечно-сосудистом континууме. Исходя из приведенных данных, наиболее интересной для исследования в этом направлении является гаплогруппа H1 – самая распространенная ветвь гаплогруппы H (около 10% в европейских популяциях), которая в наших предыдущих исследованиях была ассоциирована с сердечно-сосудистыми катастрофами [9, 14]. Учитывая, что в мтДНК отсутствует мейотическая рекомбинация, все возникшие мутации наследуются совместно в ряду поколений, и поэтому вновь возникающие варианты могут либо усиливать, либо ослаблять эффект «предыдущих» мутаций – такое взаимодействие можно назвать эпистазом.

Целью данного исследования было выявление возможных вариантов в «рисковой» гаплогруппе H1, которые позволили бы далее стратифицировать риск развития сердечно-сосудистых катастроф у обладателей мтДНК, принадлежащих к этой гаплогруппе.

Материал и методы исследования.

Группа для анализа полной последовательности митохондриальной ДНК с помощью высокопроизводительного секвенирования была сформирована на основе коллекции образцов ДНК НИИ медицинской генетики «Биобанк населения Северной Евразии». Всего были исследованы образцы ДНК от 32 человек, мтДНК которых принадлежит к гаплогруппе H1. В том числе, в группу с «неблагоприятным» течением сердечно-сосудистых заболеваний вошли 16 образцов ДНК от индивидов, имевших в анамнезе 2 инфаркта миокарда в течение года либо умерших от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 55 лет. «Контрольную» группу составили 16 образцов ДНК от индивидов, либо не имевших сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (в возрасте старше 55 лет), либо являвшихся долгожителями (старше 90 лет).

Для проведения высокопроизводительного секвенирования готовили ДНК-библиотеки на основе ПЦР-продуктов, охватывающих полную последовательность митохондриального генома. МтДНК амплифицировали в двух длинных фрагментах (9065 п.о. и 11170 п.о.) с использованием праймеров, описанных H. Stawski с соавт. [15], с помощью набора для long-range ПЦР «БиоМастер LR HS-ПЦР» (ООО «Биолабмикс», г. Новосибирск). ДНК-библиотеки готовили с помощью набора для ДНК-библиотек Nextera XT (Illumina), согласно экспериментальному протоколу Illumina (Human mtDNA Genome for the Illumina sequencing platform). Оценку качества ДНК-библиотек проводили с помощью прибора BioAnalyzer (Agilent). Высокопроизводительное секвенирование по технологии Illumina проводили на приборе MiSeq (MiSeq Micro Kit v.2 300 cycles).

Файлы в формате *.fastq, сгенерированные в результате запуска прибора, анализировали с помощью программы для

анализа данных мтДНК mtDNA-server [16, 17]. После загрузки файлов программа самостоятельно выравнивает полученные прочтения на последовательность митохондриального генома и выявляет замены относительно референсной последовательности, классифицируя образцы по принадлежности к гаплогруппам мтДНК в соответствии с принятой в настоящее время номенклатурой [18, 19], а также оценивает возможную кросс-контаминацию образцов.

Результаты и их обсуждение. В результате секвенирования были получены данные о полной последовательности мтДНК 32 образцов, принадлежащих к гаплогруппе H1 мтДНК, в том числе 16 индивидов, имевших в анамнезе 2 инфаркта в течение года (10 человек) или умерших от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 55 лет (6 человек), и 16 образцов ДНК от индивидов, не имевших сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (7 человек) или являвшихся долгожителями (7 человек) – условно «контрольная» группа. На основе этих данных была определена принадлежность всех выявленных гаплотипов мтДНК к определенным гаплогруппам, согласно принятой классификации [19]. Список нуклеотидных замен в исследованных образцах по сравнению с референсной последовательностью мтДНК [20] приведен в таблице. Кроме перечисленных в таблице замен, во всех образцах присутствовали также замены A263G, A750G, A1438G, A4769G, A8860G, A15326G, которые отличают референсную последовательность (H2a2) от «корневой» последовательности гаплогруппы H. Только в одном образце (S12) в позиции 263 находился аденин – вероятно, вследствие повторной мутации. Неоднократное появление одинаковых нуклеотидных замен на разных ветвях филогении называется гомоплазией и связано с высокой скоростью мутирования мтДНК.

Таблица
**Отличия исследованных образцов ДНК от референсной последовательности мтДНК
и их принадлежность к субгаплогруппам H1**

Table
**Differences of the studied samples with the reference mtDNA sequence, and their H1
subhaplogroups affiliation**

Обра- зец	Группа*	Нуклеотидные замены по сравнению с референсной последовательностью	Субгаплогруппа
S01	1	T195C, T292C, T477C, G3010A, T6671C, T16519C	H1c
S02	0	A249G, G3010A, A3796G, A8348G, C13027T, T16189C, T16356C, T16362C, T16519C	H1b1a
S03	0	G3010A, A14527G, T16519C	H1
S04	0	T152C, G3010A, T8538C, A16183C, T16189C, T16519C	H1
S05	0	G3010A, G5147A, G9026A, T16519C	H1
S06	0	T477C, G3010A, T16519C	H1c
S07	0	G3010A, G5460A, T16209C, C16256T, T16519C	H1e5
S08	0	G3010A, G5460A, G8251A, A16080G, T16189C, C16233T, T16356C	H1b2
S10	1	T146C, T152C, T477C, G3010A, T16519C	H1c
S11	1	T152C, T477C, G3010A, T16519C	H1c
S12	1	G3010A, A3796G, T16189C, T16356C, T16519C	H1b1
S13	1	A73G, A2581G, G3010A, A8271T, A16162G, T16519C	H1a2
S14	1	T152C, T477C, G3010A, C11516T, T16519C	H1c
S15	1	T146C, G3010A, T9631C, A16080G, A16183C, T16189C, T16356C	H1b2
S16	1	G3010A, A11930G, T16519C	H1
S17	1	T146C, G3010A, G7013A, G11914A, C14482T, A14564G, T16519C	H1h1
S18	1	A73G, G3010A, T6365C, T16209C, G16255A, T16519C	H1a1
S19	0	T146C, G3010A, G8251A, A16080G, T16189C, T16356C, T16519C	H1b2
S20	1	T477C, T650C, G3010A, A3282G, A10397G, G15930A, T16519C	H1c
S21	1	T146C, G2098A, G3010A, A7076G, G11914A, T16519C	H1n4
S22	1	G3010A, G3483A, G8573A, C9923T, C16320T, T16519C	H1u2
S23	1	C150T, G3010A, T11878C, C14097T, C14136T, G15323A, C16291T, A16299G, T16519C	H1m
S24	0	T152C, G3010A, G5780A, C8410T, G13708A, T16189C, T16519C	H1ap
S25	0	G709A, G3010A, A3796G, T16189C, T16356C, T16362C, T16159C	H1b1
S26	0	G3010A, A13716T, T16075C, C16111T, A16183C, T16189C, T16209C, T16356C, T16519C	H1b3
S27	0	T477C, G3010A, T16519C	H1c
S28	0	C150T, G3010A, G15323A, T16519C	H1m
S29	1	G3010A, T4859C, G7444A, C16188G, T16519C	H1q
S30	0	T146C, G3010A, T6221C, G8251A, A16080G, T16189C, T16356C	H1b2
S31	0	G3010A, A16183C, T16189C, T16519C	H1
S33	0	T152C, G3010A, A3796G, A8348G, A9667G, T16189C, T16356C, T16362C, T1619C	H1b1A
S34	1	T152C, G3010A, G8251A, T12408C, A16080G, C16179T, T16189C, G16196A, C16261T, T16356C	H1b2

Примечание: «0» – «здоровые» индивиды или долгожители; «1» – индивиды с повторными инфарктами или умершие от сердечно-сосудистых заболеваний.

Note: "0" – "healthy" individuals or centenarians; "1" – individuals with recurrent heart attacks or who have died from cardiovascular disease

Все образцы ДНК имели замену G3010A в гене 16S рибосомной РНК, которая определяет гаплогруппу H1 на филогенетическом древе мтДНК человека. Таким образом, мы сравнивали изменчивость мтДНК в пределах одного филогенетического кластера в группах лиц с «контрастными» фенотипами сердечно-сосудистой системы.

Анализ полученных последовательностей не выявил значительного преобладания какой-либо субгаплогруппы H1. Также не было показано различий между группами в количестве мутаций, приводя-

щих к заменам аминокислот в кодируемых мтДНК белках. Можно отметить, что субгаплогруппа H1c несколько чаще выявлялась в группе с неблагоприятным фенотипом (5 чел. из 16, по сравнению с 2 из 16 в «контрольной» группе), тогда как в «контроле» более часто были выявлены субгаплогруппы H1b: H1b1, H1b2 и H1b3 (7 чел. из 16, по сравнению с 3 чел. из 16 в группе с сердечно-сосудистыми катастрофами) (рисунок). Частота аллеля С в гипервариабельном сайте 16519 составила 75% в группе «ССЗ» (12 образцов из 16) и 87,5% в контроле (14 образцов из 16).

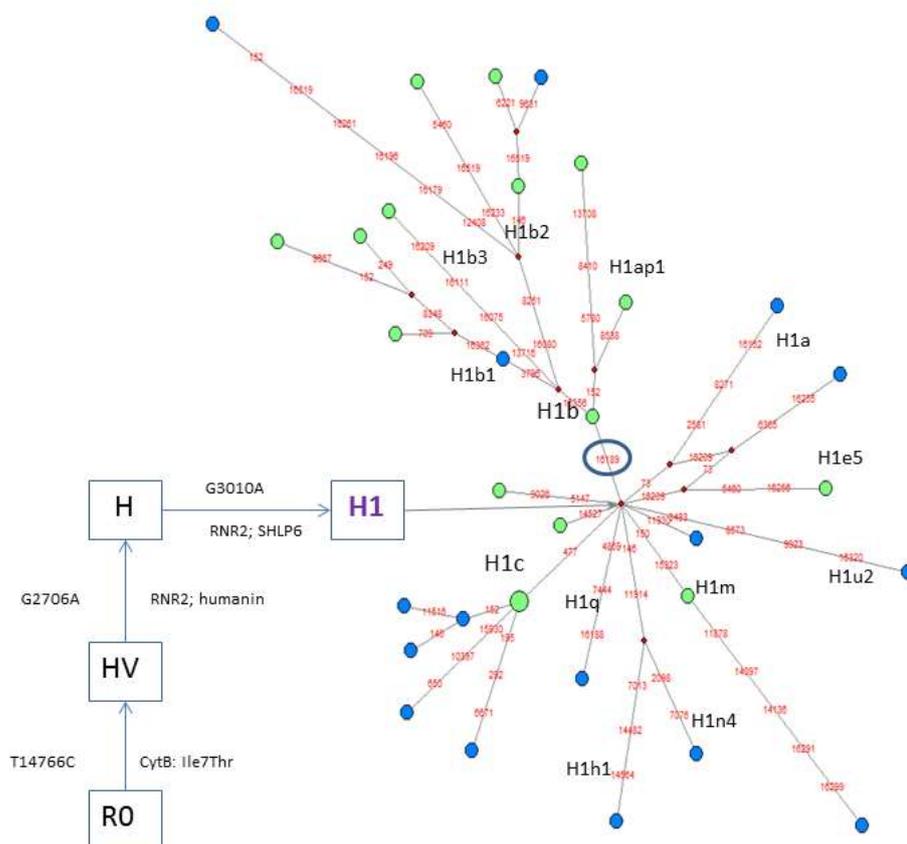


Рис. Медианная сеть выявленных гаплотипов мтДНК
Fig. Median-joining network of identified mtDNA haplotypes

Частота аллеля С в гипервариабельном сайте 16189 была намного выше в «контрольной» группе (62,5%) по сравнению с выборкой «ССЗ» (18,75%). Несмотря на небольшой объем выборок, эти различия были статистически значимы: уровень значимости для двустороннего точно-

го критерия Фишера равнялся 0,029. Полиморфизм T16189C является общим для ветвей субгаплогруппы H1b, однако в «контрольной» группе он встретился также на фоне других субгаплогрупп H1. Таким образом, можно говорить о вероятном протективном эффекте этого варианта «на

фоне» гаплогруппы Н1 в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Интересно, что в научных публикациях этот полиморфизм чаще ассоциирован с неблагоприятным эффектом – в частности, со сниженным количеством копий мтДНК [21]. Также полиморфизм Т16189С известен как фактор риска для сахарного диабета 2 типа в европеоидных и монголоидных популяциях [22, 23]. Есть данные об ассоциации данной замены и полицитозинового тракта с коронарным атеросклерозом [11, 24]. Кроме того, вариант 16189С представляет собой по сути обратную мутацию, так как является «предковым» для всего человеческого вида: замена С16189Т произошла на ранних этапах развития человечества и маркирует кластер L2'3'4'6, в который входит и супергаплогруппа L3, ставшая родоначальницей всех не-африканских мтДНК [25].

Гаплогруппа Н1с (31% в группе больных и 14% в контрольной группе), с другой стороны, не имеет замены Т16189С и определяется полиморфизмом Т477С в главном некодирующем регионе митохондриального генома, на расстоянии примерно 300 п.н. от сайта связывания митохондриального фактора транскрипции мтTF1 (позиции 418-445), промотора L-цепи мтДНК (445-391) и origin репликации H-цепи (110-441). Стоит отметить тот факт, что в филогении мтДНК человека замена Т477С встречается только один раз (а именно в гаплогруппе Н1с), в то время как многие другие варианты, особенно в некодирующих регионах, встречаются на родословном древе мтДНК более одного раза. Это может быть косвенным доказательством неблагоприятного эффекта замены Т477С. На настоящий момент неизвестно, входит ли этот нуклеотид в сайт связывания каких-либо регуляторных белков и влияет ли он на вторичную структуру области D-петли, однако недавно было показано, что область D-петли мтДНК связывает не только митохондриальные, но и ядерные факторы транскрипции [26].

Гаплогруппа Н1 определяется заменой G3010A в гене 16S рРНК. Учитывая,

что гаплогруппа Н в целом определяется в том числе заменой G2706A в том же гене, можно предположить, что сочетание этих вариантов может оказывать влияние на вторичную структуру 16S рРНК. Кроме того, известно, что эти нуклеотиды находятся в участках, кодирующих митохондриальные пептиды – сигнальные молекулы, обладающие кардиопротекторными свойствами [27]. В частности, замена G2706A в гене хуманина (2634-2707) приводит к образованию стоп-кодона, общего с универсальным генетическим кодом, что делает возможным трансляцию этого пептида не только в митохондриальном матриксе, но и в цитоплазме. Замена G3010A в гене SHLP6 (2992-3051), хотя и не меняет аминокислотной последовательности этого пептида, но убирает из нее CpG сайт, т.е. может иметь значение при условии метилирования мтДНК.

Заключение. В результате подробного анализа полных последовательностей мтДНК, принадлежащих к гаплогруппе Н1, в группе индивидов с неблагоприятным течением сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркты в возрасте до 55 лет, а также повторные инфаркты в течение года, в том числе фатальные) в сравнении с группой долгожителей и индивидов, которые в пожилом возрасте не имели симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, нами выявлено неравномерное распределение индивидуальных гаплотипов мтДНК на филогенетическом древе. В группе «контроля», по сравнению с пациентами, преобладают гаплотипы Н1, имеющие замену Т16189С. Таким образом, хотя в целом гаплогруппа Н1, как было показано ранее, может быть ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф, равно как и в целом вариант 16189С [9], сочетание Н1 (т.е. варианта 3010A) и варианта 16189С на одном гаплотипе мтДНК можно рассматривать как фактор, снижающий этот риск. Гаплогруппа Н1с, определяемая полиморфизмом Т477С, напротив, может быть ассоциирована с повышенным риском. Для подтверждения этих ассоциаций, однако, требуются дополни-

тельные исследования на выборках большего объема. Полученные результаты подчеркивают возможность функциональной значимости некодирующих участков митохондриального генома, а также необходимость детального рассмотрения генотипа мтДНК в целом (как гаплотипа) в исследованиях ассоциаций с заболеваниями.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Molecular and bioenergetic differences between cells with African versus European inherited mitochondrial DNA haplogroups: implications for population susceptibility to diseases / M.C. Kenney [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. Vol. 1842(2). P. 208-219. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.10.016
2. Human retinal transmitochondrial cybrids with J or H mtDNA haplogroups respond differently to ultraviolet radiation: implications for retinal diseases [Electronic] / D. Malik [et al.] // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 2. Art. e99003. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0099003> (дата обращения 20.09.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0099003
3. Functional differences between mitochondrial haplogroup T and haplogroup H in HEK293 cybrid cells [Electronic] / E.E. Mueller [et al.] // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. N 12. Art. e52367. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0052367#targetText=Mitochondrial%20haplogroup%20H%20and%20T,individuals%20with%20the%20respective%20haplogroup> (дата обращения 20.09.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0052367
4. Васильев В.Б. Генетические основы митохондриальных болезней. Санкт-Петербург: Нестор-История, 2006. 146 с.
5. Sudden adult death syndrome in m.3243A>G related mitochondrial disease: an unrecognized clinical entity in young, asymptomatic adults / Y.S. Ng [et al.] // *Eur. Heart J*. 2016. Vol. 37. N 32. P. 2552-2559. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv306
6. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC) / Y. Zhang [et al.] // *Eur. Heart J*. 2017. Vol. 38. N 46. P. 3443-3448. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx354
7. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: Evidence for an association to haplogroup H / M. Palacin [et al.] // *Mitochondrion*. 2011. Vol. 11. N 1. P. 176-181. DOI: 10.1016/j.mito.2010.09.004
8. Mitochondrial Haplogroups H and J: Risk and Protective Factors for Ischemic Cardiomyopathy [Electronic] / M. Fernandez-Caggiano [et al.] // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. N 8. Art. e44128. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044128> (дата обращения 20.09.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0044128
9. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза / М.В. Голубенко [и др.] // *Молекул. биол.* 2015. Т. 49. N 6. С. 968-976. DOI: 10.7868/S0026898415050080
10. Полиморфизм митохондриальной ДНК и заболевания сердечно-сосудистого континуума / М.В. Голубенко [и др.] // *Медицинская генетика*. 2018. Т. 17. N 1. С. 9-13. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.01.9-13
11. The mitochondrial DNA variant 16189T>C is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in Saudi Arabs / K.K. Abu-Amero [et al.] // *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2010. Vol. 14. N 1. P. 43-47. DOI: 10.1089/gtmb.2009.0095
12. Association of a 5178C->A (Leu237Met) polymorphism in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals / K. Takagi [et al.] // *Atherosclerosis*. 2004. Vol. 175. N 2. P. 281-286. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.008
13. Mitochondrial haplogroups modify the risk of developing hypertrophic cardiomyopathy in a Danish population [Electronic] / С.М. Hagen [et al.] // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. N 8. Art. e71904. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071904> (дата обращения 15.09.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0071904
14. Жейкова Т.В. Генетическая основа регуляции окислительного стресса: связь с продолжительностью жизни и ишемической болезнью сердца: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2013. 24 с.
15. Preparing Whole Genome Human Mitochondrial DNA Libraries for Next Generation Sequencing (NGS) Using Illumina Nextera XT /

H. Stawski [et al.] // Poster presentation at the 65th Annual American Academy of Forensic Sciences Conference. In: Proceedings of the American Academy of Forensic Sciences. Washington, D.C., 2013.

16. mtDNA-Server v 1.0.7. [Electronic]. 2016. URL: <http://mtdna-server.uibk.ac.at/index.html> (дата обращения 01.12.2018)

17. mtDNA-Server: Next-Generation Sequencing Data Analysis of Human Mitochondrial DNA in the Cloud / W. Hansi [et al.] // *Nucleic Acids Research*. 2016. Vol. 8. N 44(W1). P. W64-69.

18. PhyloTreem. [Electronic]. URL: <https://phyloree.org> (дата обращения 01.12.2018).

19. van Oven M., Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation // *Hum Mutat*. 2009. Vol. 30. N 2. P. E386-E394. DOI: 10.1002/humu.20921

20. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA / R.M. Andrews [et al.] // *Nat Genet*. 1999. Vol. 23. N 2. P. 147. DOI: 10.1038/13779

21. Association between a common mitochondrial DNA D-loop polycytosine variant and alteration of mitochondrial copy number in human peripheral blood cells / C.W. Liou [et al.] // *J. Med. Genet*. 2010. Vol. 47. P. 723-728. DOI: 10.1136/jmg.2010.077552

22. A mitochondrial DNA variant at position 16189 is associated with type 2 diabetes mellitus in Asians / K.S. Park [et al.] // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. P. 602-608. DOI: 10.1007/s00125-008-0933-z

23. The association of the mitochondrial DNA OriB variant (16184-16193 polycytosine tract) with type 2 diabetes in European populations / Z. Ye [et al.] // *Diabetologia*. 2013. Vol. 56. P. 1907-1913. DOI: 10.1007/s00125-013-2945-6

24. The mitochondrial T16189C polymorphism is associated with coronary artery disease in Middle European populations [Electronic] / E.E. Mueller [et al.] // *PLoS One*. 2011. Vol. 26. N 6(1). Art. e16455. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016455> (дата обращения 15.09.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0016455

25. A "Copernican" reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root / D.M. Behar [et al.] // *Am J Hum Genet*. 2012.

Vol 90. N 4. P.675-84. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.03.002

26. Evidence for site-specific occupancy of the mitochondrial genome by nuclear transcription factors [Electronic] / G.K. Marinov [et al.] // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 1. Art. e84713. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0084713> (дата обращения 15.09.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0084713

27. Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers / L.J. Cobb [et al.] // *Aging (Albany NY)*. 2016. Vol. 8. N. 4. P.796-809. DOI: 10.18632/aging.100943

References

1. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, et al. Molecular and bioenergetic differences between cells with African versus European inherited mitochondrial DNA haplogroups: implications for population susceptibility to diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Feb;1842(2):208-19. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.10.016

2. Malik D, Hsu T, Falatoonzadeh P, et al. Human retinal trans-mitochondrial cybrids with J or H mtDNA haplogroups respond differently to ultraviolet radiation: implications for retinal diseases. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 20];9(2):e99003. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0099003>. DOI: 10.1371/journal.pone.0099003

3. Mueller EE, Brunner SM, Mayr JA, et al. Functional differences between mitochondrial haplogroup T and haplogroup H in HEK293 cybrid cells. *PLoS One* [Internet]. 2012 [cited 2019 Sep 20];7(12):e52367. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0052367>. DOI: 10.1371/journal.pone.0052367.

4. Vasiliev VB. [Genetic basis of mitochondrial diseases]. S-Petersburg: Nestor-Istoriya; 2006. Russian.

5. Ng YS, Grady JP, Lax NZ, et al. Sudden adult death syndrome in m.3243A>G related mitochondrial disease: an unrecognized clinical entity in young, asymptomatic adults. *Eur Heart J*. 2016 Aug 21;37(32):2552-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv306

6. Zhang Y, Guallar E, Ashar FN, et al. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study

(ARIC). *Eur Heart J*. 2017 Dec 7;38(46):3443-3448. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx354

7. Palacin M, Alvarez V, Martin M, et al. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: Evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion*. 2011 Jan;11(1):176-81. DOI: 10.1016/j.mito.2010.09.004

8. Fernández-Caggiano M, Barallobre-Barreiro J, Rego-Pérez I, et al. Mitochondrial haplogroups H and J: risk and protective factors for ischemic cardiomyopathy. *PLoS One* [Internet]. 2012 [cited 2019 sep 20];7(8):e44128. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044128>. DOI: 10.1371/journal.pone.0044128

9. Golubenko MV, Salakhov RR, Makeeva OA, et al. [Mitochondrial DNA polymorphism association with myocardial infarction and prognostic signs for atherosclerosis]. *Mol Biol (Mosk)*. 2015 Nov-Dec;49(6):968-76. Russian. DOI: 10.7868/S0026898415050080

10. Golubenko MV, Salakhov RR, Shumakova TV, et al. [Mitochondrial DNA polymorphism and cardiovascular continuum diseases]. *Medical Genetics*. 2018;17(1):9-13. Russian. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.01.9-13

11. Abu-Amero KK, Al-Boudari OM, Mousa A, et al. The mitochondrial DNA variant 16189T>C is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in Saudi Arabs. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010 Feb;14(1):43-7. DOI: 10.1089/gtmb.2009.0095

12. Takagi K, Yamada Y, Gong JS, et al. Association of a 5178C->A (Leu237Met) polymorphism in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals. *Atherosclerosis*. 2004 Aug;175(2):281-6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.008

13. Hagen CM, Aidt FH, Hedley PL, et al. Mitochondrial haplogroups modify the risk of developing hypertrophic cardiomyopathy in a Danish population *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 15];8(8):e71904. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071904>. DOI: 10.1371/journal.pone.0071904

14. Zheikova TV. [The genetic basis for the regulation of oxidative stress: a relationship with ongoing life and coronary heart disease] [dissertation]. Tomsk: Research Institute of Medical Genetics; 2013. Russian.

15. Stawski H, Bintz BJ, Burnside ES, et al. Preparing Whole Genome Human Mitochondrial DNA Libraries for Next Generation Sequencing (NGS) Using Illumina Nextera XT. Poster presentation at the 65th Annual American Academy of Forensic Sciences Conference. In: *Proceedings of the American Academy of Forensic Sciences*. Washington, D.C.; 2013.

16. mtDNA-Server v 1.0.7. 2016: [updated 05 Dec 2017; cited 2018 Dec 01]. Available from: <http://mtdna-server.uibk.ac.at/index.html>.

17. Hansi W, Forer L, Fuchsberger C, et al. mtDNA-Server: Next-Generation Sequencing Data Analysis of Human Mitochondrial DNA in the Cloud. *Nucleic Acids Res*. 2016 Jul 8;44(W1):W64-9.

18. PhyloTree [Internet]. mtDNA tree Build 17: [updated 18 Feb 2016; cited 2018 Jan 12]. Available from: <https://phyloree.org>.

19. van Oven M, Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum Mutat*. 2009 Feb;30(2):E386-94. DOI: 10.1002/humu.20921

20. Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, et al. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1999 Oct;23(2):147. DOI: 10.1038/13779

21. Liou CW, Lin TK, Chen JB, et al. Association between a common mitochondrial DNA D-loop polycytosine variant and alteration of mitochondrial copy number in human peripheral blood cells. *J Med Genet*. 2010 Nov;47(11):723-8. DOI: 10.1136/jmg.2010.077552

22. Park KS, Chan JC, Chuang LM, et al. A mitochondrial DNA variant at position 16189 is associated with type 2 diabetes mellitus in Asians. *Diabetologia*. 2008 Apr;51(4):602-8. DOI: 10.1007/s00125-008-0933-z

23. Ye Z, Gillson C, Sims M, et al. The association of the mitochondrial DNA OriB variant (16184-16193 polycytosine tract) with type 2 diabetes in European populations. *Diabetologia*. 2013 Sep;56(9):1907-13. DOI: 10.1007/s00125-013-2945-6

24. Mueller EE, Eder W, Ebner S, et al. The mitochondrial T16189C polymorphism is associated with coronary artery disease in Middle European populations. *PLoS One* [Internet]. 2011 [cited 2019 Sep 15];6(1):e16455. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016455>. DOI: 10.1371/journal.pone.0016455

25. Behar DM, van Oven M, Rosset S, et al. A "Copernican" reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root. *Am J Hum Genet.* 2012 Apr 6;90(4):675-84. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.03.002

26. Marinov GK, Wang YE, Chan D, et al. Evidence for site-specific occupancy of the mitochondrial genome by nuclear transcription factors. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 15];9(1):e84713. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0084713>. DOI: 10.1371/journal.pone.0084713

27. Cobb LJ, Lee C, Xiao J, et al. Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers. *Aging (Albany NY).* 2016 Apr;8(4):796-809. DOI: 10.18632/aging.100943

Информация об авторах

Мария Владимировна Голубенко, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: maria.golubenko@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-7692-9954.

Надежда Петровна Бабушкина, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0001-6133-8986.

Алексей Андреевич Зарубин, младший научный сотрудник лаборатории эволюционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: aleksei.zarubin@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0001-6568-6339.

Рамиль Ринатович Салахов, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: ramil.salakhov@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-9789-9555.

Оксана Алексеевна Makeeva, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: oksana.makeeva@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-0719-9732.

Валентина Валериевна Маркова, младший научный сотрудник группы организаций научных исследований и образовательной деятель-

ности, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: markovavalentinav@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0294-7711.

Сергей Александрович Афанасьев, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ, E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru, ORCID: 0000-0001-6066-3998.

Анастасия Валериевна Понасенко, кандидат медицинских наук, зав. лабораторией геномной медицины, ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, E-mail: ponaav@kemcardio.ru, ORCID: 0000-0002-3002-2863.

Валерий Павлович Пузырев, доктор медицинских наук, академик РАН, научный руководитель НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ СО РАН, E-mail: p.valery@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-2113-4556.

Information about the authors

Maria V. Golubenko, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: maria.golubenko@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-7692-9954.

Nadezhda P. Babushkina, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0001-6133-8986.

Aleksei A. Zarubin, Junior Researcher, Laboratory of Evolutionary Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: aleksei.zarubin@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0001-6568-6339.

Ramil R. Salakhov, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: ramil.salakhov@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-9789-9555.

Oksana A. Makeeva, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: oksana.makeeva@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-0719-9732.

Valentina V. Markova, Junior Researcher, Organizing Group for Research and Education, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: markovavalentinav@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0294-7711.

Sergei A. Afanasiev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru ORCID: 0000-0001-6066-3998.

Anastasia V. Ponasenko, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, E-mail:

ponaav@kemcardio.ru, ORCID: 0000-0002-3002-2863.

Valery P. Puzyrev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS, Scientific Director, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk NRMC, E-mail: p.valery@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-2113-4556.

Статья поступила в редакцию 4 июля 2019 г.
Receipt date 2019 July 4.

Статья принята к публикации 2 октября 2019 г.
Accepted for publication 2019 October 2.



УДК 575.174.015.3: 616-002.5: 616.36-002

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3

И.А. Гончарова,
Е.Ю. Брагина,
И.Ж. Жалсанова,
Н.П. Бабушкина,
Д.Е. Гомбоева

Эффект полиморфизма генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы

Научно-исследовательский институт медицинской генетики (НИИ медицинской генетики) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ), ул. Набережной реки Ушайки, д. 10, г. Томск, 634050, Российская Федерация
Автор для переписки: И.А. Гончарова (irina.goncharova@medgenetics.ru)

Аннотация

Актуальность: Контакт человека с патогенными микроорганизмами является необходимым, но недостаточным условием для развития болезни. Иммунный ответ на внедрение патогена в значительной степени контролируется генетическими факторами, исследование которых актуально в связи с высокой распространенностью инфекционных заболеваний, таких как туберкулез (ТБ) и вирусный гепатит С (ХВГС). **Цель исследования:** Изучить ассоциации полиморфных вариантов генов противои инфекционного иммунного ответа *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний разной этиологии. **Материалы и методы:** Генотипирование выполнено у пациентов с туберкулезом легких (n=304), вирусным гепатитом С (n=184) и относительно здоровых индивидов (n=255) путем реал-тайм ПЦР с помощью TaqMan-зондов и рестрикционного анализа. Оценку ассоциаций осуществляли с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. **Результаты:** Полиморфизм генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4256264) ассоциирован с развитием инфекционных заболеваний различной этиологии. Генотипы «АС» и «АА» гена *IL10* (rs1800872) являются «неблагоприятными» в отношении индукции иммунного ответа на воздействие микобактерии туберкулеза и вируса гепатита С. Частота встречаемости данных генотипов выше в группах больных (ХВГС – 43,1%, $p=0,033$; ТБ – 44,0% $p=0,013$) по сравнению с контролем (32,2%). Генотипы «АГ» и «GG» гена *CXCL10* (rs4256264) так же ассоциированы с изученными инфекционными заболеваниями и распространены с большей частотой в группах больных (ХВГС – 100%, $p=0,0079$; ТБ – 99,3%, $p=0,023$) по сравнению с контролем (96,2%). **Заключение:** Функционально значимые варианты в генах *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4256264) являются перспективными прогностическими маркерами недостаточности иммунного ответа при воздействии инфекционных агентов бактериальной и вирусной природы.

Ключевые слова: туберкулез; вирусный гепатит С; полиморфизм генов; *IL10*; *CXCL10*

Благодарности: Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 075-00603-19-00 (Феде-

ральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»).

Для цитирования: Гончарова ИА, Брагина ЕЮ, Жалсанова ИЖ, и др. Эффект полиморфизма генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):32-43. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3

**Irina A. Goncharova,
Elena Yu. Bragina,
Irina Z. Zhalsanova,
Nadezhda P. Babushkina,
Densema E. Gomboeva**

Effect of *IL10* (rs1800872) and *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) genes polymorphism in the development of viral and bacterial infectious diseases

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center,
10 Ushayki River Embankment St., Tomsk, 634050, Russia

Corresponding author: Irina A. Goncharova (irina.goncharova@medgenetics.ru)

Abstract

Background: Host-pathogenic interaction is a necessary but not sufficient precondition for the development of the disease. The immune response to the introduction of pathogen is largely controlled by genetic factors, whose study is relevant because infectious diseases, such as tuberculosis (TB) and chronic viral hepatitis C (HCV) are highly prevalent in the world. **The aim of the study:** To study the associations of polymorphic variants of the *IL10* (rs1800872) and *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) genes of the anti-infectious immune response in the development of infectious diseases of various etiologies. **Materials and methods:** Genotyping was performed in patients with pulmonary tuberculosis (n = 304), viral hepatitis C (n = 184) and relatively healthy individuals (n = 255) by real-time PCR using TaqMan probes and restriction analysis. The associations were evaluated using the χ^2 test or the Fisher's exact test. The significance threshold was set at $p < 0.05$. **Results:** The polymorphism of genes *IL10* (rs1800872) and *CXCL10* (rs4256264) is associated with infectious diseases of various etiologies. The “AC” and “AA” genotypes of the *IL10* gene (rs1800872) are “adverse” to the induction of the immune response to the effects of mycobacterium tuberculosis and the hepatitis C virus. The frequency of these genotypes is higher in patients (HCV – 43.1%, $p = 0.033$; TB – 44.0% $p = 0.013$) compared with the control (32.2%). The “AG” and “GG” genotypes of the *CXCL10* gene (rs4256264) are also associated with infectious diseases and are more common in the patients (HCV – 100%, $p = 0.0079$; TB – 99.3%, $p = 0.023$) compared with control (96.2%). **Conclusion:** Functionally significant polymorphisms in the *IL10* (rs1800872) and *CXCL10* (rs4256264) genes are promising prognostic markers of deficiency of the immune response to infection of bacterial and viral etiology.

Keywords: tuberculosis; viral hepatitis C; genes polymorphism; *IL10*; *CXCL10*

Acknowledgements: The work was carried out as part of the implementation of the State task of the Ministry of Science and Higher Education N 075-00603-19-00 (Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center).

For citation: Goncharova IA, Bragina EYu, Zhalsanova IZ, et al. Effect of *IL10* (rs1800872) and *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) genes polymorphism in the development of viral and bacterial infectious diseases. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(4):32-43. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3

Введение. Исследования последних нескольких десятков лет показали регулируемую роль цитокинов и хемокинов в иммунном ответе при различных патологических процессах. В зависимости от воздействующего этиологического фактора различается спектр и уровень синтезируемых сигнальных молекул. В частности, важную роль в развитии, течении и исходе бактериальных и вирусных инфекций играет IL10. При туберкулезе легких IL10 ограничивает развитие адекватного иммунного ответа на *M. tuberculosis*, способствуя повышению восприимчивости к инфекции и устойчивости к противотуберкулезной терапии [1]. Активная форма туберкулеза коррелирует с повышением уровня IL-10 в плевральной жидкости, бронхоальвеолярном лаваже и мокроте [2]. При вирусной инфекции, в том числе при вирусном гепатите С, IL-10 ослабляет продукцию цитокинов Th1, тем самым угнетая развитие противовирусного иммунного ответа [3]. Хемокины так же являются ранними медиаторами воспаления и определяют исход дальнейших реакций организма хозяина на внедрение патогена. При заболеваниях печени показано, что хемокины CXCL10, CXCL11 и CXCL12 являются маркерами воспаления и интенсивности фиброгенеза [4]. При туберкулезе уровень CXCL10 в плазме крови рассматривается как предиктор активной фазы инфекции [5].

Наблюдается высокая гетерогенность в продукции цитокинов и хемокинов у больных, что является одной из причин различий в течении, исходе заболевания и ответе на терапию. В качестве этиологического фактора данного явления рассматривается генетический статус человека, в частности, структурный полиморфизм генов, продукты которых участвуют в патогенезе заболевания. Полиморфные варианты могут использоваться в качестве марке-

ров для ранней диагностики, особенностей течения, прогнозирования исходов заболевания и ответа на терапию.

Цель исследования. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов *IL10* и *CXCL10* с туберкулезом и хроническим вирусным гепатитом С и оценка их регуляторного потенциала с помощью биологических баз данных.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены больные туберкулезом легких (ТБ) (304 человека, 197 мужчин и 107 женщин) среднего возраста $30,03 \pm 16,12$ лет и хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) (184 пациента (130 мужчин и 54 женщины) среднего возраста $40,2 \pm 13,9$ лет. Формирование выборки пациентов с туберкулезом легких производилось на базе структурных подразделений ОГБУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр». Диагноз туберкулеза легких устанавливался на основании общепринятых критериев. Выборка пациентов с ХВГС была сформирована на базе отделения гастроэнтерологии Областной клинической больницы г. Томска. Диагноз ХВГС был поставлен на основании наличия РНК вируса HCV в крови.

Контрольная группа сформирована относительно здоровыми лицами соответствующего пола и возраста без ХВГС и ТБ в анамнезе ($n=255$), из которых 60 мужчин и 194 женщины (средний возраст – $44,83 \pm 21,66$).

Все обследованные относятся к славянскому населению г. Томска и Томской области. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ медицинской генетики. Для всех участников получены информированные согласия.

В работе использованы образцы ДНК, экстрагированные стандартным методом фенол-хлороформной экстракции из образцов венозной крови. Подбор прайме-

ров осуществлен с помощью программы Primer3 v 0.4.0, доступной онлайн по адресу <http://frodo.wi.mit.edu/primer3/>. Процедура генотипирования для вариантов генов *CXCL10* проведена с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96 Touch (“BioRad Laboratories”, США). Для генотипирования полиморфизма гена *IL10* (rs1800872) использовали ПЦР-ПДРФ анализ как описано ранее [6].

Анализ различий качественных признаков и частот аллелей и генотипов в двух независимых группах выполняли при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью для таблиц сопряженности 2x2 и его расширения для таблиц большей размерности. При объединении генотипов различия между группами рассчитывали с помощью критерия χ^2 для таблиц сопряженности 2x2, а также использовали показатели отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом. Статистические гипотезы при сравнительном анализе данных проверяли на 5%-ном уровне значимости.

Регуляторный потенциал изученных SNP оценивали с помощью онлайн сервисов rSNPBase (<http://rsnp.psych.ac.cn/>) и HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>). Влияние полиморфизма на экспрессию генов (eQTL) оценивали с помощью данных проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>) и онлайн сервиса Blood eQTL (<https://genenetwork.nl/bloodeqtlbrowser/>).

Исследования выполнены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что распределение частот генотипов по всем изученным локусам во всех в группах больных туберкулезом, ХВГС и контрольной

группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. Полиморфные варианты генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4256264) показали ассоциации с туберкулезом и ХВГС (Таблица 1). Показано что, несмотря на различие этиологических факторов, приводящих к развитию ТБ и вирусного гепатита, ассоциации к данным патологиям показали одни и те же генотипы и аллели. Так, предрасполагающими к развитию обоих инфекционных заболеваний, являются аллель «А» варианта гена *IL10* (rs1800872) и генотипы, несущие данный аллель в гомо- и гетерозиготном состоянии. Протективным относительно развития ТБ и хронизации вирусного гепатита С является генотип «АА» гена *CXCL10* (rs4256264) (таблица). Полиморфный вариант rs4386624 гена *CXCL10* не показал ассоциаций с изученными патологиями.

Интерлейкин-10, как модулятор противовоспалительного иммунного ответа, играет существенную роль в поддержании баланса про- и противовоспалительных факторов, влияя на развитие, течение и исход многих заболеваний. В случае инфекционных заболеваний, таких как туберкулез и вирусный гепатит экспрессия IL10 приводит к прямо противоположным эффектам. С одной стороны, IL10 подавляет воспалительный ответ, тем самым ограничивая повреждение тканей, с другой – сверхэкспрессия IL10 может иметь негативное влияние на способность контролировать инфекцию [7]. Так, было показано, что при вирусных гепатитах IL10 влияет на восприимчивость к инфекции, спонтанный клиренс и вызванную лечением эрадикацию вируса, обладает антифиброзными свойствами и играет роль в прогрессировании заболеваний печени [8].

Уровни IL-10 сильно различаются между людьми, возможно из-за наличия полиморфных вариантов в нуклеотидной последовательности гена *IL-10*, которые связаны с дифференциальной экспрессией соответствующего цитокина. Полиморфизм гена *IL10* ассоциирован с развитием многих, связанных с нарушением иммуни-

тета болезней (сахарный диабет, рассеянный склероз, бронхиальная астма, туберкулез, острый и хронический гепатит и т.д.), что подтверждает основную идею о

том, что геномная регуляция экспрессии IL10 является основой успеха воспалительных реакций.

Таблица

Ассоциации генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4386624, rs4256264) туберкулезом и ХВГС

Table

Associations of the *IL10* (rs1800872) and *CXCL10* (rs4386624, rs4256264) genes with tuberculosis and HCV

Ген (ID SNP)	Генотип	ХВГС N(%)	Туберку-лез N(%)	Контроль N(%)	*p; OR (95% CI)	**p; OR (95% CI)
<i>IL10</i> rs1800872	CC	103(56,9)	131(56,0)	147(67,8)	0,020	0,025
	AC	63(34,8)	88(37,6)	63(29,0)		
	AA	15(8,3)	15(6,4)	7(3,2)		
	C	269(74,3)	350(74,8)	357(82,3)	0,008; 0,62 (0,44-0,89)	0,008; 0,64 (0,46-0,89)
	A	93(25,7)	118(25,2)	77(17,7)	0,008; 1,60 (1,12-2,29)	0,008; 1,56 (1,12-2,19)
	CC	103(56,9)	131(56,0)	147(67,8)	0,033; 0,63 (0,41-0,97)	0,013; 0,61 (0,40-0,91)
	AC+AA	78(43,1)	103(44,0)	70(32,2)	0,033; 1,59 (1,03-2,45)	0,013; 1,65 (1,10-2,47)
<i>CXCL10</i> rs4386624	CC	56(29,2)	79(28,8)	82(37,3)	0,120	0,189
	CG	106(55,2)	134(48,9)	102(45,1)		
	GG	30(15,6)	61(22,3)	42(18,6)		
	C	218(56,8)	292(53,3)	266(58,8)	0,591	0,089
	G	166(43,2)	256(46,7)	186(41,2)		
<i>CXCL10</i> rs4256264	GG	144(77,4)	202(74,0)	155(74,5)	0,023	0,045
	AG	42(22,6)	69(25,3)	45(21,6)		
	AA	0	2(0,7)	8(3,8)		
	G	330(88,7)	473(86,6)	355(85,3)	0,194	0,631
	A	42(11,3)	73(13,4)	61(14,7)		
	GG+AG	186 (100)	271(99,3)	200(96,2)	0,0079	0,023 4,60 (1,11-19,08)
	AA	0	2(0,7)	8(3,8)		0,023 0,22 (0,05-0,90)

Примечание: *p – уровень значимости, полученный при сравнении группы больных ХВГС с контролем; **p – уровень значимости, полученный при сравнении группы больных туберкулезом с контролем.

Note: *p – value for comparisons of HCV patients versus control; ** p – value for comparisons of tuberculosis patients versus control.

Селективное давление на выбор аллелей гена *IL10* со стороны различных па-

тогенов в процессе эволюции позволило сформировать разные структуры гаплоти-

пических блоков, которые в значительной степени влияют на уровень продукции этого цитокина [9]. Изученная в данном исследовании однонуклеотидная замена G>A *IL10* (rs1800872) располагается в промоторном регионе гена [<http://www.ensembl.org/>] и входит в состав гаплотипа (-1082G/A (rs1800896), -819C/T (rs1800871), -592C/A (rs1800872)), ассоциированного с широким спектром заболеваний, включая инфекционные, аутоиммунные и некоторые виды рака [10, 11]. Информация о том, какой именно аллель/генотип rs1800872 гена *IL10* влияет на восприимчивость к туберкулезу и ХВГС, противоречива. Так, мета-анализ исследований связи вышеописанных трех промоторных полиморфных вариантов с туберкулезом показал наличие феномена этностпецифической генетической подверженности к заболеванию. Было показано, что rs1800896 ассоциирован с ТБ у европеоидов и не связан с заболеванием в популяциях Азии и Африки [12, 13]. Варианты rs1800871 и rs1800872 напротив ассоциированы с ТБ только в азиатских популяциях [12]. Тем не менее, результаты настоящего исследования показали ассоциацию аллеля «А» и генотипов «АС» и «АА» rs1800872 с ТБ у европеоидов Сибирского региона, что согласуется с ранее опубликованными данными, полученными на выборке меньшего размера [6].

Мета-анализ исследований связи полиморфизма гена *IL10* с вирусными гепатитами, проведенный в 2010 году, показал, что генотип «GG» rs1800896 ассоциирован с HCV-инфекцией, тогда как остальные два промоторных SNP – rs1800871 и rs1800872 не вносят вклад в хронизацию вирусного гепатита С [14]. Позднее было показано, что генотип «GG» rs1800896 напротив характеризуется протективным эффектом против HCV, и способствует спонтанному клиренсу инфекции и положительному ответу на терапию у больных в Венгрии [15]. В Индии rs1800871 и rs1800872 ассоциированы с острыми и хроническими гепатитами В и С. Интересным является тот факт, что лица с геноти-

пом «АА» rs1800872 имеют меньшую восприимчивость к острым гепатитам, хронизации HCV и HBV инфекции и развитию тяжелого фиброза печени [16-19]. В Бразилии не было выявлено ассоциаций промоторных полиморфизмов гена *IL10* с HCV инфекцией [20]. Результаты настоящего исследования не согласуются с данными, полученными в Индии, и показывают, что с HCV-инфекцией ассоциирован аллель «А» rs1800872 и генотипы, несущие данный аллель в гомо и гетерозиготном состоянии. Результаты настоящего исследования показали, что аллель «А» rs1800872 является неблагоприятным в отношении развития как ХВГС так и ТБ.

Хемокины наряду с цитокинами играют важную роль во многих патофизиологических процессах, при инфекционных, аутоиммунных и других заболеваниях. Уровень хемокинов CXCL10, CXCL11 и CXCL12 в сыворотке крови может различаться в зависимости от выраженности ответа на инфекцию [4]. Повышение уровня CXCL10 в крови наблюдается при многих заболеваниях, включая аутоиммунные, онкологические, инфекционные, в том числе вирусные гепатиты и туберкулез [21, 22]. Уровень CXCL10 в крови отражает экспрессионную активность интерферон-стимулированных генов, что напрямую связано с активностью фибротических процессов в печени и вирусологическим ответом на противовирусную терапию [23].

Ген *CXCL10* кодирует хемокин 10 с С-Х-С мотивом, также известный как интерферон гамма-индуцированный белок 10, который связывается с рецептором CXCR3 на активированных Т-лимфоцитах, клетках естественных киллеров, макрофагах и других типах клеток. Структурный полиморфизм гена *CXCL10* гена может быть одним из факторов, определяющих предрасположенность к инфекционным заболеваниям. Так, полиморфные варианты rs1439490 и rs1440802 гена *CXCL10* влияют на восприимчивость к вирусным гепатитам В и С, хронизацию и скорость прогрессирования инфекции в Китае [24].

Полиморфные варианты гена *CXCL10* (rs4386624 и rs4256246), изученные в настоящем исследовании, ранее рассматривались только на предмет ассоциаций с ТБ у китайцев, но не показали ассоциаций с заболеванием [25].

Анализ онлайн сервисов rSNPBase, HaploReg(v4.1) GTEXPoortal, и Blood eQTL, проведенный в настоящем исследовании, показал, что изученные полиморфные варианты являются регуляторными SNP (rSNP), изменяющими аффинность связывания транскрипционных факторов, и cis-eQTL локусами, участвующими в регуляции уровня экспрессии различных генов. Например, полиморфный вариант rs1800872 гена *IL10* располагается в регионе активных хроматиновых доменов, которые формируются посредством эпигенетической модификации (метилованные – H3K4me3 и ацетилованные H3K9ac) гистонов, и являются «метками» активных промоторов в клетках крови. Наличие аллеля «А», показавшего ассоциации с ТБ и ХВГС в настоящем исследовании, приводит к увеличению эффективности связывания ДНК с транскрипционным фактором Т3R и уменьшению уровня экспрессии гена *IL10*.

Варианты rs4386624 и rs4256246 гена *CXCL10* так же являются регуляторными и влияют на связывание эпигенетически модифицированных гистонов в регионах расположения активных промоторов и энхансеров в мононуклеарах. Аллель «С» rs4386624 увеличивает эффективность связывания транскрипционного фактора HMG1Y, а аллель «А» rs4256246 снижает эффективность связывания транскрипционного фактора Pou3f1. Кроме этого, генотип «АА» данного локуса, который, по результатам настоящего исследования, является протективным относительно развития ТБ и ХВГС, связан с изменением уровня экспрессии разных генов в различных тка-

нях, а именно: – повышением уровня экспрессии гена нуклеопорина 54 (*NUP54*) в тканях легких и печени; – повышением уровня экспрессии гена АДР-рибозилтрансферазы 3 (*ART3*) в гипофизе и понижением уровня экспрессии этого гена в поджелудочной железе; – повышением уровня экспрессии гена *CXCL11* в поджелудочной железе (рисунки).

Регуляция экспрессии гена *CXCL11* так же связана с хемокиновым ответом организма на внедрение патогена и участие данного белка в патогенезе ТБ, ХВГС и других инфекционных заболеваний достаточно логично. На модельных объектах было показано, что при инфицировании макрофагов внутриклеточным патогеном *Mycobacterium marinum* наблюдается сверхэкспрессия гена *cxcl11aa*, который является гомологом гена *CXCL11* человека, что приводит к активации врожденного иммунного ответа [26]. При ХВГС уровни *CXCL10*, *CXCL11* и *CXCL12* повышаются по мере прогрессирования фиброза печени и данные хемокины предложено использовать в качестве биомаркеров интенсивности фибротических процессов [4].

Связь генов *NUP54* и *ART3* с изученными заболеваниями остается до настоящего времени не изученной. Результаты некоторых исследований говорят о возможной связи данных белков с заболеваниями. Так, показано, что ядерный поровый комплекс, к которому относится нуклеопорин 54, является важной детерминантой в поддержании целостности генома и чувствительности к агентам, вызывающим разрывы ДНК [27]. Экспериментальные исследования показали, что при заражении гриппом полимеразы вируса связывается с различными белками клетки хозяина, в числе которых находится нуклеопорин 54, понижение уровня экспрессии которого приводит к снижению репликации вируса [28].

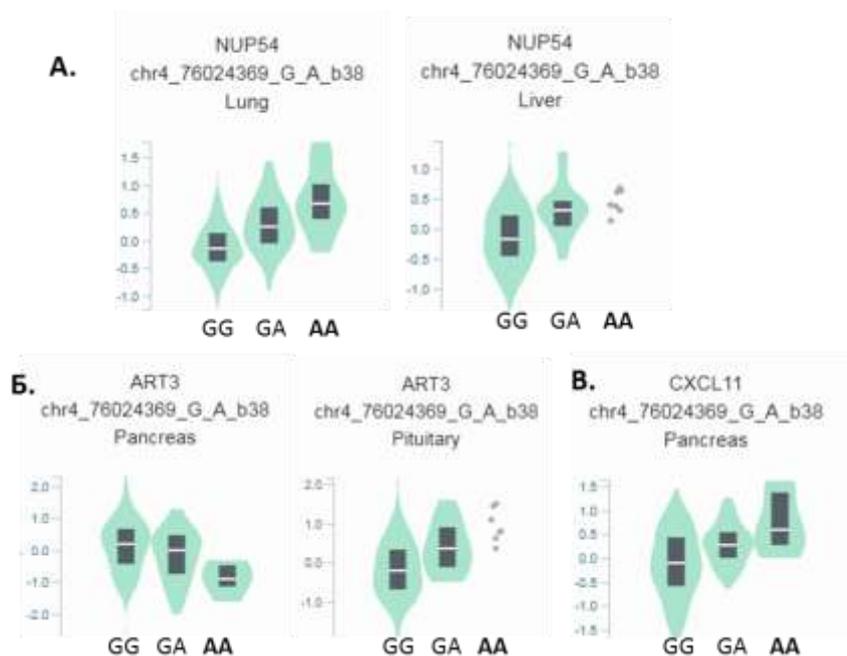


Рис. Связь полиморфизма гена *CXCL10* (rs4256246) с экспрессией генов: (А) – *NUP54* в тканях легких и печени; (Б) – *ART* в тканях поджелудочной железы и гипофиза; (В) – *CXCL11* в ткани поджелудочной железы. Данные получены из портала проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx, <http://www.gtexportal.org/>) и представлены в виде нормализованных значений уровня экспрессии (методы оценки и нормализации уровня экспрессии генов описаны в разделе «Документация» на сайте портала).

Fig. Relationship between the *CXCL10* gene polymorphism (rs4256246) and gene expression: (A) – *NUP54* in lung and liver tissues; (B) – *ART* in pancreas and pituitary gland; (B) – *CXCL11* in pancreatic tissue. The data were obtained from the Genotype-Tissue Expression project (GTEx, <http://www.gtexportal.org/>) and presented as normalized values of the expression level (methods for genes expression analysis are described in the "Documentation" of the website).

Биологическая функция ADP-рибозил-трансферазы 3, кодируемой геном *ART3* в развитии инфекционных заболеваний пока остается непонятной, но известно, что члены семейства рибозил-трансфераз *ART1*, *ART3* и *ART4* обладают способностью реагировать на стимуляцию моноцитов компонентами клеточной стенки бактерий и могут играть решающую роль во врожденном иммунном ответе [29, 30].

Заключение. Результаты настоящего исследования показали, что полиморфные варианты генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4256246) ассоциированы с развитием как бактериальной (туберкулез), так и вирусной (ХВГС) инфекций. Причем, с обоими инфекционными заболеваниями, независимо от природы возбудителя, ассоциированы одни и те же аллели и

генотипы. Так, «неблагоприятным» относительно развития ТБ и ХВГС является аллель «А» и генотипы «АС» и «АА», связанные с пониженной экспрессией гена. Полученные данные не согласуются с предположением, о том, что пациенты с ХВГС, которые вырабатывают высокие уровни ИЛ-10, имеют меньшую способность контроля инфекции, а у пациентов с низкой секрецией ИЛ-10 наблюдается лучшая способность устранять инфекцию [3]. «Неблагоприятным» относительно развития ТБ и ХВГС являются генотипы «GG» и «AG» гена *CXCL10* (rs4256246), которые связаны с пониженной экспрессией хемокина *CXCL11* и нуклеопорина 54, а так же разнонаправленной экспрессией гена рибозил-трансферазы *ART3* в разных тканях. Поскольку rs4256246 влияет на изменение уровня экспрессии генов

различных функциональных классов, кроме хемокинов, возможно их участие в патогенезе вирусных и бактериальных инфекций, что требует дальнейшего изучения. На основании полученных результатов можно предположить, что функционально значимые варианты в генах *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4256264) являются перспективными прогностическими маркерами недостаточности иммунного ответа при воздействии инфекционных агентов бактериальной и вирусной природы.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Мезенцева В.А., Стаханов М.В., Захарова М.В. Цитокины как маркеры развития инфильтративного туберкулеза легких // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1. N. 4. С. 367-372.
2. T Cell-Derived *IL-10* Impairs Host Resistance to Mycobacterium tuberculosis Infection / L. Moreira-Teixeira [et al.] // J. Immunol. 2017. Vol. 199(2). P. 613-623. DOI: 10.4049/jimmunol.1601340
3. Genetic variants in *IL-6* and *IL-10* genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma in HCV infected patients / I. Sghaier [et al.] // Cytokine. 2017. N. 89. P. 62-67. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.10.004
4. Circulating levels of *CXCL11* and *CXCL12* are biomarkers of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C infection / A. Chalin [et al.] // Cytokine. 2019. N. 117. P. 72-78. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.006
5. Bhattacharyya C., Majumder P.P., Pandit B. *CXCL10* is overexpressed in active tuberculosis patients compared to M. tuberculosis-exposed household contacts // Tuberculosis (Edinb). 2018. N. 109. P. 8-16. DOI: 10.1016/j.tube.2018.01.005
6. Анализ генов цитокиновой сети в развитии "обратной" коморбидности для бронхиальной астмы и туберкулеза / Е.Ю. Брагина [и др.] // Медицинская генетика. 2017. Т. 16. N 1. С. 20-24.
7. Hedrich C.M., Bream J.H. Cell type-specific regulation of *IL-10* expression in inflammation and disease // Immunol Res. 2010. Vol. 47(1-3). P. 185-206. DOI: 10.1007/s12026-009-8150-5
8. Swiątek B.J. Is interleukin-10 gene polymorphism a predictive marker in HCV infection? // Cytokine Growth Factor Rev. 2012. Vol. 23(1-2). P. 47-59. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2012.01.005
9. A hallmark of balancing selection is present at the promoter region of interleukin 10 / J.N. Wilson [et al.] // Genes Immun. 2006. Vol. 7(8). P. 680-3. DOI: 10.1038/sj.gene.6364336
10. Interleukin 10 (IL-10) influences auto-immune response in primary Sjögren's syndrome and is linked to *IL-10* gene polymorphism / J.M. Anaya [et al.] // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29(9). P. 1874-6.
11. *IL10* gene polymorphisms are associated with asthma phenotypes in children / H. Lyon [et al.] // Genet Epidemiol. 2004. Vol. 26(2). P. 155-65. DOI: <https://doi.org/10.1002/gepi.10298>
12. *IL-10* Polymorphisms and Tuberculosis Susceptibility: An Updated Meta-Analysis / Z. Ke [et al.] // Yonsei Med J. 2015. Vol. 56(5). P. 1274-1287. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.5.1274>
13. *IL-10* -1082 A>G (rs1800896) polymorphism confers susceptibility to pulmonary tuberculosis in Caucasians but not in Asians and Africans: a meta-analysis / M.Y. Areeshi [et al.] // Bioscience Reports. 2017. N. 37. P. BSR20170240. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20170240>
14. Interleukin-10 gene polymorphisms in association with susceptibility to chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis study / L.Z. Zhang [et al.] // Arch Virol. 2010. Vol. 155(11). P. 1839-42. DOI: 10.1007/s00705-010-0757-2
15. *IL28B* and *IL10R* -1087 polymorphisms are protective for chronic genotype 1 HCV infection and predictors of response to interferon-based therapy in an East-Central European cohort / A. Pár [et al.] // BMC Res Notes. 2014. N 8. P. 7-12. DOI: 10.1186/1756-0500-7-12
16. Effect of interleukin-10 gene promoter polymorphisms -1082 G/A and -592 C/A on response to therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C virus infection / H.M. El-Karaksy [et al.] // Hum Immunol. 2016 Vol. 77(12). P. 1248-1253. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.09.005
17. Noureldin AK5 Interleukin-10 and Interferon Gamma Gene Polymorphisms and Hepatitis C Virus-Related Liver Cirrhosis Risk / A. Sheneef [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. 2017. Vol. 37(4) P. 175-180. DOI: 10.1089/jir.2016.0106
18. A study of association between regulatory polymorphism in the *IL-10* gene promoter re-

gion and acute viral hepatitis, and acute liver failure / G. Maurya [et al.] // Indian J. Gastroenterol. 2018. Vol. 37(4). P. 293-298. DOI: 10.1007/s12664-018-0858-5

19. Association between *IL-10* gene promoter polymorphism and hepatitis B viral infection in an Egyptian population / R.M. Talaat [et al.] // Biochem Genet. 2014. Vol. 52(9-10). P. 387-402. DOI: 10.1007/s10528-014-9655-8

20. Interleukin-10 promoter gene polymorphisms are associated with the first major depressive episode in chronic hepatitis C patients / L.R.D. Cunha [et al.] // Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019. Vol. 43(4). P. 417-426. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.11.015

21. Interplay of *DDP4* and *IP-10* as a Potential Mechanism for Cell Recruitment to Tuberculosis Lesions / T. Blauenfeldt [et al.] // Front Immunol. 2018. N 9. P. 1456. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01456>

22. Immunomodulation of *CXCL10* Secretion by Hepatitis C Virus: Could *CXCL10* Be a Prognostic Marker of Chronic Hepatitis C? / S.M. Ferrari [et al.] // J. Immunol Res. 2019. N 2019. P. 5878960. DOI: 10.1155/2019/5878960

23. Interferon- γ -inducible protein-10 in chronic hepatitis C: Correlations with insulin resistance, histological features & sustained virological response / D. Crisan [et al.] // Indian J. Med Res. 2017. Vol. 145(4). P. 543-550. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1410_14

24. Regulatory polymorphism of *CXCL10* rs1439490 in seronegative occult hepatitis C virus infection / X. Wang [et al.] // World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24(20). P. 2191-2202. DOI: 10.3748/wjg.v24.i20.2191

25. Genetic association between a chemokine gene *CXCL-10* (*IP-10*, interferon gamma inducible protein 10) and susceptibility to tuberculosis / N.L. Tang [et al.] // Clin Chim Acta. 2009. Vol. 406(1-2). P. 98-102. DOI: 10.1016/j.cca.2009.06.006

26. RNAseq Profiling of Leukocyte Populations in Zebrafish Larvae Reveals a *cxcl11* Chemokine Gene as a Marker of Macrophage Polarization During Mycobacterial Infection / J. Rougeot [et al.] // Front Immunol. 2019. N 10. P. 832. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00832

27. Nucleoporin 54 contributes to homologous recombination repair and post-replicative DNA Integrity / G. Rodriguez-Berriguete [et al.] // Nucleic Acids Research. 2018. Vol. 46(15). P. 7731-7746. DOI: 10.1093/nar/gky569

28. Generation and comprehensive analysis of an influenza virus polymerase cellular interaction network / L. Tafforeau [et al.] // J. Virol. 2011. Vol. 85(24). P. 13010-8. DOI: 10.1128/JVI.02651-10

29. Mono-ADP-ribosyltransferases in human monocytes: regulation by lipopolysaccharide / A. Grahner [et al.] // Biochem J. 2002. Vol. 362(Pt 3). P. 717-23. DOI: 10.1042/0264-6021:3620717

30. Expression and selective up-regulation of toxin-related mono ADP-ribosyltransferases by pathogen-associated molecular patterns in alveolar epithelial cells / E. Balducci [et al.] // FEBS Lett. 2007. Vol. 581(22). P. 4199-204. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.07.061>

References

1. Mezentseva VA, Stakhanov MV, Zakharova MV. [Cytokines as markers of the development of infiltrative pulmonary tuberculosis]. *Infektsiya i immunitet* 2011;1(4):367-372. Russian.

2. Moreira-Teixeira L, Redford PS, Stavropoulos E, et al. T Cell-Derived *IL-10* Impairs Host Resistance to Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Immunol*. 2017;199(2):613-623. DOI: 10.4049/jimmunol.1601340

3. Sghaier I, Mouelhi L, Rabia NA, et al. Genetic variants in *IL-6* and *IL-10* genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma in HCV infected patients. *Cytokine*. 2017;89:62-67. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.10.004

4. Chalin A, Lefevre B, Devisme C, et al. Circulating levels of *CXCL11* and *CXCL12* are biomarkers of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Cytokine*. 2019;117:72-78. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.006

5. Bhattacharyya C, Majumder PP, Pandit B. *CXCL10* is overexpressed in active tuberculosis patients compared to M. tuberculosis-exposed household contacts. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018;109:8-16. DOI: 10.1016/j.tube.2018.01.005

6. Bragina EY, Freidin MB, Babushkina NP, et al. Analysis of cytokine network's genes in the development of «inverse» comorbidity between asthma and tuberculosis. *Medicinskaya Genetika*. 2017;16(1):20-24. Russian.

7. Hedrich CM, Bream JH. Cell type-specific regulation of *IL-10* expression in inflammation and disease. *Immunol Res*. 2010;47(1-3):185-206. DOI: 10.1007/s12026-009-8150-5

8. Swiątek BJ. Is interleukin-10 gene polymorphism a predictive marker in HCV infection?

Cytokine Growth Factor Rev. 2012;23(1-2):47-59. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2012.01.005

9. Wilson JN, Rockett K, Keating B, et al. A hallmark of balancing selection is present at the promoter region of interleukin 10. *Genes Immun.* 2006;7(8):680-3. DOI: 10.1038/sj.gene.6364336

10. Anaya JM, Correa PA, Herrera M, et al. Interleukin 10 (IL-10) influences autoimmune response in primary Sjögren's syndrome and is linked to *IL-10* gene polymorphism. *J Rheumatol.* 2002;29(9):1874-6.

11. Lyon H, Lange C, Lake S, et al. *IL10* gene polymorphisms are associated with asthma phenotypes in children. *Genet Epidemiol.* 2004;26(2):155-65. DOI: <https://doi.org/10.1002/gepi.10298>

12. Ke Z, Yuan L, Ma J, et al. *IL-10* Polymorphisms and Tuberculosis Susceptibility: An Updated Meta-Analysis. *Yonsei Med J.* 2015;56(5):1274-1287. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.5.1274>

13. Areeshi MY, Mandal RK, Dar SA, et al. *IL-10* -1082 A>G (rs1800896) polymorphism confers susceptibility to pulmonary tuberculosis in Caucasians but not in Asians and Africans: a meta-analysis. *Bioscience Reports.* 2017;37(5) BSR20170240 DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20170240>

14. Zhang LZ, Zhang TC, Pan FM, et al. Interleukin-10 gene polymorphisms in association with susceptibility to chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis study. *Arch Virol.* 2010 Nov;155(11):1839-42. DOI: 10.1007/s00705-010-0757-2

15. Pár A, Pár G, Tornai I, et al. *IL28B* and *IL10R* -1087 polymorphisms are protective for chronic genotype 1 HCV infection and predictors of response to interferon-based therapy in an East-Central European cohort. *BMC Res Notes.* 2014;7:12. DOI: 10.1186/1756-0500-7-12

16. El-Karaksy HM, Sharaf SA, Mandour IA, et al. Effect of interleukin-10 gene promoter polymorphisms -1082 G/A and -592 C/A on response to therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C virus infection. *Hum Immunol.* 2016;77(12):1248-1253. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.09.005

17. Sheneef A, Esmat MM, Mohammad AN, et al. Nouredin AK5 Interleukin-10 and Interferon Gamma Gene Polymorphisms and Hepatitis C Virus-Related Liver Cirrhosis Risk. *J Interferon Cytokine Res.* 2017;37(4):175-180. DOI: 10.1089/jir.2016.0106

18. Maurya G, Hazam RK, Ruttala R, et al. A study of association between regulatory polymorphism in the *IL-10* gene promoter region and acute viral hepatitis, and acute liver failure. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(4):293-298. DOI: 10.1007/s12664-018-0858-5

19. Talaat RM, Dondeti MF, El-Shenawy SZ, et al. Association between *IL-10* gene promoter polymorphism and hepatitis B viral infection in an Egyptian population. *Biochem Genet.* 2014;52(9-10):387-402. DOI: 10.1007/s10528-014-9655-8

20. Cunha LRD, Vieira DA, Giampietro YG, et al. Interleukin-10 promoter gene polymorphisms are associated with the first major depressive episode in chronic hepatitis C patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(4):417-426. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.11.015

21. Blauenfeldt T, Petrone L, Del Nonno F, et al. Interplay of *DDP4* and *IP-10* as a Potential Mechanism for Cell Recruitment to Tuberculosis Lesions. *Front Immunol.* 2018;9:1456. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01456>

22. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, et al. Immunomodulation of *CXCL10* Secretion by Hepatitis C Virus: Could *CXCL10* Be a Prognostic Marker of Chronic Hepatitis C? *J Immunol Res.* 2019;2019:5878960. DOI: 10.1155/2019/5878960

23. Crisan D, Grigorescu MD, Radu C, et al. Interferon- γ -inducible protein-10 in chronic hepatitis C: Correlations with insulin resistance, histological features & sustained virological response. *Indian J Med Res.* 2017;145(4):543-550. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1410_14

24. Wang X, Wang S, Liu ZH, et al. Regulatory polymorphism of *CXCL10* rs1439490 in seronegative occult hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2018;24(20):2191-2202. DOI: 10.3748/wjg.v24.i20.2191

25. Tang NL, Fan HP, Chang KC et al. Genetic association between a chemokine gene *CXCL-10* (*IP-10*, interferon gamma inducible protein 10) and susceptibility to tuberculosis. *Clin Chim Acta.* 2009;406(1-2):98-102. DOI: 10.1016/j.cca.2009.06.006

26. Rougeot J, Torraca V, Zakrzewska A, et al. RNAseq Profiling of Leukocyte Populations in Zebrafish Larvae Reveals a *cxcl11* Chemokine Gene as a Marker of Macrophage Polarization During Mycobacterial Infection. *Front Immunol.* 2019;10:832. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00832

27. Rodriguez-Berriguete G, Granata G, Puliyadi R, et al. Nucleoporin 54 contributes to

homologous recombination repair and post-replicative DNA Integrity. *Nucleic Acids Research*, 2018;46(15):7731-7746. DOI: 10.1093/nar/gky569

28. Tafforeau L, Chantier T, Pradezynski F, et al. Generation and comprehensive analysis of an influenza virus polymerase cellular interaction network. *J Virol*. 2011;85(24):13010-8. DOI: 10.1128/JVI.02651-10

29. Grahnert A, Friedrich M, Pfister M, et al. Mono-ADP-ribosyltransferases in human monocytes: regulation by lipopolysaccharide. *Biochem J*. 2002;362(Pt 3):717-23. DOI: 10.1042/0264-6021:3620717

30. Balducci E, Micossi LG, Soldaini E, et al. Expression and selective up-regulation of toxin-related mono ADP-ribosyltransferases by pathogen-associated molecular patterns in alveolar epithelial cells. *FEBS Lett*. 2007;581(22):4199-204. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.07.061>

Информация об авторах

Ирина Александровна Гончарова, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, E-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-9527-7015.

Елена Юрьевна Брагина, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, E-mail: elena.bragina@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-1103-3073.

Ирина Жаргаловна Жалсанова, младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, E-mail: irina.zhalsanova@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0001-6848-7749.

Надежда Петровна Бабушкина, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, E-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru ORCID: 0000-0001-6133-8986.

Дэнсема Евгеньевна Гомбоева, аспирант третьего года обучения по направлению подготовки 30.06.01. Фундаментальная медицина, специальность 03.02.07 Генетика, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, E-mail: gomboeva.densema@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-7882-2093.

Information about the authors

Irina A. Goncharova, Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Population Genetics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center, E-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-9527-7015.

Elena Yu. Bragina, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Population Genetics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center, E-mail: elena.bragina@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-1103-3073.

Irina Z. Zhalsanova, Junior Researcher of the Orphan Disease Genomics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center, E-mail: irina.zhalsanova@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0001-6848-7749.

Nadezda P. Babushkina, Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Population Genetics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center, E-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0001-6133-8986.

Densema E. Gomboeva, 3st-year Post-graduate Student of the Direction 30.06.01. Fundamental Medicine, Specialty 03.02.07 Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center, E-mail: gomboeva.densema@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-7882-2093.

Статья поступила в редакцию 8 июля 2019 г.
Receipt date 2019 July 8.

Статья принята к публикации 27 сентября 2019 г.
Accepted for publication 2019 September 27.



УДК 575:616-053.2

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-4

А.Д. Колотий^{1,2}, С.Г. Ворсанова^{1,2},
Ю.Б. Юров^{1,2}, О.С. Куринная^{1,2},
М.А. Зеленова^{1,2}, К.С. Васин^{1,2},
И.А. Демидова^{1,2}, В.С. Кравец^{1,2},
В.О. Шаронин², М.А. Булатникова³,
В.Ю. Воинова^{1,2}, С.В. Боченков¹,
И.Ю. Юров^{1,2,4}

Цитогенетический анализ в эпоху
высокоразрешающих молекулярно-
цитогенетических методов: возможности
«обратного» кариотипирования¹

¹ Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Талдомская ул., д. 2, г. Москва, 125412, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «научный центр психического здоровья», Каширское ш., д. 34, г. Москва, 115522, Российская Федерация

³ Медицинский центр «Покровский» ООО "ПБСК", Большой пр. В.О., д. 85, г. Санкт-Петербург, 199106, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Российская Федерация
Авторы для переписки: С.Г. Ворсанова (svorsanova@mail.ru), И.Ю. Юров (ivan.iourov@gmail.com)

Аннотация

Актуальность: Внедрение высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов в клиническую практику позволило определять сложные «скрытые» структурные хромосомные перестройки, не выявленные классическим цитогенетическим анализом. Некоторые из них, размером от 5 млн пар нуклеотидов, можно определить с помощью повторного или «обратного» кариотипирования, проведенного после молекулярных исследований. В этом случае применяется «таргетный» подход к исследованию перестроенной хромосомы на метафазных пластинках с разрешением 500-800 полос на гаплоидный кариотип. «Обратное» кариотипирование необходимо для дальнейшего цитогенетического обследования семьи больного ребенка на носительство возможной сбалансированной хромосомной перестройки, поскольку она не может быть выявлена молекулярным методом. **Цель исследования:** Выявить методом «обратного» кариотипирования сложные структурные хромосомные перестройки, обнаруженные молекулярно-цитогенетическими методами, у больных детей, первичное кариотипирование которых не определило хромосомные аномалии;

¹ Материалы настоящей работы были представлены на конференции «Медицинская геномика: мультидисциплинарные аспекты», посвященной памяти проф. Юрова Юрия Борисовича – основоположника молекулярной цитогенетики и цитогеномики, проходившей с 27 по 29 марта 2019 года в Санкт-Петербурге.

провести цитогенетическое и FISH исследования родителям для прогноза будущего потомства. **Материалы и методы:** Проведено повторное цитогенетическое исследование («обратное» кариотипирование) девяти детям с задержкой психоречевого и психомоторного развития, пороками и/или микроаномалиями развития, имеющим несбалансированные структурные хромосомные (геномные) аномалии, выявленные методом молекулярного кариотипирования. Проведено цитогенетическое и FISH исследования их родителям. В работе были использованы классические цитогенетические методы, FISH исследование, молекулярное кариотипирование с оригинальным биоинформатическим анализом. **Результаты:** Приведены цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клинические данные о 9-ти пациентах с задержками развития, пороками и/или микроаномалиями развития, имеющих несбалансированные структурные хромосомные аномалии размером от 4,7 млн пар нуклеотидов и более, а также данные об обследовании их родителей. Все девять случаев «скрытых» хромосомных перестроек были выявлены повторным «обратным» кариотипированием. В большинстве случаев аномалия представляла собой изменение дифференциальной исчерченности участка перестройки при неизменной длине хромосомы. Обследование родителей позволяет проводить корректное медико-генетическое консультирование семьи. **Заключение:** Применение «обратного» кариотипирования показало его эффективность для детекции небольших по размеру, но цитогенетически видимых, перестроек. Молекулярно-цитогенетические и цитогенетические методы исследования должны использоваться совместно для достижения наиболее корректных результатов генетической диагностики в семье, включая больного ребёнка.

Ключевые слова: «обратное» кариотипирование; молекулярное кариотипирование; «скрытые» хромосомные перестройки; задержка психоречевого (ЗППР) и психомоторного развития (ЗПМР); микроаномалии развития (МАР)

Благодарности: Исследование частично выполнено в рамках государственного задания № АААА-А18-118051590122-7, «Персонафицированная геномика недифференцированных форм умственной отсталости у детей», 2018-2020 гг.

Для цитирования: Колотий АД, Ворсанова СГ, Юров ЮБ, и др. Цитогенетический анализ в эпоху высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов: возможности «обратного» кариотипирования. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):44-64. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-4

Alexey D. Kolotii^{1,2}, Svetlana G. Vorsanova^{1,2},
Yuri B. Yurov^{1,2}, Oksana S. Kurinnaia^{1,2},
Maria A. Zelenova^{1,2}, Kirill S. Vasin^{1,2},
Irina A. Demidova^{1,2}, Victor S. Kravets^{1,2},
Vasiliy O. Sharonin², Marina A. Bulatnikova³,
Victoria Y. Voinova^{1,2}, Sergey V. Bochenkov¹,
Ivan Y. Iourov^{1,2,4}

Cytogenetic analysis in the era of high-resolution molecular-cytogenetic methods: the potential of «reverse» karyotyping

¹ Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics,
Pirogov Russian National University,

2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Mental Health Research Center,

34 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

³ Medical Center “Pokrovsky”,

85 Bolshoy Ave. V.O., St. Petersburg, 199106, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education,

bld. 1, 2/1 Barikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Corresponding authors: Svetlana G. Vorsanova (svorsanova@mail.ru) and Ivan Y. Iourov (ivan.iourov@gmail.com)

Abstract

Background: The introduction of high-resolution molecular-cytogenetic methods to clinical practice has allowed to reveal complex “cryptic” structural chromosomal rearrangements, which could not be detected by a standard cytogenetic analysis. The rearrangements larger than 5 Mb may be discovered by a repeated, or “reverse” karyotyping, performed after molecular studies. In these cases the target approach to investigation of a rearranged chromosome on metaphase spreads with the resolution of 500-800 bands should be used. The “reverse” karyotyping is necessary for further analyses of the diseased child’s family in order to find possible balanced rearrangements, as they cannot be revealed by molecular methods. **The aim of the study:** We performed additional cytogenetic analysis (“reverse” karyotyping) for 9 children with developmental and motor delay, congenital malformations and dysmorphic features, carrying unbalanced structural chromosomal abnormalities, detected by molecular karyotyping, as well as standard karyotyping and FISH for their parents. We used conventional cytogenetic methods, FISH, and molecular karyotyping with bioinformatic algorithms. **Materials and methods:** A repeated cytogenetic study (“reverse” karyotyping) was conducted for 9 children with developmental and motor delay, congenital malformations and dysmorphic features, carrying unbalanced structural chromosomal abnormalities, detected by molecular karyotyping, as well as standard karyotyping and FISH for their parents. We used conventional cytogenetic methods, FISH, and molecular karyotyping with bioinformatic algorithms. **Results:** The study provides cytogenetic, molecular-cytogenetic and clinical data on 9 children with developmental delay, congenital malformations and/or dysmorphisms, which carry unbalanced structural chromosomal abnormalities from 4.7 Mb in size, and data of their parents analyses. All 9 cases of “cryptic” chromosomal rearrangements were detected by a repetitive “reverse” karyotyping. In most cases the rearrangement represented a change of differential staining (banding) of the rearranged locus with no visible changes of the chromosome length. The parents’ analyses allow for correct genetic family counseling. **Conclusion:** The application of “reverse” karyotyping appeared to be effective in detection of small but cytogenetically visible rearrangements. Combined molecular-cytogenetic and cytogenetic methods should be used to obtain the most precise results in these families, including the diseased child.

Keywords: “reverse” karyotyping; molecular karyotyping; “cryptic” chromosomal rearrangements; speech, developmental and motor delay; dysmorphisms

Acknowledgements: The study was partially carried out as part of state assignment No. AAAA-A18-118051590122-7, “Personified genomics of undifferentiated forms of mental retardation in children”, 2018-2020.

For citation: Kolotii AD, Vorsanova SG, Yurov YuB, et al. Cytogenetic analysis in the era of high-resolution molecular-cytogenetic methods: the potential of «reverse» karyotyping. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):44-64. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-4

Введение. Внедрение высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов в клиническую практику позволило определять сложные «скрытые» структурные хромосомные перестройки, не выявленные классическим цитогенетическим анализом. Некоторые из них, размером от 5 млн пар нуклеотидов (пн), можно выявить с помощью повторного или «обратного» кариотипирования, проведенного после молекулярных исследований. «Обратное» кариотипирование необходимо для дальнейшего цитогенетического обследования семьи больного ребенка на носительство возможной сбалансированной хромосомной аномалии.

При генетическом обследовании детей с недифференцированной задержкой психоречевого, психомоторного развития, пороками и микроаномалиями развития, как правило, первым лабораторным исследованием является цитогенетический анализ. Известно, что максимальная разрешающая способность цитогенетического метода составляет 5-7 млн пн при условии проведения исследования на хромосомных препаратах с разрешением 500-800 полос на гаплоидный кариотип и дифференциального окрашивания хромосом по длине. В некоторых случаях структурные хромосомные аномалии сложны для выявления ввиду малого размера утраченного/дополнительного хромосомного материала или в случаях несбалансированных транслокаций, если фрагменты перестроенных хромосом имеют одинаковый размер [1, 2, 3]. Методы молекулярного кариотипирования (серийная сравнительная геномная гибридизация – aгауCGH и SNParray), вошедшие в арсенал генетических методов исследования, позволяют выявлять геномный дисбаланс от 1000 пн, и с помощью биоинформатического анализа определять гены, вовлеченные в перестройку [4, 5, 6]. Наряду с субмикроскопическими изменениями генома этими методами выявляются и более крупные участки дисбаланса (от 5 млн пн), которые можно обнаружить цитогенетическим анализом. Однако, довольно часто «первичное» ка-

риотипирование, проведенное пациентам в различных лабораториях мира, сложных аномалий хромосом не выявляет. В таких случаях целесообразно проведение повторного («обратного») кариотипирования после проведения молекулярно-цитогенетических методов для «таргетного» исследования аномальной хромосомы. Проведение «обратного» кариотипирования вызвано необходимостью обследования не только больного ребенка, но и его родителей, а также других членов семьи для выявления возможного носительства сбалансированных перестроек, которые нельзя обнаружить молекулярными методами. Для проведения классического кариотипирования членам семьи необходимо знать о хромосомной перестройке у больного ребенка, чтобы провести поиск изменений в кариотипе у родителей. Наиболее эффективными для обнаружения сбалансированных перестроек могут быть цитогенетический и FISH методы [7]. Однако FISH исследование и необходимые ДНК пробы не всегда доступны в отечественных лабораториях, тогда как «таргетное» кариотипирование, проведенное на хромосомных препаратах с разрешением 550 полос и выше при дифференциальном окрашивании, требует минимальных технических и финансовых затрат. Несомненно, в отдельных, особенно сложных случаях, необходимо применение и FISH метода.

С момента внедрения метода молекулярного кариотипирования в лабораторную практику нами было проведено «обратное» кариотипирование детям, у которых размер участков хромосомного нарушения, выявленного при молекулярном кариотипировании, позволял обнаружить хромосомную перестройку при повторном цитогенетическом исследовании.

В данной статье мы представляем 9 случаев повторного «таргетного» цитогенетического анализа после проведения молекулярно-цитогенетического (молекулярное кариотипирование и в некоторых случаях FISH) обследования детей с хромосомными «скрытыми» микроаномалиями, не выявленными при первичном классиче-

ском кариотипировании, и обследования их семей.

Цель исследования. Выявить «обратным» кариотипированием сложные структурные хромосомные перестройки, обнаруженные молекулярным кариотипированием, у больных детей, первичный кариотип которых определён без хромосомных аномалий; провести цитогенетическое и FISH исследования родителям для прогноза будущего потомства.

Материалы и методы исследования. Проведены молекулярно-цитогенетические и цитогенетические исследования 9-ти пациентам (детям от 1,5 лет до 14 лет) с ЗПМР, ЗППР и/или МАР и членам их семей. Молекулярное кариотипирование проводили согласно ранее описанному протоколу, при использовании SNP/олигонуклеотидной микроматрицы с разрешением не менее 1 тысячи пн (Affymetrix). Оценка результатов проводилась с помощью ранее разработанной биоинформатической технологии [5, 6]. Цитогенетический анализ проводился на препаратах метафазных и прометафазных хромосом с разрешением 500-800 полос на гаплоидный кариотип при использовании дифференциального окрашивания хромосом по длине (GTG- и CBG-окрашивание), полученных путем культивирования *in vitro* лимфоцитов периферической крови в соответствии со стандартной методикой [8, 9]. Культивирование клеток проводилось на питательных средах РВ-МАХ или RPMI-1640(Т), которые позволяют получать хромосомные препараты более высокого разрешения. Колхицин вводили в культуру клеток за 10-20 минут до начала фиксации в конечной концентрации 0,5 мкг/мл. Анализ проводился под световым микроскопом при увеличении x1150 с использованием компьютерной программы анализа изображения. FISH исследования осуществлялись с использованием специфических ДНК проб из коллекции лаборатории молекулярной генетики и цитогенетики мозга им. проф. Ю.Б.Юрова ФГБНУ НЦПЗ по ранее описанным протоколам [10, 11]. Результаты кариотипа представ-

лены согласно международной номенклатуре цитогенетики человека (ISCN) [12].

Результаты и их обсуждение. Во всех девяти случаях при первичном классическом цитогенетическом исследовании, проведенном в различных отечественных и зарубежных лабораториях, хромосомных аномалий у детей выявлено не было, кариотип был записан как 46,XX или 46,XY. Методом молекулярного кариотипирования у больных детей были обнаружены структурные несбалансированные перестройки протяженностью от 4,7 млн пн и выше. При повторном цитогенетическом исследовании («обратном» кариотипировании) эти перестройки были визуализированы под микроскопом при увеличении x1150. Также были обследованы родители пробандов для уточнения прогноза потомству. Ниже приводятся результаты исследования 9-ти случаев.

Случай 1.

У мальчика в возрасте 1 год 7 месяцев клинические признаки были следующие: ЗПМР – голову держит с 4 мес., не ползает, не сидит; ЗППР –речь отсутствует, в том числе нет понимания обращенной речи, не различает родственников, не выделяет мать; диффузная мышечная гипотония. По данным МРТ головного мозга обнаружены микроцефалия, истончение мозолистого тела, атрофия лобных долей без кортикального повреждения. В комплекс МАР входили следующие признаки: широкое лицо, эпикант, «голубые» склеры, микростомия, открытый рот, короткая шея, низко расположенные крупные ушные раковины, брахицефалия; двусторонний крипторхизм, гипоплазия гениталий. У ребёнка наблюдались частые респираторные инфекции, пневмонии.

Методом молекулярного кариотипирования была обнаружена терминальная дупликация Xq27.3q28 (рис. 1а) протяженностью 10,6 млн пн, затронувшая 155 генов, 22 из которых индексированы в OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), в том числе гены *MECP2*, *FMR1-AS*, *FMR1-NB*, *AFF2*, *IDS*, *SLC6A8*, *BCAP31*, *LICAM*, *AVPR2*, *FLNA*, *ATP6AP1*, *G6PD*,

F8. Симптомокомплекс пробанда был обусловлен в большей степени дупликацией гена *MECP2*, известной, как синдром дупликации гена *MECP2* [13, 14], выявляемый, в основном, у мальчиков [ОМIM:300260].

При «обратном» (повторном) кариотипировании пробанда дополнительный хромосомный материал был обнаружен на длинном плече хромосомы Y, видимый при G- и C- окрашивании (рис. 1б). После-

дующее FISH исследование с ДНК пробой на участок Xq28, где локализован ген *MECP2*, показало, что он является материалом хромосомы X (рис. 1в). Кариотип пробанда – 46,X,der(Y)t(X;Y)(q27.3;q12). При цитогенетическом исследовании, проведенном отцу, выявлен нормальный кариотип – 46,XY при наличии нестабильности хромосом, кариотип матери – 46,XX. На рисунке видна хромосома Y отца без изменений (рис. 1б).

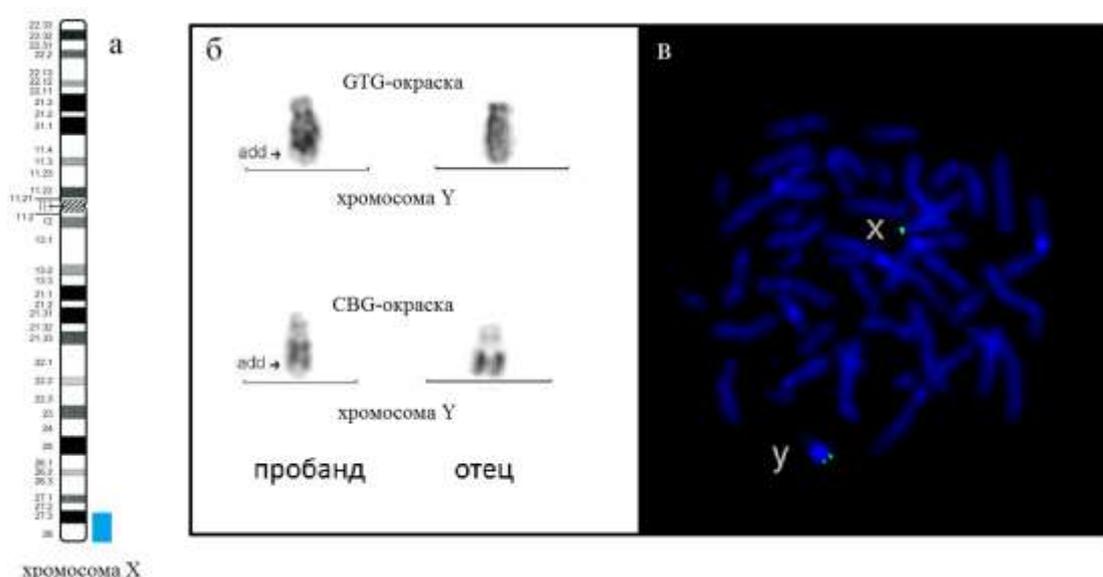


Рис. 1. Результаты молекулярно-цитогенетических и цитогенетических исследований случая 1. а) идеограмма хромосомы X с участком дупликации (указан синим цветом); б) хромосомы Y пробанда и его отца при GTG- и CBG-окрашивании. В терминальной части Yq пробанда расположен G-негативный участок, соответствующий участку Xq28; в) FISH исследование, проведенное пробанду с ДНК пробой на ген *MECP2*. Видны сигналы на хромосомах X и Y, что подтверждает происхождение дополнительного материала от хромосомы X.

Fig. 1. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 1.

а) ideogram of chromosome X hallmarking a duplicated region (shown in blue); б) Y chromosomes of the proband and his father stained by GTG- and CBG-banding. Proband's terminal region Yq contains a G-negative locus corresponding to Xq28; в) FISH analysis with a DNA probe for the *MECP2* gene (proband).

Visible signals on chromosomes X and Y confirm that extra material is derived from chromosome X

Случай 2.

Клинические признаки у девочки в возрасте 5 лет были следующие: ЗППР, ЗПМР, микроцефалия; МАР: высокий лоб, гипертелоризм глазных щелей и сосков, врожденная глаукома, широкое переносье, оттопыренные ушные раковины, клювовидный нос, постоянно открытый рот.

Методом молекулярного кариотипирования была обнаружена интерстициальная делеция 2q22.1q22.3 (рис. 2а) протя-

женностью 7,9 млн пн, затронувшая 63 гена, 6 из которых индексированы в ОМIM: *NXPH2*, *LRP1B*, *KINU*, *ARHGAP15*, *GTDC1* и ген *ZEB2*, который ассоциирован с синдромом Моват-Уилсона [15, 16], характеризующимся умственной отсталостью, лицевыми МАР и пороками развития внутренних органов [ОМIM:235730].

«Обратным» кариотипированием было обнаружено уменьшение яркости полосы 2q22 у пробанда, что соответствует вы-

явленной делеции (рис. 2б). Кариотип про-
банда – 46,XX,del(2)(q22.1q22.3). Кариоти-

пы родителей были нормальные (46,XX и
46,XY).

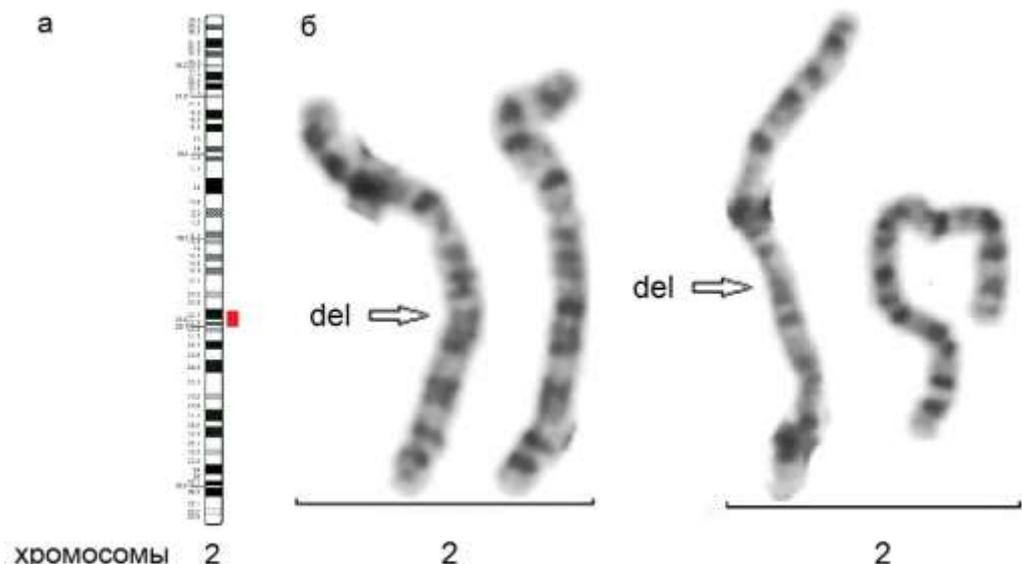


Рис. 2. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетического исследований случая 2.
а) идеограмма хромосомы 2 с указанием участка делеции (красным цветом); б) гомологи хромосомы
2 из двух метафаз пробанда. В левом гомологе наблюдается делеция участка 2q22.1q22.3 в виде
уменьшения интенсивности окрашивания полосы 2q22.

Fig. 2. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 2.

а) ideogram of chromosome 2 hallmarking a deleted region (shown in red); б) homologous chromosomes
2 taken from two metaphases of the proband. The left chromosome contains a 2q22.1q22.3 deletion seen
as a decrease in color intensity of the band 2q22

Случай 3.

У девочки в возрасте 2 лет обнару-
жены следующие клинические проявле-
ния: ЗПМР, ЗППР, нарушение походки,
микроцефалия, мышечная гипотония, рас-
щелина твердого и мягкого нёба, миопия,
тугоухость 1-й степени, ВПС: открытый
аортальный проток, дефекты межпред-
сердной и межжелудочковой перегородок.

Методом молекулярного кариотипи-
рования была обнаружена интерстициаль-
ная делеция 2q22.3q24.1 (рис. 3а) протя-
женностью 6,7 млн пн, затронувшая 53 ге-
на, 18 из которых индексированы в OMIM:
ACVR2A, *ORC4*, *MBD5*, *EPC2*, *KIF5C*,
LYPD6, *MMADHC*, *RND3*, *NMI*, *TNFAIP6*,
RIF1, *NEB*, *ARL5A*, *CACNB4*, *STAM2*,

PRPF40A, *RPRM*, *GALNT13*. Делеции в
данном геномном участке ассоциированы
с умственной отсталостью, аутистически-
ми расстройствами и врожденными поро-
ками развития, в том числе ген *MBD5* [17],
ассоциированный с синдромом микроде-
леции 2q23.1, имеющим название «син-
дром псевдо-Ангельмана» [18] из-за схо-
жих фенотипических проявлений.

«Обратное» кариотипирование вы-
явило сложную интерстициальную струк-
турную перестройку, сочетающую деле-
цию с инверсией (рис. 3б). Кариотип про-
банда
– 46,XX,del(2)(q22.3q24.1),inv(2)(q21.1q22.3)
. Кариотипы родителей были нормальны-
ми (46,XX и 46,XY).

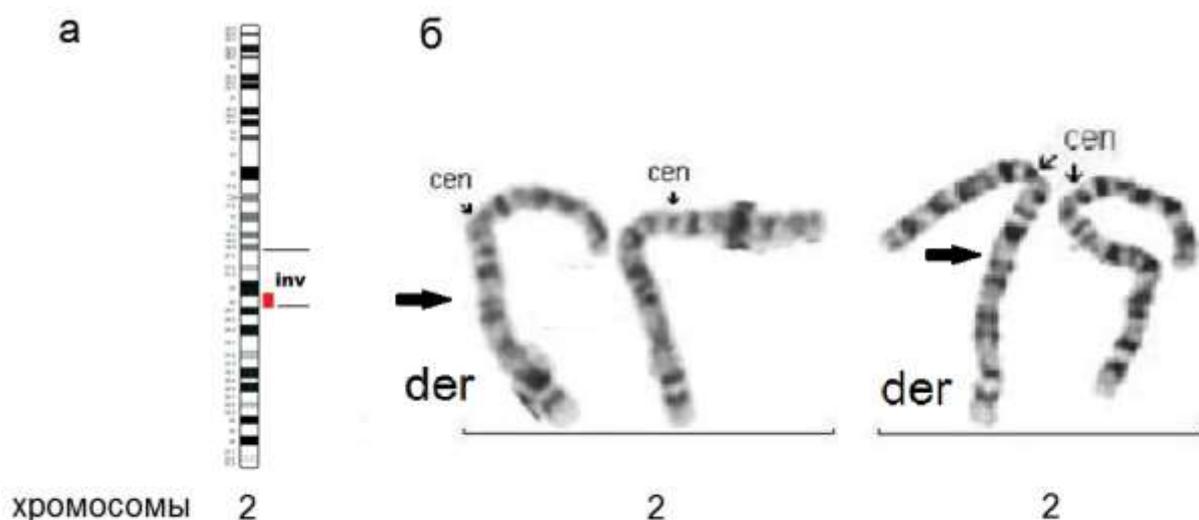


Рис. 3. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетического исследований случая 3. а) идеограмма хромосомы 2 с указанными аномалиями: делеция указана красным цветом, инверсия – линиями; б) гомологи хромосомы 2 пробанда из двух метафаз. В левых гомологах наблюдается инверсия 2q21.1q22.3 и делеция участка 2q22.3q24.1.

Fig. 3. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 3.

а) ideogram of chromosome 2 with highlighted abnormalities: the deletion is shown in red, the inversion – with the lines; б) homologous chromosomes 2 from two metaphases (proband). The chromosome contains a 2q21.1q22.3 inversion and a 2q22.3q24.1 deletion

Случай 4.

У девочки в возрасте 1,5 года обнаружены следующие клинические признаки: ЗПМР, задержка физического развития (ЗФР), нарушение равновесия, нарушение глотания, порок развития костей черепа (синостоз сагиттального шва), врожденная аномалия дисков зрительных нервов (мегалодиск), лицевые МАР.

Методом молекулярного кариотипирования была выявлена интерстициальная делеция 10q22.1q22.3 (рис. 4а) протяженностью 4,7 млн пн, затронувшая 48 генов, 31 из которых индексирован в OMIM, в том числе следующие гены: *DDIT4*, *DNAJB12*, *MICU1*, *MCU*, *OIT3*, *PLA2G12B*, *P4HA1*, *NUDT13*, *ECD*, *DNAJC9*, *MRPS16*, *ANXA7*, *PPP3CB*, *PLAU*, *VCL*, *KAT6B*, *VDAC2*, *ZNF503*, *KCNMA1*. Следует отме-

тить, что гены *PLAU*, *KAT6B*, *KCNMA1* [19] ассоциированы с задержкой умственного развития, аномалиями головного мозга, лицевыми МАР.

При «обратном» кариотипировании данная делеция визуализировалась под микроскопом при увеличении x1150 благодаря тому, что она захватывала четко различимую полосу хромосомы 10 при дифференциальном окрашивании (10q22.2), отсутствующую в одном из гомологов (рис. 4б). Кариотип пробанда был записан, как 46,XX,del(10)(q22q22). Цитогенетическое исследование, проведенное родителям, аномалий хромосом не выявило (кариотипы – 46,XX и 46,XY). На рисунке видны гомологи хромосомы 10 родителей без изменений (рис. 4в).

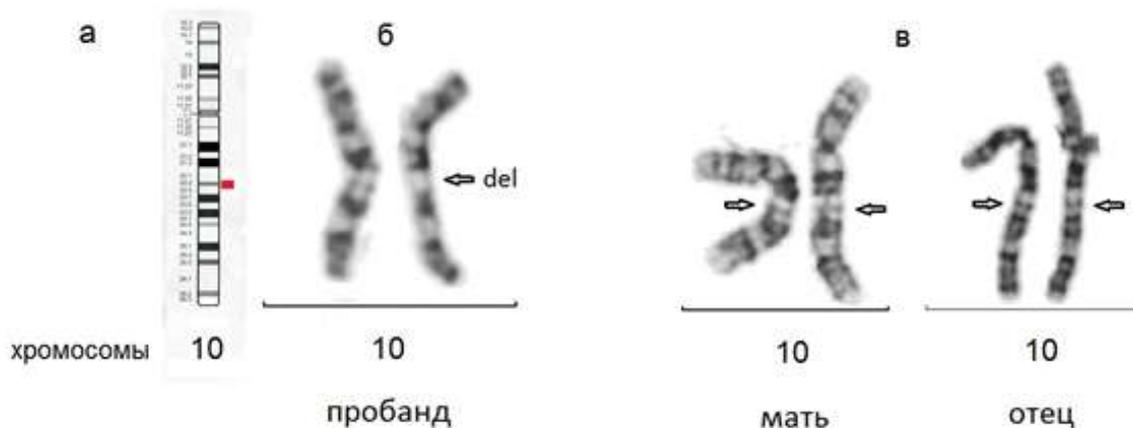


Рис. 4. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетических исследований случая 4. а) идеограмма хромосомы 10 с указанием делеции красным цветом; б) гомологи хромосомы 10 пробанда, в правом гомологе отсутствует G-позитивная полоса 10q22.2; в) хромосомы 10 родителей, в которых полоса 10q22.2 присутствует.

Fig. 4. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 4. а) ideogram of chromosome 10 with a deletion highlighted in red; б) homologues chromosomes 10 of the proband. Chromosome on the right lacks a G-positive 10q22.2 band; в) parental chromosomes 10, in which the 10q22.2 band is present

При исследовании методом молекулярного кариотипирования встречаются случаи сочетания терминальных делеций и дупликаций в разных хромосомах. Такое сочетание предполагает наличие несбалансированной транслокации с присутствием делетированной дериватной хромосомы, терминальный участок которой заменен на участок другой хромосомы. Если при этом имеется различие длины фрагментов, участвующих в перестройке, и это различие составляет более 5 млн пн, то цитогенетическое определение перестройки хромосом возможно с большой вероятностью. Но если участки делеции и дупликации имеют равные размеры, выявить такие перестройки цитогенетическим методом весьма сложно; при этом следует обращать внимание на дифференциальное окрашивание перестроенного участка дериватной хромосомы. Ниже приводятся подобные случаи.

Случай 5.

У мальчика в возрасте 4-х лет обнаружены следующие клинические проявления: ЗПРР, ЗПМР, башенная форма черепа, мышечная гипотония, эпилепсия. МАР: телекант, эпикант, широкая переносица,

диспластичные низко расположенные ушные раковины, микрогнатия.

Методом молекулярного кариотипирования были выявлены терминальная делеция 22q13.33 (рис.5а) протяженностью 1млн пн, затронувшая 53 гена, 16 из которых индексированы в OMIM, и терминальная дупликация 17q25.2q25.3 (рис.5а) протяженностью 5,9 млн пн, затронувшая 193 гена, 67 из которых индексированы в OMIM. Наиболее значимым в делетированном участке хромосомы 22 можно выделить ген *SHANK3* [20, 21], делеция которого ассоциирована с синдромом Фелан-МакДермид (Phelan-McDermid syndrome, OMIM:606232) [22]. Гены, локализованные в участке дупликации хромосомы 17, ассоциированы с нарушением речевого и психомоторного развития, эпилепсией. В частности, мутации в гене *TBCD* [23] связаны с прогрессирующей энцефалопатией, атрофией коры головного мозга и истончением мозолистого тела.

Данные результаты указывали на вероятную несбалансированную транслокацию между хромосомами 17 и 22 и наличие у ребенка дериватной хромосомы 22 (рис.5б). Учитывая разницу размеров делеции и дупликации (4,9 млн пн), опреде-

ленную молекулярным кариотипированием, «обратное» кариотипирование позволило обнаружить увеличение длинного плеча в одной из хромосом 22 (рис. 5а,б). Кариотип пробанда – 46,XY,

der(22)t(17;22)(q25.2;13.33). Родители информированы о необходимости проведения цитогенетического и FISH исследований для выявления возможной сбалансированной перестройки хромосом.

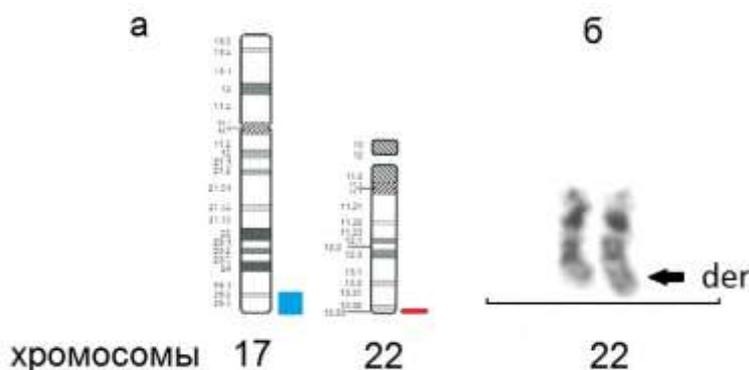


Рис. 5. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетического исследований случая 5. а) на идеограммах хромосом 17 и 22 синим и красным цветами указаны участки дупликации и делеции; б) гомологи хромосомы 22 пробанда, стрелкой указано увеличение хромосомы 22 (derivатная хромосома) за счёт фрагмента хромосомы 17.

Fig. 5. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 5.

а) idiograms of chromosomes 17 and 22 are marked with blue and red colors to show a corresponding duplication and deletion; б) homologous chromosomes 22 of the proband, the arrow points at the increase in length of the derivative chromosome.

Случай 6.

У мальчика в возрасте 2 лет обнаружены следующие клинические проявления: грубая ЗПМР, ЗПРР и ЗФР, микроцефалия, мышечная гипотония; врождённый порок сердца; эпилепсия; МАР: гипертелоризм глазных щелей, эпикант, клювовидный нос, маленький рот с опущенными углами, деформированные низко расположенные ушные раковины. Фенотип напоминает синдром Вольфа-Хиршхорна [24].

Методом молекулярного кариотипирования были выявлены: терминальная делеция 4p16.3p16.1 (рис. 6а) протяженностью 8,5 млн пн, затронувшая 215 генов, 83 из которых индексированы в OMIM, и терминальная дупликация 8p23.3p23.1 (рис. 6а) протяженностью 6 млн пн, затронувшая 56 генов, 8 из которых индексированы в OMIM. Фенотипические проявления синдрома Вольфа-Хиршхорна могут быть связаны с делецией генов *PIGG*, *CPLX1*, *CTBP1*, *LETM1*, *NSD2 (WHSC1)*, *NELFA (WHSC2)*, *HTT*, *DOK7*, *ADRA2C*, *MSX1*, *EVC2*, *MYL5*, *GAK*, *C4ORF48* [25, 26]. В участке дупликации хромосомы 8

можно выделить гены *CLN8*, *MCPH1*, *ARHGAP10* [27, 28], связанные с микроцефалией, умственной отсталостью и эпилепсией. По данным литературы, транслокация между хромосомами 4 и 8 относится к рекуррентным реципрокным транслокациям и занимает второе место по частоте после транслокации между хромосомами 11 и 22 – t(11;22)(q23.3;q11.2) [29, 30].

«Обратное» кариотипирование выявило у пробанда G-позитивную окраску терминальной области 4p, характерную для хромосомы 8 (рис. 6б). Произошла замена G-негативного фрагмента хромосомы 4 на схожий по размеру, но G-позитивный фрагмент хромосомы 8. FISH исследование с ДНК пробой на субтеломерный участок короткого плеча хромосомы 4 показало его отсутствие в кариотипе у пробанда. Кариотип пробанда был записан, как 46,XY,der(4)t(4;8)(p16.1;p23.1). Кариотипы родителей были нормальными (46,XX и 46,XY). На рисунке видны гомологи хромосом 4 и 8 родителей без изменений (рис. 6в).

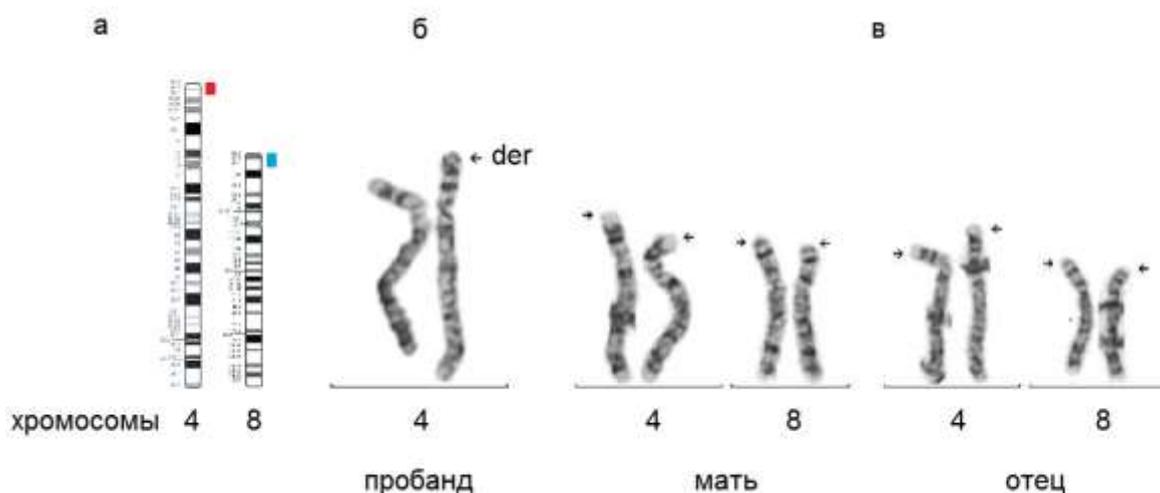


Рис. 6. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетических исследований случая 6. а) на идеограммах хромосом 4 и 8 красным и синим цветами указаны участки делеции и дупликаций; б) гомологи хромосомы 4 пробанда, в правом гомологе хромосомы 4 пробанда видна G-позитивная полоса терминального участка короткого плеча, характерная для подобного участка хромосомы 8; в) гомологи хромосом 4 и 8 родителей пробанда без структурных перестроек.

Fig. 6. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 6.

а) ideograms of chromosomes 4 and 8 are marked with blue and red colors to show a corresponding; б) homologous chromosomes 4 of the proband; the right chromosome demonstrates a G-positive staining of the short arm terminal region, typical for a similar region of chromosome 8; в) homologous chromosomes 4 and 8 of the proband's parents without structural changes.

Случай 7.

У девочки в возрасте 7 лет обнаружены следующие клинические проявления: грубая ЗППР, микроцефалия, эпилепсия; МАР: короткие глазные щели, эпикант, деформация ушных раковин по типу «ухо сатира», широкая переносица, гипоплазия крыльев носа, вывернутые вперед ноздри, глубокий фильтр, широкий рот.

Методом молекулярного кариотипирования были выявлены: терминальная дупликация 7p22.3p21.2 (рис. 7а) протяженностью 13,8 млн пн, затронувшая 102 гена, 58 из которых индексированы в OMIM, и терминальная делеция 13q33.3q34 (рис. 7а) протяженностью 7,5 млн пн, затронувшая 48 генов, 25 из которых индексированы в OMIM. Среди генов, связанных с фенотипическими проявлениями у пробанда, можно выделить следующие: в хромосоме 7 – гены *BRAT1*, *FAM20C*, *LFNG*, *CARD11*, *AP5Z1*, *ACTB*, *RNF216*, *WIPI2*, *RAC1*, *ACTB*; в хромосоме

13 – *LIG4*, *COL4A1*, *COL4A2*, *CARS2*, *CHAMP1*.

Результаты молекулярно-цитогенетического исследования предполагали наличие у ребенка дериватной хромосомы 13 от транслокации с хромосомой 7. «Обратное» кариотипирование выявило усиление интенсивности окрашивания G-позитивной терминальной полосы в длинном плече хромосомы 13, сравнимое по интенсивности с полосой 7p21 (рис. 7б). При кариотипировании родителей была обнаружена сбалансированная транслокация с участием хромосом 7 и 13 (гомологи этих хромосом представлены на рисунке) у отца ребенка (рис. 7в). Для уточнения наличия транслокации отцу было проведено FISH исследование с ДНК пробой на терминальный участок 7p. Сигнал был локализован на хромосоме 13 (рис. 7г). Кариотип пробанда – 46,XX,der(13)t(7;13)(p21.2;q33.3), кариотип отца – 46,XY,t(7;13)(p21.2;q33.3).

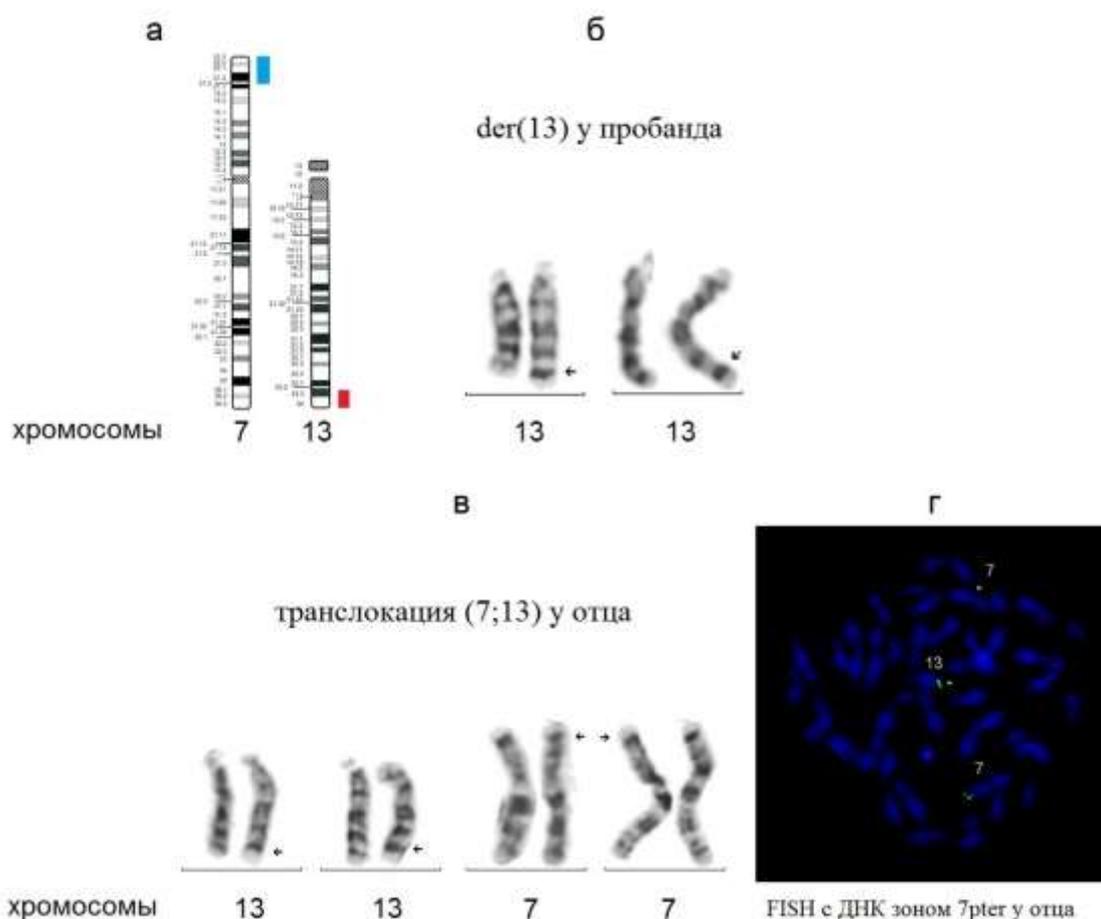


Рис. 7. Результаты молекулярно-цитогенетических и цитогенетических исследований случая 7. а) на идеограммах хромосом 7 и 13 синим и красным цветами указаны участки дупликации и делеции; б) гомологи хромосомы 13 пробанда из двух метафаз: в правом гомологе концевая G-позитивная полоса более интенсивно окрашена по сравнению с нормальным гомологом (указана стрелкой); в) гомологи хромосом 7 и 13 отца из двух метафаз; хромосомы, участвующие в транслокации, указаны стрелками; г) результаты FISH исследования, проведенного отцу с ДНК пробой на терминальный участок короткого плеча хромосомы 7. Сигнал локализован на хромосоме 13, что указывает на транслокацию.

Fig. 7. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 7.

а) ideograms of chromosomes 7 and 13 are marked with blue and red colors to show a corresponding duplication and deletion; б) homologous chromosomes 13 of the proband: terminal G-positive band of the chromosome on the right is stained brighter compared to a normal chromosome (marked with an arrow); в) homologous chromosomes 7 and 13 of the father; chromosomes that are involved in the translocation are marked with arrows; г) results of FISH analysis (father) with a DNA probe for a terminal region of the short arm of chromosome 7. A visible signal on chromosome 13 indicates a translocation

Случай 8.

У девочки в возрасте 6 лет обнаружены следующие клинические проявления: ЗППР, ЗПМР, высокорослость; МАР: удлинённая форма лица, частичный птоз, эпикант, широкая переносица, сглаженный фильтр, тонкая верхняя губа, прогнатизм, тонкие оттопыренные ушные раковины со сглаженным рисунком завитка, длинные

пальцы кистей и стоп, широкое пупочное кольцо; эпиактивность на ЭЭГ.

Методом молекулярного кариотипирования были обнаружены: терминальная делеция 4q34.1q35.2 (рис. 8а) протяженностью 14,9 млн пн, затронувшая 202 гена, 35 из которых индексированы в OMIM, и терминальная дупликация 15q25.3q26.3 (рис. 8а) протяженностью 13,6 млн пн, за-

тронувшая 263 гена, 57 из которых индексированы в OMIM. Наиболее значимыми генами в участках перестроек были следующие: для хромосомы 4 – гены *TENM3*, *TRAPPC11*, *SLC25A4*, *UFSP2*, *TLR3*; для хромосомы 15 – *ACAN*, *KIF7*, *LINS1*, *CHSY1*, *CHD2*. Эти результаты предполагали наличие у ребёнка дериватной хромосомы 4 от транслокации с хромосомой 15, при которой длина дериватной хромосомы практически не изменена, поскольку фрагменты имеют сходные размеры.

«Обратное» кариотипирование выявило изменение рисунка терминальной части 4q (рис. 8б) у пробанда при сохранении длины дериватной хромосомы. При кариотипировании родителей была обнаружена сбалансированная транслокация с участием хромосом 4 и 15 (гомологи этих хромосом представлены на рисунке) у отца ребенка (рис. 8в). Кариотип пробанда был записан как 46,XX,der(4)t(4;15)(q34.1;q25.3), кариотип отца – 46,XY,t(4;15)(q34.1;q25.3), кариотип матери – 46,XX.

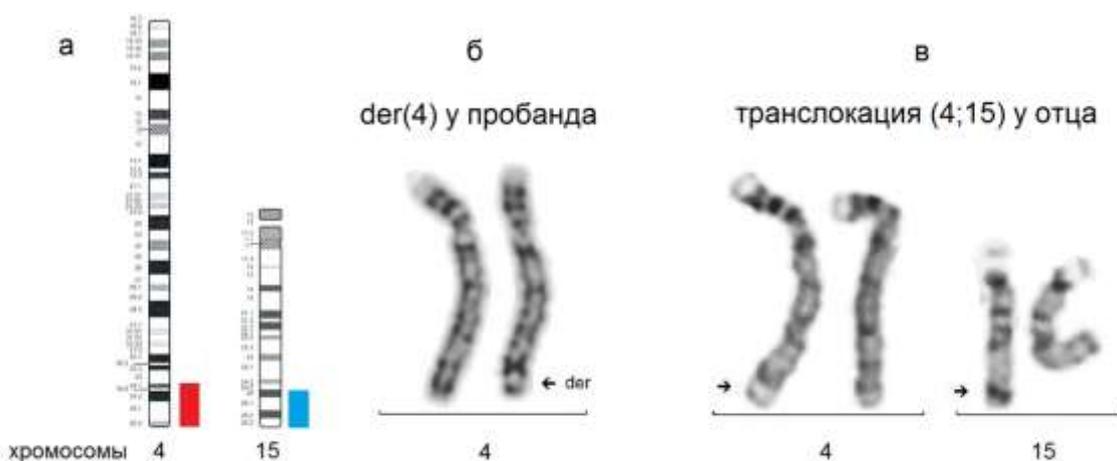


Рис. 8. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетического исследований случая 8. а) на идеограммах хромосом 4 и 15 красным и синим цветами указаны участки делеции и дупликации; б) гомологи хромосомы 4 пробанда: терминальный участок длинного плеча дериватной хромосомы 4 (указан стрелкой) имеет изменение рисунка окрашивания по сравнению с гомологом; в) гомологи хромосом 4 и 15 отца пробанда; хромосомы, участвующие в транслокации, указаны стрелками.

Fig. 8. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 8.

а) ideograms of chromosomes 4 and 15 are marked with blue and red colors to show a corresponding duplication and a deletion; б) homologous chromosomes 4 of the proband: the terminal region of the long arm of the derivative chromosome 4 (marked by an arrow) exhibits a change in the stain pattern compared to the homologous chromosome; в) homologous chromosomes 4 and 15 of the proband's father; the chromosomes involved in the translocation are marked by arrows

Случай 9.

У мальчика в возрасте 14 лет обнаружены следующие клинические признаки: глубокая умственная отсталость, эпилепсия, атаксия, частичная атрофия зрительного нерва, множественные клиновидные деформации позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника, крипторхизм (прооперированный), гинекомастия, гипоспадия, дисплазия тазобедренных суставов, иммунодефицит; МАР: глубоко запавшие глаза, гиперплазия верхней

челюсти и десен, диастемы и тремы верхнего зубного ряда, высокое узкое небо, арахнодактилия.

Молекулярное кариотипирование выявило терминальную делецию 8p23.3p23.1 (рис. 9а) протяженностью 7,9 млн пн, затронувшую 171 ген, 20 из которых индексированы в OMIM, и терминальную дупликацию 19p13.3p13.2 (рис. 9а) протяженностью 7 млн пн, затронувшую 301 ген, 225 из которых индексированы в OMIM. В участке делеции хромо-

сомы 8 можно выделить гены *CLN8*, *MCPH1*, *ARHGEF10*; в дублицированном участке хромосомы 19 – *ADAT3*, *ABCA7*, *APC2*, *AP2D1*, *LMNB2*, *TLE6*, *PIP5K1C*, *ATCAU*, *EEF2*, *TICAM1*, *CLPP*, *TUBB4A*. Перечисленные гены связаны с умственной отсталостью, эпилепсией, микроцефалией, атрофией коры головного мозга, скелетными аномалиями, атаксией.

Эти результаты предполагают наличие у ребёнка дериватной хромосомы 8 от транслокации с хромосомой 19, при кото-

рой длина дериватной хромосомы не изменена, поскольку транслоцированные фрагменты одинаковы по размеру.

При «обратном» кариотипировании пробанда было обнаружено изменение окрашивания терминального участка короткого плеча хромосомы 8 (рис. 9б). Кариотип пробанда был записан как 46,XY,der(8)t(8;19)(p23.1;p13.2). Родители информированы о необходимости цитогенетического обследования.

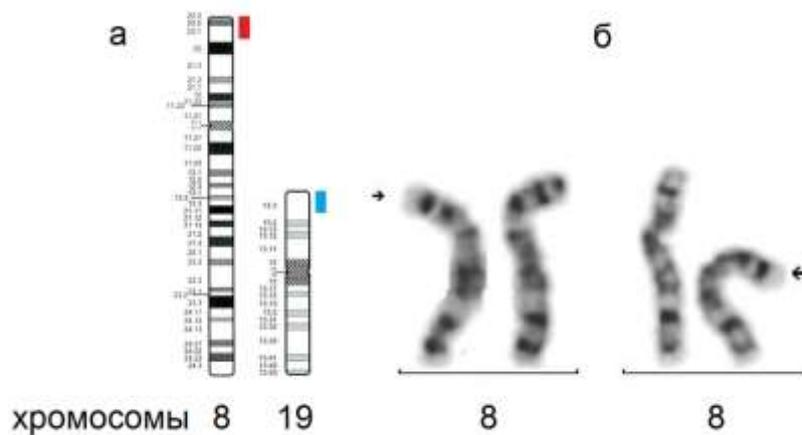


Рис. 9. Результаты молекулярно-цитогенетического и цитогенетического исследований случая 9. а) на идеограммах хромосом 8 и 19 красным и синим цветами указаны участки делеции и дупликации; б) гомологи хромосомы 8 из двух метафаз пробанда: короткое плечо дериватной хромосомы 8 (указана стрелкой) имеет G-негативный терминальный участок, соответствующий хромосоме 19.

Fig. 9. Results of molecular-cytogenetic and cytogenetic studies of case 9.

а) ideograms of chromosomes 8 and 19 are marked with blue and red colors to show a corresponding duplication and deletion; б) homologous chromosomes 8 taken from two metaphases of the proband: the short arm of the derivative chromosome 8 (marked by an arrow) has a G-negative terminal region, corresponding to chromosome 19

В эпоху внедрения высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов исследования, таких как серийная сравнительная геномная гибридизация или молекулярное кариотипирование (arrayCGH и SNParray), встает вопрос об эффективности и целесообразности стандартного кариотипирования. Следует отметить, что метод молекулярного кариотипирования имеет разрешающую способность, превосходящую цитогенетический метод во много раз (1000 пн против 5-7 млн пн). Однако молекулярно-цитогенетические методы, в том числе и молекулярное кариотипирование, способны выявить геномный дисбаланс, тогда как

сбалансированные хромосомные перестройки, в основном, определяются цитогенетическим методом (или методом FISH). Кроме того, помимо сбалансированных перестроек, он позволяет выявлять такие изменения генома, как мозаицизм низкого уровня (менее 20% клеток), хромосомную нестабильность, хромосомные онкомаркеры, а также локализацию дублицированного материала в геноме (например, случай 1) [5, 8, 31].

Выявление носительства сбалансированной перестройки в семье при определённых обстоятельствах является необходимой задачей медико-генетического консультирования [32, 33]. Большое количе-

ство генетических повреждений, выявляемых высокоразрешающими методами у больных детей, ставит непростую задачу по обследованию их родителей для прогноза будущего потомства [34, 35, 36]. «Обратное» кариотипирование позволяет частично решить эту задачу путем «таргетного» цитогенетического выявления сбалансированных транслокаций небольшого размера у родителей ребёнка, имеющего несбалансированную перестройку хромосом. Представленные случаи относятся к сложным, «скрытым» структурным хромосомным аномалиям, выявление которых цитогенетическим методом затруднено. В большинстве это уникальные хромосомные перестройки. В случаях, которые мы представляем в данном исследовании, метод молекулярного кариотипирования, эффективно определивший аномалию, заставляет провести повторное «таргетное» цитогенетическое исследование – «обратное» кариотипирование, необходимое для дальнейшего обследования родителей, а при необходимости и других членов семьи. При наличии хромосом высокого разрешения (500-800 полос), как представлено в работе, такая диагностика возможна [3]. Приведенные случаи показывают, что при повторном цитогенетическом исследовании необходимо обращать внимание на изменение рисунка и интенсивности окрашивания полос хромосом, особенно в терминальных участках, для выявления несбалансированных транслокаций, даже в тех случаях, когда длина хромосомы не изменена.

Таким образом, молекулярно-цитогенетические и цитогенетические методы исследования должны использоваться совместно для достижения наиболее корректных результатов в генетической диагностике хромосомных/геномных заболеваний [34, 36].

Заключение. С внедрением высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов исследования в клиническую практику, таких как серийная сравнительная геномная гибридизация или молекулярное кариотипирование, встает

вопрос об эффективности и целесообразности стандартного кариотипирования. Следует отметить, что молекулярно-цитогенетические методы, в том числе и молекулярное кариотипирование, способны выявить геномный дисбаланс, тогда как сбалансированные хромосомные перестройки, в основном, определяются цитогенетическими методами или методом FISH. Кроме того, поскольку цитогенетический анализ проводится на клеточном уровне, помимо сбалансированных перестроек, он позволяет выявлять такие изменения генома, как мозаицизм низкого уровня (менее 20% клеток), хромосомную нестабильность, хромосомные онкомаркеры, а также локализацию аномалий в геноме. «Обратное» (повторное) кариотипирование после применения высокоразрешающего молекулярно-цитогенетического метода определяет аномальную хромосому и её участок «таргетно», исходя из результатов молекулярного исследования. Таким образом, молекулярно-цитогенетические и цитогенетические методы исследования, позволяют наиболее эффективно выявлять различные, как несбалансированные, так и сбалансированные геномные нарушения, что способствует корректной диагностике и эффективности медико-генетического консультирования.

Молекулярно-цитогенетические и цитогенетические методы исследования, включая повторное «обратное» кариотипирование, должны использоваться совместно для достижения наиболее корректных результатов в генетической диагностике хромосомных/геномных заболеваний у ребёнка и в его семье.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика (учебное пособие). М.: Медпрактика, 2006. 300 с.
2. Структурные вариации генома при аутистических расстройствах с умственной отсталостью / И.Ю. Юров [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.

2016. N 116(7). С. 50-54. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20161167150-54>.

3. Выявление микроаномалий хромосом у детей с недифференцированными формами умственной отсталости: оригинальный алгоритм анализа хромосом высокого разрешения методами молекулярной цитогенетики / А.Д. Колотий [и др.] // Фундаментальные исследования. 2013. N 6. С. 1411-1419.

4. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research // *Mol Cytogenet.* 2014. Vol. 7(1). P. 98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>

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

6. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Network-based classification of molecular cytogenetic data // *Curr Bioinformatics.* 2017. Vol. 12, N 1. P.27-33. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606165119>

7. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутизма // Психиатрия. 2013. N 1(57). С. 51-57.

8. Молекулярные и клинические основы наследственных болезней (учебное пособие) / И.Ю. Юров [и др.] М.: Издательский дом «Академии Естествознания», 2018. 100 с.

9. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты / С.Г. Ворсанова [и др.]. М.: Медпрактика-М, 2008. 300 с.

10. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Soloviev I.V., et al. Original collection of DNA probes for preimplantational, fetal prenatal and postnatal diagnosis of chromosomal analysis by FISH / (eds): Macek M.Sr., Bianchi D., Cuckle H. Early prenatal diagnosis, fetal cells and DNA in mother, present state and perspectives. Prague. 2002. P. 275-283.

11. Microwave activation of fluorescence *in situ* hybridization: a novel method for rapid chromosome detection and analysis / I.V. Soloviev [et al.] // *Focus.* 1994. Vol. 16, N 4. P.115-116.

12. ISCN 2016 – An international system for human cytogenetic nomenclature. McGowan-

Jordan J., Simons A., Schmid M. (ed) // S. Karger, Basel, 2016. 139 p.

13. Complex rearrangements in patients with duplications of *MECP2* can occur by fork stalling and template switching / C.M.B. Carvalho [et al.] // *Hum Mol Genet.* 2009. Vol. 18. P. 2188-2203. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp151>

14. Ramocki M.B., Tavyev Y.J., Peters S.U. The *MECP2* duplication syndrome // *Am J Med Genet.* 2010. Vol. 152A. P. 1079-1088. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33184>

15. Mowat D.R., Wilson M.J. Mowat-Wilson syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of Genetic Syndromes.* New York, NY, USA: John Wiley and Sons. 2010. P. 517-529.

16. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22–q23 / D.R. Mowat [et al.] // *J Med Genet.* 1998. Vol. 35(8). P. 617-623. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.35.8.617>

17. Assessment of 2q23.1 microdeletion syndrome implicates *MBD5* as a single causal locus of intellectual disability, epilepsy, and autism spectrum disorder / M.E. Talkowski [et al.] // *Am J Hum Genet.* 2011. Vol. 89. P. 551-563. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.09.011>

18. Phenotypic and molecular convergence of 2q23.1 deletion syndrome with other neurodevelopmental syndromes associated with autism spectrum disorder / S.V. Mullegama [et al.] // *Int J Molec Sci.* 2015. Vol. 16. P. 7627-7643.

19. Features of *KAT6B*-related disorders in a patient with 10q22.1q22.3 deletion / E. Preiksaitiene [et al.] // *Ophthalmic Genet.* 2017. Vol. 38, N 4. P. 383-386. DOI: <https://doi.org/10.1080/13816810.2016.1227452>

20. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and *SHANK3* deficiency / L. Soorya [et al.] // *Molecular autism.* 2013. Vol. 4, N 1. P. 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-18>

21. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome / N. Ishikawa [et al.] // *Brain and development.* 2016. Vol. 38, N 1. P. 109-112.

22. Phelan M.C. Deletion 22q13.3 syndrome // *Orphanet j rare diseases.* 2008. Vol. 3, N 14. P. 6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-14>

23. Biallelic *TBCD* mutations cause early-onset neurodegenerative encephalopathy / N. Miyake [et al.] // *Am J Hum Genet.* 2016. Vol. 99. P. 950-961.

24. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. // Walter de Gruyter Berlin New York. 2nd ed. Walter de Gruyter Inc., Berlin. 2001.

25. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH) / N.M.C. Maas [et al.] // *J Med Genet.* 2008. Vol. 45. P. 71-80.

26. Characterizing the functional consequences of haploinsufficiency of *NELF-A* (*WHSC2*) and *SLBP* identifies novel cellular phenotypes in Wolf-Hirschhorn syndrome / C. Kerzendorfer [et al.] // *Hum Mol Genet.* 2012. Vol. 21. P. 2181-2193.

27. Primary autosomal recessive microcephaly (*MCPH1*) maps to chromosome 8p22-pter / A.P. Jackson [et al.] // *Am J Hum Genet.* 1998. Vol. 63. P. 541-546.

28. Slowed conduction and thin myelination of peripheral nerves associated with mutant Rho guanine-nucleotide exchange factor 10 / K. Verhoeven [et al.] // *Am J Hum Genet.* 2003. Vol. 73. P. 926-932.

29. Heterozygous submicroscopic inversions involving olfactory receptor – gene clusters mediate the recurrent t(4;8)(p16;p23) translocation / S. Giglio [et al.] // *Am J Hum Genet.* 2002. Vol. 71. P. 276-285.

30. Kurahashi H., Shaikh T.H., Emanuel B.S. Alu-mediated PCR artifacts and the constitutional t(11;22) breakpoint // *Hum Molec Genet.* 2000. Vol. 9. P. 2727-2732.

31. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism / I.Y. Iourov [et al.] // *Genes.* 2019. Vol. 10, N 379. P. 1-25. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes1005037>

32. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование (3-е изд.) // М: Т-во научных изданий КМК, Авторская академия, 2007. 448с.

33. Недифференцированные формы умственной отсталости у детей: цитогенетические и молекулярно-цитогенетические аспекты / С.Г. Ворсанова [и др.] М.: Издательский дом «Академии Естествознания», 2017. 244 с.

34. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Постгеномные исследования и их возможности для персонализированной психиат-

рии. // Психическое здоровье. 2018. N 5. С. 36-37.

35. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions // *Curr Bioinformatics.* 2017. Vol. 12, N 1. P. 19-26. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606164849>

36. FISH-Based analysis of mosaic aneuploidy and chromosome instability for investigating molecular and cellular mechanisms of disease / S.G. Vorsanova [et al.] // *OBM Genetics.* 2019. Vol. 3, N 1. P. 9. DOI: <https://doi.org/10.21926/obm.genet.1901068>

References

1. Vorsanova SG, Iourov IY, Chernishev VN. [Medical cytogenetics (teaching medium)]. M: Medpractika; 2006. Russian.

2. Iourov IY, Vorsanova SG, Korostelev SA, et al. [Structural genome variations in autism spectrum disorders with mental retardation]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova.* 2016;116(7):50-54. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20161167150-54>

3. Kolotii AD, Vorsanova SG, Iourov IY, et al. [Detection of chromosomal microanomalies in children with idiopathic forms of mental retardation: original algorithm of chromosome analysis using high resolution banding and molecular cytogenetic techniques]. *Fundamentalnye issledovaniya.* 2013;6:1411-1419. Russian.

4. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Mol Cytogenet.* 2014;7(1):98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>

5. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. [Genomic and chromosomal disorders of the central nervous system: molecular and cytogenetic aspects]. M: Medpractika-M; 2014. Russian.

6. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY. Network-based classification of molecular cytogenetic data. *Curr Bioinformatics.* 2017;12(1):27-33. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606165119>

7. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. [Translational molecular-genetic studies of autism]. *Psychiatria.* 2013;1(57):51-57. Russian.

8. Iourov IY, Voinova VY, Vorsanova SG, et al. [Molecular and clinical bases of heritable disorders (teaching medium)]. M: Izdatelskiy dom akademii estestvoznaniya; 2018. Russian.
9. Vorsanova SG, Iourov IY, Soloviev IV, et al. [Heterochromatin regions of human chromosomes: clinical-biological aspects]. M: Medpractika-M; 2008. Russian.
10. Yurov YB, Vorsanova SG, Soloviev IV, et al. Original collection of DNA probes for pre-implantational, fetal prenatal and postnatal diagnosis of chromosomal analysis by FISH / (eds): Macek M.Sr., Bianchi D., Cuckle H. Early prenatal diagnosis, fetal cells and DNA in mother, present state and perspectives. Prague. 2002: 275-283.
11. Soloviev IV, Yurov YB, Vorsanova SG, et al. Microwave activation of fluorescence *in situ* hybridization: a novel method for rapid chromosome detection and analysis. Focus. 1994;16(4):115-116.
12. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M, editors. ISCN 2016 – An international system for human cytogenetic nomenclature. S. Karger, Basel; 2016.
13. Carvalho CMB, Zhang F, Liu P, et al. Complex rearrangements in patients with duplications of *MECP2* can occur by fork stalling and template switching. Hum Mol Genet. 2009;18:2188-2203. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp151>
14. Ramocki MB, Tavyev YJ, Peters SU. The *MECP2* duplication syndrome. Am J Med Genet. 2010;152A:1079-1088. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33184>
15. Mowat DR, Wilson MJ. Mowat-Wilson syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. Management of Genetic Syndromes. New York, NY, USA: John Wiley and Sons. 2010:517-529.
16. Mowat DR, Croaker GDH, Cass DT, et al. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22–q23 J Med Genet. 1998;35(8):617-623. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.35.8.617>
17. Talkowski ME, Mullegama SV, Rosenfeld JA, et al. Assessment of 2q23.1 microdeletion syndrome implicates *MBD5* as a single causal locus of intellectual disability, epilepsy, and autism spectrum disorder. Am J Hum Genet. 2011;89:551-563. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.09.011>
18. Mullegama SV, Alaimo JT, Chen L, et al. Phenotypic and molecular convergence of 2q23.1 deletion syndrome with other neurodevelopmental syndromes associated with autism spectrum disorder. Int J Mol Sci. 2015;16:7627-7643.
19. Preiksaitiene E, Tumienė B, Maldžienė Ž, et al. Features of *KAT6B*-related disorders in a patient with 10q22.1q22.3 deletion. Ophthalmic Genet. 2017;38(4):383-386. DOI: <https://doi.org/10.1080/13816810.2016.1227452>
20. Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and *SHANK3* deficiency. Molecular autism. 2013;4(1):17. DOI: <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-18>
21. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, et al. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome. Brain and development. 2016;38(1):109-112.
22. Phelan MC. Deletion 22q13.3 syndrome. Orphanet j rare diseases. 2008;3(14):6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-14>.
23. Miyake N, Fukai R, Ohba C, et al. Biallelic *TBCD* mutations cause early-onset neurodegenerative encephalopathy. Am J Hum Genet. 2016;99:950-961.
24. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Walter de Gruyter Berlin New York. 2nd ed. Walter de Gruyter Inc., Berlin; 2001.
25. Maas NMC, Van Buggenhout G, Hannes F, et al. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH). J Med Genet. 2008;45:71-80.
26. Kerzendorfer C, Hannes F, Colnaghi R, et al. Characterizing the functional consequences of haploinsufficiency of *NELF-A* (*WHSC2*) and *SLBP* identifies novel cellular phenotypes in Wolf-Hirschhorn syndrome. Hum Mol Genet. 2012;21:2181-2193.
27. Jackson AP, McHale DP, Campbell DA, et al. Primary autosomal recessive microcephaly (*MCPHI*) maps to chromosome 8p22-pter. Am J Hum Genet. 1998; 63:541-546.
28. Verhoeven K, De Jonghe P, Van de Putte T, et al. Slowed conduction and thin myelination of peripheral nerves associated with mutant Rho guanine-nucleotide exchange factor 10. Am J Hum Genet 2003;73:926-932.
29. Giglio S, Calvari V, Gregato G, et al. Heterozygous submicroscopic inversions involving olfactory receptor – gene clusters mediate the

recurrent t(4;8)(p16;p23) translocation. *Am J Hum Genet.* 2002;71:276-285.

30. Kurahashi H, Shaikh TH, Emanuel BS. Alu-mediated PCR artifacts and the constitutional t(11;22) breakpoint. *Hum Molec Genet.* 2000;9:2727-2732.

31. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB, et al. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism. *Genes.* 2019;10(379):1-25. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes1005037>

32. Kozlova SI, Demikova NS. [Heritable syndromes and medical-genetic counseling] (3rd edition.). M.: T-vo nauchnikh izdaniy KMK, Avtorskaya akademiya; 2007. Russian.

33. Vorsanova SG, Iourov IY, Kurinnaia OS, et al. [Idiopathic forms of mental retardation in children: cytogenetic and molecular-cytogenetic aspects]. M.: Publishing house of the academy of natural science; 2017. Russian.

34. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. [Postgenomic studies and their potential for personalized psychiatry]. *Psichicheskoe zdorovyie.* 2018;5:36-37. Russian.

35. Vorsanova SG, Yurov YB, Iourov IY. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions. *Curr Bioinformatics.* 2017;12(1):19-26. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606164849>

36. Vorsanova SG, Yurov YB, Soloviev IV, et al. FISH-based analysis of mosaic aneuploidy and chromosome instability for investigating molecular and cellular mechanisms of disease. *OBM Genetics.* 2019;3(1):9. DOI: <https://doi.org/10.21926/obm.genet.1901068>

Информация об авторах

Алексей Дмитриевич Колотий, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: kolotiyad@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7672-588X.

Светлана Григорьевна Ворсанова, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующая лабораторией, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4869-5361.

Юрий Борисович Юров, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующий лабораторией, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (до декабря 2017г), ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (до декабря 2017г), ORCID: 0000-0002-9251-2286.

Оксана Сергеевна Куринная, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: kurinnaiaos@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7087-3929.

Мария Александровна Зеленова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: maria_zelenova@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-7458-5396.

Кирилл Сергеевич Васин, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: vasin-ks@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2799-3706.

Ирина Александровна Демидова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: vasin-ks@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2799-3706.

«Научный центр психического здоровья», E-mail: demidovaia@yandex.ru.

Виктор Сергеевич Кравец, кандидат биологических наук, научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: victorskravets@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6345-3993.

Василий Олегович Шаронин, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: sharoninvo@gmail.com.

Марина Алексеевна Булатникова, врач-генетик, Медицинский центр "Покровский" ООО "ПБСК", E-mail: marinaus3@yandex.ru.

Виктория Юрьевна Воинова, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8491-0228.

Сергей Викторович Боченков, врач-генетик, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», E-mail: boch@pedklin.ru.

Иван Юрьевич Юров, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4134-8367.

Information about the authors

Alexey D. Kolotii, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical Uni-

versity, Mental Health Research Center, E-mail: kolotiyad@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7672-588X.

Svetlana G. Vorsanova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Laboratory, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4869-5361.

Yuri B. Yurov, Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Laboratory, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (before December 2017), Mental Health Research Center (before December 2017), ORCID: 0000-0002-9251-2286.

Oksana S. Kurinnaia, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: kurinnaiaos@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7087-3929.

Maria A. Zelenova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: maria_zelenova@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-7458-5396.

Kirill S. Vasin, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: vasin_ks@rambler.ru, Orcid: 0000-0002-2799-3706.

Irina A. Demidova, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: demidovaia@yandex.ru.

Victor S. Kravets, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: victorskravets@mail.ru, Orcid: 0000-0002-6345-3993.

Vasiliy O. Sharonin, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Mental Health Research Center, E-mail: sharoninvo@gmail.com.

Marina A. Bulatnikova, Geneticist, Medical Center “Pokrovsky”, E-mail: mari-naus3@yandex.ru.

Victoria Y. Voinova, Doctor of Medical Sciences, Principal Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8491-0228.

Sergey V. Bochenkov, Geneticist, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, E-mail: boch@pedklin.ru.

Ivan Y. Iourov, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4134-8367.

Статья поступила в редакцию 27 мая 2019 г.
Receipt date 2019 May 27.

Статья принята к публикации 3 августа 2019 г.
Accepted for publication 2019 August 3.



УДК 575.22

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-5

В.В. Эрдман¹, К.В. Данилко²,
А.З. Матуа³, Т.Р. Насибуллин¹,
И.А. Туктарова¹,
Т.В. Викторова²,
О.Е. Мустафина¹

Популяционный анализ полиморфного маркера
rs1002149 гена глутатионредуктазы у жителей
Республики Башкортостан и Абхазии

¹ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, просп. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии, гора Трапезия, д. 66, г. Сухум, 384900, Абхазия

Автор для переписки: В.В. Эрдман (danivera@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Занимая одно из центральных позиций в клеточной антиоксидантной защите, глутатионредуктаза (GSR) определяет окислительный статус клетки. Уровень ее активности изменяется в определенных физиологических и патологических условиях. Полиморфный локус rs1002149 гена *GSR*, ассоциированный с уровнем активности фермента, является потенциальным молекулярно-генетическим маркером сложно-наследуемых признаков (старение, многофакторные заболевания). Так как глутатионовая система отвечает за характер взаимодействия с факторами внешней среды, важно учитывать особенности работы компонентов этой системы, в частности GSR, в популяциях, проживающих в условиях среды с разной техногенной нагрузкой. **Цель исследования:** Цель работы состояла в популяционно-генетическом анализе аллельного состояния по полиморфному маркеру rs1002149 гена *GSR* в разных этнических группах, проживающих в контрастных экологических условиях – у русских, башкир, татар (жителей Республики Башкортостан) и коренных жителей Абхазии. **Материалы и методы:** Материалом послужили образцы ДНК 1649 мужчин и женщин в возрасте от 21 до 89 лет, не родственных между собой, представителей четырех этнических групп – русские (N=443), башкиры (N=453), татары (N=615), абхазы (N=138). Идентификацию аллельных вариантов гена *GSR* выполняли методом РТ-ПЦР с использованием TaqMan-зондов. Для статистического анализа результатов исследования использовали компьютерные программы SPSS (v. 13.0), GENEPOP и Arlequin 3.0. Этническую гетерогенность оценивали с помощью теста Фишера. **Результаты:** Все четыре этнические группы показали отсутствие статистически значимых различий в спектре распределения генотипов ($P > 0,05$). Аллель Т в этнической группе татар встречается чаще, чем в этнической группе башкир (22,68% против 18,65%, $P = 0,024$). Частоты генотипов у русских и башкир (но не у татар и абхазов) со-

ответствует таковым у народов Европы. Все четыре этнические группы не отличаются от жителей Южной Америки. Наблюдается существенная гетерогенность (за исключением японцев, бенгальцев и нигерийцев) изучаемых нами четырех этнических групп с популяциями Восточной, Южной Азии и Африки. **Заключение:** Минорный аллель T, ассоциированный с более высокой активностью фермента глутатионредуктазы, в этнической группе татар встречается чаще, чем в этнической группе башкир.

Ключевые слова: экологическая адаптация; этническая группа; метаболизм ксенобиотиков; глутатионредуктаза; ген *GSR*; генетический полиморфизм

Благодарности: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и АНА в рамках научного проекта № 19-54-40007; биологический материал (ДНК) для исследования взят из коллекции биологических материалов человека ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение №007-030164/2); работа проведена с использованием оборудования ЦКП "Биомика" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН).

Для цитирования: Эрдман ВВ, Данилко КВ, Матуа АЗ, и др. Популяционный анализ полиморфного маркера rs1002149 гена глутатионредуктазы у жителей Республики Башкортостан и Абхазии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):65-77. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-5

Vera V. Erdman¹,
Ksenia V. Danilko²,
Alisa Z. Matua³,
Timur R. Nasibullin¹,
Ilsar A. Tuktarova¹,
Tatiana V. Viktorova²,
Olga E. Mustafina¹

**Population analysis of the polymorphic marker rs1002149
of the glutathione reductase gene in residents
of the Republic of Bashkortostan and Abkhazia**

¹ Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

³ Scientific Research Institute of Experimental Pathology and Therapy
of the Abkhazian Academy of Sciences,
66 Mount Trapezia, Sukhum, 384900, Abkhazia

Corresponding author: Vera V. Erdman (danivera@mail.ru)

Abstract

Background: Positioned as one of the central members in cellular antioxidant defense, glutathione reductase (GSR) determines the oxidative status of a cell. The level of its activity changes in certain physiological and pathological conditions. The rs1002149 polymorphic loci of the *GSR* gene, associated with the level of enzyme activity, is a potential molecular-genetic marker of complexly inherited traits (aging, multifactorial diseases). Since the glutathione system is responsible for the interaction with environmental factors, it is important to take into account the specifics of these system components actions, in particular GSR, in populations living in environments with different technogenic load. **The aim of the study:** The purpose of the study was the population-genetic analysis of the allelic state by the polymorphic

marker rs1002149 (-386C>A) of the *GSR* gene in different ethnic groups living in contrasting environmental conditions – Russians, Bashkirs and Tatars (residents of the Republic of Bashkortostan) and Abkhazians. **Materials and methods:** The material was DNA samples from 1649 men and women aged 21 to 89, not related to each other, representatives of four ethnic groups – Russians (N=443), Bashkirs (N=453), Tatars (N=615), Abkhazians (N=138). Allelic variants of the *GSR* gene were identified by RT-PCR using TaqMan probes. For statistical analysis of the results of the study, computer programs SPSS (v. 13.0), GENEPOP, and Arlequin 3.0 were used. Ethnic heterogeneity was assessed using the Fisher test. **Results:** All four ethnic groups showed the absence of statistically significant differences in the genotypes distribution ($P>0.05$). The T allele in the ethnic group of Tatars is more frequent than in the ethnic group of the Bashkirs (22.68% vs. 18.65%, $P=0.024$). The genotype frequencies of Russians and Bashkirs (but not Tatars and Abkhazians) correspond to those of Europeans. All four ethnic groups are no different from South Americans. Significant heterogeneity is observed (except the Japanese, Bengalis and Nigerians) between the four studied ethnic groups and populations of East, South Asia and Africa. **Conclusion:** The minor T allele associated with a higher activity of the glutathione reductase is more frequent in the Tatars ethnic group than in Bashkirs.

Keywords: ecological adaptation; ethnic group; xenobiotic metabolism; glutathione reductase; *GSR* gene; genetic polymorphism

Acknowledgements: The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research and the Abkhazian Academy of Sciences (Project No. 19-54-40007); the biological material (DNA) for research was taken from the collection of human biological materials of the Federal State Budgetary Institution of Science, The Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, The Russian Academy of Sciences, supported by the program of bioresource collections of the Federal Agency of Scientific Organizations of Russia (Agreement No. 007-030164/2); the work was done using the equipment of the Center for collective use «Biomika» and the unique scientific installation «KODINK» (The Federal State Budgetary Institution of Science “Institute of Biochemistry and Genetics”, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences).

For citation: Erdman VV, Danilko KV, Matua AZ, et al. Population analysis of the polymorphic marker rs1002149 of the glutathione reductase gene in residents of the Republic of Bashkortostan and Abkhazia. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):65-77. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-5

Введение. Качество жизни человека во многом определяется способностью его организма успешно приспосабливаться к определенным условиям окружающей среды. Такие показатели, как особенности онтогенеза, средняя продолжительность жизни (ПЖ), репродуктивный потенциал, являются адаптивными характеристиками организма и зависят от факторов окружающей среды (место проживания, экология и др.), образа жизни (степень традиционности культуры, особенности питания и т.д.), генетической конституции [1, 2].

Генетическая предрасположенность к формированию определенного фенотипа, будь то заболевание, адаптация к экологическим условиям, устойчивость к фармацевтическому препарату или долголетие, в большинстве случаев определяется сочетанием аллелей многих генов. Для выявления таких аллелей в качестве маркеров используют сцепленные с ними полиморфные локусы генома. Одним из наиболее распространенных типов генетического полиморфизма в геноме человека является однонуклеотидный полиморфизм (Single

Nucleotide Polymorphism, SNP). Так, определение индивидуальной генетической предрасположенности к той или иной патологии с применением SNP-маркеров может быть использовано в клинической практике для выявления лиц, входящих в группу повышенного риска развития заболевания [3]. Выявление маркеров «генетической устойчивости» к тому или иному лекарственному препарату позволяет подобрать индивидуальную тактику лечения пациента. Кроме того, знание особенностей функционирования метаболических путей, которые имеют во многом генетическую предпосылку, может сориентировать человека на определенный тип физической активности и питания, что обеспечит его организму лучшую адаптацию к внешним условиям жизни.

Ведущее место в определении характера реакции внутренней среды организма на внешние агенты занимает система детоксикации ксенобиотиков [4]. К настоящему времени определено множество SNP-маркеров генов ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, ассоциированных с целым рядом мультифакторных заболеваний, ограничивающих ПЖ [5-8]. Также изучается вопрос о роли полиморфных вариантов генов системы детоксикации в развитии старения [4, 9, 10].

Важную роль в метаболизме ксенобиотиков и побочных продуктов эндогенного происхождения играет глутатионовая система. Глутатион (GSH) регулирует редокс-потенциал клетки, обеспечивает антиоксидантную защиту организма, а также нейтрализует токсичные продукты, возникающие в процессе метаболизма ксенобиотиков. Данный белок присутствует в клетке в двух формах – восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG). Окисленный глутатион восстанавливается под действием фермента глутатиондисульфидредуктазы (или глутатионредуктазы) – GSR, который постоянно находится в клетке в активном состоянии. GSR индуцируется в условиях повышенного фона активных форм кислорода. Таким образом, уровень данного фермента в клетке явля-

ется достоверным индикатором окислительного стресса.

Уровень активности GSR изучается как на модельных объектах, так и у людей при некоторых физиологических и патологических состояниях. В исследованиях на крысах было показано, что активность GSR была снижена в сетчатке животных с диабетом [11]. У людей с возрастной макулярной дегенерацией также была обнаружена значительно более низкая активность GSR в крови по сравнению с контролем [12]. Однако в работе [13], напротив, повышение экспрессии GSR было ассоциировано с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Работ, посвященных изучению транскрипционной активности гена *GSR* у лиц разного возраста, обнаружено немного, и результаты их противоречивы [12, 14, 15].

Ген *GSR* расположен на хромосоме 8p21.1 и состоит из 13 экзонов, охватывающих 50 кб. Согласно сведениям электронной базы данных GeneCards, данный ген содержит более 12 тысяч SNP-полиморфных сайтов [<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GSR#snp>]. Для некоторых из них показаны ассоциации с распространенными заболеваниями [8, 16-18].

Один из значимых полиморфных локусов – rs1002149 – находится в области промотора, и его аллельное состояние может влиять на уровень экспрессии гена *GSR* [19]. Частота редкого аллеля Т, ассоциированного с повышенной активностью фермента [18], варьирует в популяциях мира и отражена на сайте проекта Ensembl [<https://grch37.ensembl.org/index.html>].

Для изучения адаптации к условиям среды важно исследование групп разного происхождения, проживающих в сходных условиях, а также групп общего происхождения, проживающих в контрастных условиях [20]. И поскольку система метаболизма ксенобиотиков в целом, и его глутатионовый кластер в частности, отвечает за характер взаимодействия с факторами окружающей среды, интересно проследить особенности работы компонентов именно

этой системы, у индивидов, принадлежащих к разным этническим группам, и проживающих в условиях среды, по-разному испытывающих техногенную нагрузку. На территории Республики Башкортостан (РБ) находится достаточное количество промышленных объектов, которые негативно влияют на ее экологию. Абхазия же, напротив, – республика с благоприятными для ее населения экологическими условиями. В доступных нам публикациях и электронных базах данных не обнаружено сведений по частотам молекулярно-генетического маркера rs1002149 гена *GSR* в основных этнических группах, населяющих территорию Республики Башкортостан, а также у коренных жителей Абхазии.

Цель исследования. Цель работы состояла в популяционно-генетическом анализе аллельного состояния по полиморфному маркеру rs1002149 (-386C>A) гена *GSR* в разных этнических группах, проживающих в контрастных экологических условиях – у русских, башкир, татар и абхазов.

Материалы и методы исследования. В исследование включили 1649 человек в возрасте от 17 до 89 лет, мужчин и женщин, не родственных между собой. Выборка состоит из представителей четырех этнических групп, три из которых проживают на территории РБ – русские (443 человека), башкиры (453 человека), татары (615 человек); четвертая группа – коренные жители Абхазии (138 человек). Этническую принадлежность определяли путем индивидуального опроса с уточнением национальности по обеим родительским линиям до третьего поколения. Анкетирование и забор биологического материала (8 мл крови из локтевой вены) проводили после получения информированного добровольного согласия исследуемых на использование биологического материала и демографических сведений.

Образцы геномной ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции из лимфоцитов цельной венозной крови. Идентификацию аллелей гена

GSR проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени в формате FLASH (Fluorescent Amplification-based Specific Hybridization) с использованием коммерческих комплементарных полиморфному участку ДНК флуоресцентных TaqMan-зондов и наборов реагентов в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя (<http://evrogen.ru/>) на амплификаторе StepOnePlus производства компании “Applied Biosystems” (США). Для статистического анализа результатов исследования использовали компьютерную программу GENEPOP, а также пакет программ SPSS (v. 13.0). Этническую гетерогенность оценивали с помощью теста Фишера в программе Arlequin 3.0.

Результаты и их обсуждение. В четырех этнических группах, проживающих в разных эколого-географических условиях (РБ и Абхазия) охарактеризован полиморфный локус rs1002149 гена *GSR*. Эмпирически наблюдаемое распределение частот генотипов находится в соответствии с теоретически ожидаемым равновесным распределением Харди-Вайнберга ($P > 0,05$, табл. 1) во всех исследованных группах.

Результаты этнической гетерогенности анализируемых групп представлены в табл. 2. По спектру распределения частот аллелей и генотипов наиболее схожими между собой оказались этнические группы татар и абхазов: частоты аллелей G и T в этих двух группах составили соответственно 77,32% и 22,68% среди татар и 76,45% и 23,55% среди абхазов ($P = 0,751$). Частоты аллелей и генотипов в этнической группе русских также мало отличаются от всех остальных исследованных групп – башкир ($P = 0,260$ для аллелей и 0,509 для генотипов), татар ($P = 0,338$ для аллелей и 0,555 для генотипов) и абхазов ($P = 0,357$ для аллелей и 0,386 для генотипов). Этнические группы башкир и абхазов показали отсутствие статистически значимых различий в спектре распределения аллелей ($P = 0,084$) и генотипов ($P = 0,111$).

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному локусу rs1002149 гена GSR в четырех этнических группах

Table 1

Alleles and genotypes frequencies distribution of the GSR gene polymorphic loci rs1002149 in four ethnic groups

Этническая группа	N	Аллель		Генотип			HWE-p
		G	T	GG	GT	TT	
		n p±s _p CI					
Русские	443	701 79,12±1,37 76,29 – 81,75	185 20,88±1,37 18,25 – 23,71	277 62,53±2,3 57,84 – 67,05	147 33,18±2,24 28,81 – 37,78	19 4,29±0,96 2,6 – 6,62	1,000
Башкиры	453	737 81,35±1,29 78,65 – 83,83	169 18,65±1,29 16,17 – 21,35	299 66±2,23 61,44 – 70,36	139 30,68±2,17 26,47 – 35,16	15 3,31±0,84 1,86 – 5,4	1,000
Татары	615	951 77,32±1,19 74,87 – 79,63	279 22,68±1,19 20,37 – 25,13	371 60,33±1,97 56,34 – 64,22	209 33,98±1,91 30,24 – 37,88	35 5,69±0,93 4 – 7,83	0,427
Абхазы	138	211 76,45±2,55 70,99 – 81,33	65 23,55±2,55 18,67 – 29,01	83 60,14±4,17 51,47 – 68,38	45 32,61±3,99 24,88 – 41,1	10 7,25±2,21 3,53 – 12,92	0,245

Примечание: N – объем выборки, n – численности носителей аллеля (генотипа); p – частота аллеля (генотипа) (%), s_p – ошибка частоты аллеля (генотипа) (%), CI – доверительный интервал частоты аллеля (генотипа), HWE-p уровень статистической значимости соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов закону распределения Харди–Вайнберга

Note: N – sample sizes, n – number of the allele (genotype) carriers; p – allele (genotype) frequency (%), s_p – allele (genotype) frequency error (%), CI – confidence interval of the allele (genotype) frequency, HWE-p – level of statistical significance of the correspondence of the observed frequency of genotypes distribution to the Hardy – Weinberg distribution law

Таблица 2

Анализ гетерогенности популяций по частотам аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1002149 гена GSR

Table 2

Analysis of the heterogeneity of populations by the alleles and genotypes frequencies of the GSR gene polymorphic loci rs1002149

Этническая группа	P			
	Русские	Башкиры	Татары	Абхазы
Русские	–	0,260	0,338	0,357
Башкиры	0,509	–	0,024	0,084
Татары	0,555	0,065	–	0,751
Абхазы	0,386	0,111	0,743	–

Примечание: В строке таблицы значения P, размещенные под диагональю, получены при сравнении частот генотипов, а размещенные над диагональю – при сопоставлении частот аллелей

Note: In the row of the table, the values of P located below the diagonal are obtained when comparing the genotypes frequencies, and placed above the diagonal – when comparing the alleles frequencies

В то же время попарное сравнение частот аллелей и генотипов показало, что со значимостью на уровне тенденции среди абхазов чаще, чем у башкир, встречаются аллель T (23,55% против 18,65%, P=0,084) и генотип T/T (7,25% против 3,31%, P=0,054). Показатель гетерогенности этнических групп башкир и татар по распределению генотипов в анализируемом полиморфном локусе оказался близок к статистическому уровню значимости отличий (P=0,065). Это обусловлено снижением на уровне тенденции частоты генотипа G/G среди татар по сравнению с башкирами (60,33% против 66%, P=0,063) и повышением, также на уровне тенденции, частоты генотипа T/T в соответствующих этнических группах (5,69% против 3,31%, P=0,078). Частоты аллелей G и T, составляющие 77,32% и 22,68% в группе татар и 81,35% и 18,65% в группе башкир, статистически значимо отличаются друг от друга (P=0,024).

Таким образом, выявлены различия в характере распространения частот аллелей у представителей разных этнических групп, проживающих на одной территории: минорный аллель T, ассоциированный с более высокой активностью фермента глутатионредуктазы, в этнической группе татар встречается чаще, чем в этнической группе башкир. Несмотря на то, что эти этнические группы относятся к одной языковой семье – тюркской, популяционно-генетические исследования выяви-

ли достаточную гетерогенность между татарами и башкирами [21]. Возможно, что в формировании генетического профиля изучаемых в данной работе этносов могут быть затронуты достаточно древние адаптационные механизмы, формирующиеся на фоне определенного образа жизни и пищевого поведения.

Для более полного понимания и возможности анализа результатов нашего исследования важно сопоставить их с данными, полученными в популяциях других народов. С этой целью мы воспользовались ресурсом проекта Ensembl [<https://grch37.ensembl.org/index.html>]. Согласно результатам этой базы данных, частоты аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs1002149 гена GSR в популяциях разных народов мира имеют межэтнические и межрасовые различия. В популяциях народов европеоидной принадлежности частота минорного аллеля T в среднем составляет 15,6% и варьирует от 13,7% у британцев до 17,2% у коренных жителей северной и западной Европы (Utah). Средняя частота аллеля T в популяциях народов Восточной Азии составляет 14,9%; однако при этом необходимо отметить широкую вариабельность частоты данного аллеля даже внутри одной этнической группы. Так, у ханьцев, проживающих на разных территориях, она изменяется в два раза, от 10,5 до 20,9%. У жителей Америки частота аллеля T в среднем составляет 20,3%. С существенно более вы-

сокой частотой данный аллель представлен в популяциях негроидного происхождения (28,1% в среднем) и у представителей народов, населяющих Южную Азию (средняя частота – 30,5%).

Сведения о спектре распределения частот аллелей и генотипов по генетическому маркеру rs1002149 гена *GSR* в некоторых этнических группах мира и оценка степени гетерогенности этих выборок с этническими группам русских, татар и башкир из РБ и абхазами представлены в табл. 3. Среди народов мира, имеющих единое расовое происхождение, а также территориально и культурно схожих, отмечается высокий уровень гетерогенности. Это отразилось на полученных нами результатах сравнения распределения частот аллелей и генотипов по изучаемому локусу. Так, русские и башкиры оказались схожи с представителями европейских популяций и жителями Южной Америки; последние также не отличаются ни от татар, ни от абхазов. В то же время у татар и абхазов спектр частот по генетическому маркеру rs1002149 гена *GSR* отличается от такового у народов Европы. Представители индийского этноса закономерно отличаются от изученных этнических групп РБ по частоте минорного аллеля, однако бенгальцы оказались схожи со всеми четырьмя группами, вошедшими в данную работу. Схожая картина наблюдается при сопоставлении изучаемых нами этнических групп с популяциями Восточной Азии и Африки. Если южные ханьцы и вьетнамцы (Восточная Азия) и гамбийцы и лухья (Африка) проявили существенную гетерогенность по отношению к жителям РБ и Абхазии, то японцы и нигерийцы оказались схожи со всеми четырьмя этническими группами.

Таким образом, высокий уровень гетерогенности распределения частот аллелей в сайте -386C>A гена *GSR* у представителей разных этнических групп мира свидетельствует о возможном участии глутатионредуктазы в адаптации к определенным условиям жизни. Однако, сложно однозначно сказать, какие именно внешние факторы могли служить пусковым меха-

низмом для формирования определенного молекулярно-генетического профиля по гену *GSR* в разных этносах. Возможно, что определенное сочетание климато-географических и экологических условий, включая, в частности, техногенную нагрузку, пищевой рацион, уровень инсоляции, способны модулировать чувствительность глутатионовой системы организма, что закономерно сказывается на работе фермента *GSR*, конвертирующего окисленный глутатион в его восстановленную форму. Как было установлено, активность *GSR* стимулируется в условиях окислительного стресса на фоне повышенного уровня свободных радикалов. При нормальных физиологических реакциях возрастание доли активных форм кислорода наблюдается при увеличении концентрации кислорода в воздухе, повышении степени инсоляции. В связи с этим можно предположить, что у населения более южных регионов земли повышенный уровень *GSR* может считаться адаптивным механизмом для проживания в среде с достаточно высокой степенью солнечной радиации. Принимая во внимание тот факт, что аллель Т ассоциирован с усиленной активностью фермента, наблюдаемая в этнических группах жителей Африки и Южной Азии высокая частота данного аллеля – вполне закономерное явление, которое можно рассматривать как пример генетической адаптации. Среди жителей высокогорья, теоретически, активность *GSR* может быть менее интенсивна в силу снижения концентрации кислорода с увеличением высоты. Однако, скорее всего, это изменение не столь велико для тех популяций, которые живут на высоте, являющейся формальной границей высокогорья и не превышающей 2500 м (в том числе и для изучаемой в данной работе этнической группы абхазов) [22]. Для выяснения роли активности данного фермента в адаптации к высокогорью необходимо изучить те этнические группы, представители которых живут на высоте свыше 3-4 тысяч метров над уровнем моря, где концентрация кислорода изменяется настолько, что может играть существенную роль для формирования генетической адаптации.

Таблица 3

Анализ гетерогенности популяций по частотам аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1002149 гена GSR

Table 3

Analysis of the heterogeneity of populations by the alleles and genotypes frequencies of the GSR gene polymorphic loci rs1002149

Географический регион	Популяция	N	Аллель	Генотип	Русские	Башкиры	Татары	Абхазы
			n p	Р				
Европа	Финны	99	166/32 83,8/16,2	68/30/1 68,7/30,3/1	0,221	0,555	0,073	0,053
	Британцы	91	157/25 86,3/13,7	67/23/1 73,6/25,3/1,1	0,099	0,355	0,025	0,033
	Испанцы	107	179/35 83,6/16,4	72/35/0 67,3/32,7/0	0,061	0,153	0,016	0,011
	Итальянцы	107	183/31 85,5/14,5	77/29/1 72/27,1/0,9	0,099	0,307	0,022	0,023
Южная Азия	Бенгальцы	86	129/43 75/25	49/31/6 57/36/7	0,377	0,124	0,730	0,910
	Гуджаратцы	103	140/66 68/32	49/42/12 47,6/40,8/11,7	0,003	0,0001	0,019	0,136
	Тамилы	102	136/68 66,7/33,3	46/44/12 45,1/43,1/11,8	0,0005	0,000	0,005	0,063
Южная Америка	Колумбийцы	94	140/48 74,5/25,5	51/38/5 54,3/40,4/5,3	0,330	0,068	0,472	0,449
	Перуанцы	85	138/32 81,2/18,8	57/24/4 67,1/28,2/4,7	0,637	0,695	0,535	0,547
Восточная Азия	Южные ханьцы	105	188/22 89,5/10,5	84/20/1 80/19/1	0,001	0,016	0,0001	0,001
	Японцы	104	168/40 80,8/19,2	66/36/2 63,5/34,6/1,9	0,601	0,644	0,273	0,173
	Вьетнамцы	99	174/24 87,9/12,1	78/18/3 78,8/18,2/3	0,004	0,031	0,002	0,008
Африка	Нигерийцы	99	157/41 79,3/20,7	65/27/7 65,6/27,3/7,1	0,291	0,191	0,392	0,684
	Гамбийцы	113	151/75 66,8/33,2	48/55/10 42,5/48,7/8,8	0,0003	0,000	0,001	0,022
	Лухья	99	131/67 66,2/33,8	41/49/9 41,4/49,5/9,1	0,0004	0,000	0,002	0,017

Примечание: N – объем выборки, n – численности носителей аллеля (генотипа); p – частота аллеля (генотипа) (%), P – уровень значимости этнической гетерогенности

Note: N – sample sizes, n – number of the allele (genotype) carriers; p – the allele (genotype) frequency (%), P – level of ethnic heterogeneity significance

Достижение человеком долголетия является ярким примером успешной адаптации. Поэтому при анализе популяционно-генетических исследований нам представляется важным учитывать возрастной аспект. Возраст является одним из факторов, инициирующих повышение уровня свободных радикалов в клетке. Однако работ по изучению возможной ассоциации уровня экспрессии и полиморфного состояния гена *GSR* с данным физиологическим фактором совсем немного. Так, еще в работе 1998 года было выявлено значительное повышение активности *GSR* в эритроцитах долгожителей, в сравнении с группой пожилых людей [14]. В более позднем исследовании показано, что возраст не влиял на уровень *GSR*, хотя в старшей группе наблюдалась тенденция к повышению активности фермента [15]; здесь необходимо отметить, что это исследование проводилось на выборке из индивидов в возрасте от 27 до 45 лет, то есть на лицах только зрелого возраста, поэтому сложно сделать однозначные выводы в отношении активности фермента у лиц старшего возраста. Была установлена связь полиморфного маркера rs1002149 гена *GSR* с таким возраст-ассоциированным клиническим фенотипом, как снижение минеральной плотности костной ткани в постменопаузе [16]. Также было показано, что редкий аллель Т гена *GSR* отрицательно коррелирует с выживаемостью среди супердолгожителей (лиц старше 110 лет) [19].

Таким образом, согласно данным литературы, минорный аллель Т ассоциирован с более высокой активностью фермента глутатионредуктазы, является аллелем риска для некоторых сложно-наследуемых заболеваний и его частота, вероятно, коррелирует с возрастом. В нашей работе частота данного аллеля увеличивается в ряду «башкиры-русские-татары-абхазы» (для пары групп татары и башкиры $P=0,024$). Такой результат вписывается в предполагаемые параметры распределения частоты аллеля Т в мире, определяющими факторами которого могут выступать широтный фактор, уровень инсоляции. Влияние

уровня техногенной нагрузки на характер распределения частот генотипов по полиморфному маркеру rs1002149 гена *GSR* в данном исследовании установить не удалось.

Выводы. Анализ гетерогенности некоторых популяций мира с этническими группам русских, татар и башкир из РБ и абхазами выявил соответствие спектра частот у русских и башкир (но не у татар и абхазов) таковому у народов Европы. Анализируемые группы не отличаются от жителей Южной Америки. Наблюдается существенная гетерогенность (за исключением японцев, бенгальцев и нигерийцев) изучаемых нами этнических групп с популяциями Восточной, Южной Азии и Африки. Все четыре этнические группы показали отсутствие статистически значимых различий в спектре распределения генотипов ($P>0.05$). В то же время в характере распространения частот аллелей у представителей разных этнических групп, проживающих на одной территории, выявлены различия: аллель Т в этнической группе татар встречается чаще, чем в этнической группе башкир (22,68% против 18,65%, $P=0,024$). Достаточно высокая частота аллеля Т и генотипа Т/Т обнаружена у абхазов – 23,55% и 7,25%. Минорный аллель Т ассоциирован с более высокой активностью фермента глутатионсульфоксидредуктазы. Возможно, повышенная частота данного аллеля у татар и абхазов является эволюционно-адаптивным генетическим механизмом к некоторым экологическим факторам, таким, как, например, уровень инсоляции (у абхазов), характер пищевого поведения и образа жизни.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Старение как комплекс универсальных патофизиологических процессов / И.А. Соловьёв [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14, N 1.2. С. 272-277. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14033>
2. Бельчусова Е.А., Николаева Е.Н., Колосова О.Н. Неспецифические адаптивные ре-

акции организма коренных жителей Арктики // Современные проблемы науки и образования. 2016. N 3. С. 387-387.

3. Характеристика 48 полиморфных локусов-потенциальных маркеров риска развития ишемического инсульта / О.П. Дрибноходова [и др.] // Генетика. 2017. Т. 53, N 6. С. 716-721. DOI: 10.7868/S0016675817060042

4. Козовый Р.В., Подольская С.В., Горюченко Н.Г. Частота полиморфных вариантов генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков GSTT1 И GSTM1 у долгожителей Прикарпатья // Успехи геронтологии. 2013. Т. 26, N 3. С. 446-450.

5. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков и контроль клеточной пролиферации в ассоциации с риском развития рака дыхательных путей в Московском регионе / М.В. Аткарская [и др.] // Молекулярная медицина. 2012. N 6. С. 52-56.

6. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases // Ann. Rev. Pharm. Toxicol. 2005. Vol. 45. P. 51-88. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857

7. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В. Тестирование генов системы детоксикации в профилактике некоторых мультифакториальных болезней // Журнал акушерства и женских болезней. 2003. Т. 52, N 2. С. 11-16.

8. Associations of the NRF2/KEAP1 pathway and antioxidant defense gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease / G.F. Korytina [et al.] // Gene. 2019. Vol. 692. P. 102-112. DOI 10.1016/j.gene.2018.12.061

9. Polymorphic metabolic susceptibility genes and longevity: a study in octogenarians / B. Pesch [et al.] // Toxicol. Lett. 2004. Vol. 151. P. 283-290. DOI: 10.1016/j.toxlet.2004.01.025

10. Глотов О.С., Баранов В.С. Генетический полиморфизм, мультифакториальные болезни и долголетие // Мед. генетика. 2007. Т. 6, N 4. С. 17-29.

11. Early diabetes-induced biochemical changes in the retina: comparison of rat and mouse models / I.G. Obrosova [et al.] // Diabetologia. 2006. Vol. 49. P. 2525-2533. DOI: 10.1007/s00125-006-0356-7

12. Low glutathione reductase and peroxidase activity in age-related macular degeneration / S.M. Cohen [et al.] // British journal of ophthalmology. 1994. Vol. 78(10). P. 791-794. DOI: 10.1136/bjo.78.10.791

13. Expression of genes involved in oxidative stress responses in airway epithelial cells of smokers with chronic obstructive pulmonary disease / S. Pierrou [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. 2007. Vol. 175(6). P. 577-586. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-931OC>

14. Low activity of superoxide dismutase and high activity of glutathione reductase in erythrocytes from centenarians / H.R. Andersen [et al.] // Age and ageing. 1998. Vol. 27(5). P. 643-648. DOI: 10.1093/ageing/27.5.643

15. Antioxidant enzymatic defences in human follicular fluid: characterization and age-dependent changes / M.C. Carbone [et al.] // MHR: Basic science of reproductive medicine. 2003. Vol. 9(11). P. 639-643. DOI: 10.1093/molehr/gag090

16. Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density values in postmenopausal women: a genetic association analysis / S.J. Mlakar [et al.] // Menopause. 2012. Vol. 19. P. 368-376. DOI: 10.1097/gme.0b013e31822d5b10

17. Genetic variation and gene expression in antioxidant related enzymes and risk of COPD: a systematic review / A.R. Bentley [et al.] // Thorax. 2008. Vol. 63. P. 956-961. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.086199>

18. Association between single nucleotide polymorphisms in the antioxidant genes CAT, GR and SOD1, erythrocyte enzyme activities, dietary and life style factors and breast cancer risk in a Danish, prospective cohort study / T.I. Kopp [et al.] // Oncotarget. 2017. Vol. 8. P. 62984-62997. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18062>

19. Human longevity and variation in GH/IGF-1/insulin signaling, DNA damage signaling and repair and pro/antioxidant pathway genes: cross sectional and longitudinal studies / M. Soerensen [et al.] // Experimental gerontology. 2012. Vol. 47(5). P. 379-387. DOI: 10.1016/j.exger.2012.02.010

20. Боринская С.А., Козлов А.И., Янковский Н.К. Гены и традиции питания // Этнографическое обозрение. 2009. N 3. С. 117-138.

21. Between Lake Baikal and the Baltic Sea: genomic history of the gateway to Europe / P. Triska [et al.] // BMC genetics. 2017. Vol. 18(1). P. 110. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0578-3>

22. Козлова М.А. Антропология: учебник и практикум для вузов. Москва: Юрайт. 2018. 319 с.

References

1. Solovev IA, Shaposhnikov MV, Mel'erzanov AV, et al. [Aging as a complex of universal pathophysiological processes]. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2019;14(12):272-277. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14033>
2. Belchusova EA, Nikolaeva EN, Kolosova ON [Nonspecific adaptive reactions of the organism of the indigenous inhabitants of the Arctic]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;3:387-387. Russian.
3. Dribnokhodova OP, Mironov KO, Korchagin VI, et al. [Characteristic of 48 polymorphic loci, potential markers of the risk of developing ischemic stroke]. *Genetika*. 2017;53(6):716-721. Russian. DOI: 10.7868/S0016675817060042
4. Kozovy RV, Podolskaya SV, Gorovenko NG, et al. [Frequency of polymorphic gene variants of the second phase of biotransformation of xenobiotics GSTT1 and GSTM1 in long-livers of the Carpathians]. *Uspekhi gerontologii*. 2013;26(3):446-450. Russian.
5. Atkarskaya MV, Zavarykina TM, Zhizhina GP, et al. [Xenobiotic biotransformation gene polymorphism and cell proliferation control in association with the risk of developing respiratory tract cancer in the Moscow region]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2012;6:52-56. Russian.
6. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Ann. Rev. Pharm. Toxicol*. 2005;45:51-88. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857
7. Baranov VS, Ivashchenko TE, Baranova EV [Testing the genes of the detoxification system in the prevention of certain multifactorial diseases]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2003;52(2):11-16. Russian.
8. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Aznabaeva YG, et al. Associations of the NRF2/KEAP1 pathway and antioxidant defense gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease. *Gene*. 2019;692:102-112. DOI: 10.1016/j.gene.2018.12.061
9. Pesch B, Düsing R, Rabstein S, et al. Polymorphic metabolic susceptibility genes and longevity: a study in octogenarians. *Toxicol. Lett*. 2004;151:283-290. DOI: 10.1016/j.toxlet.2004.01.025
10. Glotov OS, Baranov VS. [Genetic polymorphism, multifactorial diseases and longevity]. *Meditinskaya genetika*. 2007;6(4):17-29. Russian.
11. Obrosova IG, Drel VR, Kumagai AK, et al. Early diabetes induced biochemical changes in the retina: comparison of rat and mouse models. *Diabetologia*. 2006;49:2525-2533. DOI: 10.1007/s00125-006-0356-7
12. Cohen SM, Olin KL, Feuer WJ, et al. Low glutathione reductase and peroxidase activity in age-related macular degeneration. *British journal of ophthalmology*. 1994;78(10):791-794. DOI: 10.1136/bjo.78.10.791
13. Pierrou S, Broberg P, O'Donnell RA, et al. Expression of genes involved in oxidative stress responses in airway epithelial cells of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(6): 577-586. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-931OC>
14. Andersen HR, Jeune B, Nybo H, et al. Low activity of superoxide dismutase and high activity of glutathione reductase in erythrocytes from centenarians. *Age and ageing*. 1998;27(5):643-648. DOI: 10.1093/ageing/27.5.643
15. Carbone MC, Tatone C, Monache SD, et al. Antioxidant enzymatic defences in human follicular fluid: characterization and age-dependent changes. *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 2003;9(11):639-643. DOI: 10.1093/molehr/gag090
16. Mlakar SJ, Osredkar J, Prezelj J, et al. Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density values in postmenopausal women: a genetic association analysis. *Menopause*. 2012;19:368-376. DOI: 10.1097/gme.0b013e31822d5b10
17. Bentley AR, Emrani P, Cassano PA. Genetic variation and gene expression in antioxidant related enzymes and risk of COPD: a systematic review. *Thorax*. 2008;63:956-961. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.086199>
18. Kopp TI, Vogel U, Dragsted LO, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the antioxidant genes CAT, GR and SOD1, erythrocyte enzyme activities, dietary and life style factors and breast cancer risk in a Danish, prospective cohort study. *Oncotarget*. 2017;8:62984-62997. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18062>
19. Soerensen M, Dato S, Tan Q, et al. Human longevity and variation in GH/IGF-1/insulin signaling, DNA damage signaling and repair and pro/antioxidant pathway genes: cross sectional and longitudinal studies. *Experimental gerontology*.

gy. 2012;47(5):379-387. DOI:
10.1016/j.exger.2012.02.010

20. Borinskaya SA, Kozlov AI, Yankovsky NK. Genes and nutritional traditions. *Etnograficheskoe obozrenie*. 2009;3:117-138. Russian.

21. Triska P, Chekanov N, Stepanov V, et al. Between Lake Baikal and the Baltic Sea: genomic history of the gateway to Europe. *BMC genetics*. 2017;18(1):110. DOI:
<https://doi.org/10.1186/s12863-017-0578-3>

22. Kozlova MA. [Anthropology: textbook and workshop for universities]. Moscow: Urait; 2018. Russian.

Информация об авторах

Вера Викторовна Эрдман, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, E-mail: danivera@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1219-3458.

Ксения Владимировна Данилко, кандидат биологических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-4374-2923.

Алиса Зауровна Матуа, кандидат биологических наук, доцент, Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии и терапии АНА.

Тимур Русланович Насибуллин, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, ORCID: 0000-0001-8823-8678.

Ильсияр Авхатовна Туктарова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, ORCID: 0000-0001-6928-648X.

Татьяна Викторовна Викторова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0001-8900-2480.

Ольга Евгеньевна Мустафина, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией физиологической генетики, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, ORCID: 0000-0002-5118-6533.

Information about the authors

Vera V. Erdman, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, E-mail: danivera@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1219-3458.

Ksenia V. Danilko, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0002-4374-2923.

Alisa Z. Matua, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Scientific Research Institute of Experimental Pathology and Therapy of Abkhazian Academy of Sciences.

Timur R. Nasibullin, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-8823-8678.

Isiar A. Tuktarova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-6928-648X.

Tatiana V. Viktorova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0001-8900-2480.

Olga E. Mustafina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-5118-6533.

Статья поступила в редакцию 25 июня 2019 г.
Receipt date 2019 June 25.

Статья принята к публикации 16 сентября 2019 г.
Accepted for publication 2019 September 16.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY



УДК 615.035 + 616.24-002

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-6

А.А. Гаврилова¹, Р.А. Бонцевич¹,
Г.Г. Прозорова², О.Г. Компаниец³,
А.А. Кириченко⁴, И.Ф. Кроткова⁴,
Е.В. Мироненко⁵, Е.В. Лучинина⁶,
Т.М. Шагиева¹, В.О. Барышева⁷,
Г.Г. Кетова⁷, И.М. Мартыненко⁸,
Н.В. Шестакова⁸, И.П. Галкина⁹,
М.Л. Максимов¹⁰, О.А. Осипова¹,
Е.В. Милюткина¹

Сравнительный анализ знаний врачей
с разным стажем работы по вопросам терапии
внебольничной пневмонии. Проект «КноСАР»,
II фаза (2017-2019)

¹ Многопрофильная клиника «Гармония здоровья» ООО «МАКСБелмед»,
ул. М. Ордынка, д. 50, г. Москва, 115184, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образова-
ния «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Кубанский государственный медицинский университет»,
ул. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Российская Федерация

⁵ Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства
здравоохранения Украины»,
ул. Вернадского, д. 9, г. Днепр, 49044, Украина

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образова-
ния «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»,
ул. Большая Казачья, д. 112, г. Саратов, 410012, Российская Федерация

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет»,
ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454092, Российская Федерация

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет»,
пр-т. Острякова, д. 2, г. Владивосток, 690002, Российская Федерация

⁹ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Поликлиника №6»,
ул. Коммунистическая, д. 5А, г. Смоленск, 214000, Российская Федерация

¹⁰ Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения

дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,
ул. Бутлерова, д. 36, г. Казань, 42012, Российская Федерация
Автор для переписки: Р.А. Бонцевич (dr.bontsevich@gmail.com)

Аннотация

Актуальность: Внебольничная пневмония (ВП) – острое инфекционное воспалительное заболевание чаще бактериальной этиологии, возникшее во внебольничных условиях. Данная патология является важной медико-социальной проблемой, что, в первую очередь, это связано с высокими показателями заболеваемости и смертности от пневмонии в Российской Федерации. Повышение уровня осведомленности врачей в фармакотерапии ВП позволит улучшить уровень оказываемой помощи населению. **Цель исследования:** Проведение сравнительного анализа базовых знаний по вопросам фармакотерапии ВП среди врачей терапевтического профиля с разным стажем. **Материалы и методы:** В рамках многоцентрового исследования «KNOCAP» (полное название проекта «The assessment of physicians' (students') knowledge of community-acquired pneumonia basics») представлены результаты анонимного проспективного опроса по оценке знаний и предпочтений врачей терапевтического профиля в вопросах фармакотерапии ВП. За текущий период (II фаза проекта, 2017-2019 гг.) получены и проанализированы результаты анкетирования 429 врачей терапевтического профиля из 11 центров России и Украины. За основу был взят метод анонимного анкетирования, для чего, на основании актуальных клинических рекомендаций, была разработана оригинальная анкета. **Результаты:** Как у молодых, так и у более опытных врачей, наибольшие сложности вызвали следующие вопросы: выбор стартовой антимикробной терапии у пациентов с факторами риска и без, а также указать « типовые » ошибки в лечении ВП. В целом исследование показало, значимое несоответствие знаний в вопросах ведения пациентов с ВП актуальным клиническим рекомендациям 2010 г. и проекту новых клинических рекомендаций 2018-2019 гг. **Заключение:** В ходе проведенного анализа было выявлено, что статистическая значимость в вопросах разницы в ведении пациентов с ВП среди врачей со стажем работы более 5 лет и менее 5 лет не всегда присутствует. Также, проведенный многоцентровой срез знаний и предпочтений специалистов во многих вопросах выявил их недостаточный уровень для корректного ведения пациентов с ВП.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; фармакотерапия; клинические рекомендации; фармакоэпидемиология; уровень знаний

Для цитирования: Гаврилова АА, Бонцевич РА, Прозорова ГГ, и др. Сравнительный анализ знаний врачей с разным стажем работы по вопросам терапии внебольничной пневмонии. Проект “КноСАР”, II фаза (2017-2019). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):78-92. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-6

Anna A. Gavrilova¹, Roman A. Bontsevich¹,
Galina G. Prozorova², Olga G. Kompaniets³,
Andrey A. Kirichenko⁴, Irina F. Krotkova⁴,
Olena V. Myronenko⁵, Elena V. Luchinina⁶,
Tatiana M. Shagieva¹, Valeriya O. Barysheva⁷,
Galina G. Ketova⁷, Irina M. Martynenko⁸,
Natalya V. Shestakova⁸, Irina P. Galkina⁹,
Maxim L. Maximov¹⁰, Olga A. Osipova¹,
Elena V. Miliutina¹

A comparative analysis of physicians' basic knowledge with different work experience in the treatment of community-acquired pneumonia. Project «KnoCAP», II phase (2017-2019)

¹ Harmony of Health,

50 M. Ordynka St., Moscow, 115184, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

³ Kuban State Medical University,

4 Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁵ Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine,
9 Vernadsky St., Dnipro, 49044, Ukraine

⁶ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,
112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

⁷ South-Ural State Medical University,

64 Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia

⁸ Vladivostok State Medical University,

2 Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia

⁹ Clinical Hospital No. 6,

5A Kommunisticheskaya St., Smolensk, 214000, Russia

¹⁰ Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,

36 Butlerov St., Kazan, 42012, Russia

Corresponding author: Roman A. Bontsevich (dr.bontsevich@gmail.com)

Abstract

Background: Community-acquired pneumonia (CAP) is an acute infectious inflammatory disease more often of bacterial etiology that occurs in outside hospital settings. This pathology is an important medical and social problem, which is associated with morbidity and mortality from pneumonia in the Russian Federation. Raising the level of awareness of doctors in pharmacotherapy of CAP will improve the level of care provided to the population. **The aim of the study:** To conduct a comparative analysis of basic knowledge among medical doctors with different backgrounds on the basic treatment of CAP. **Materials and methods:** The article represents the results of an anonymous prospective survey within the framework of the KNOCAP (the acronym of the project «The assessment of physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics») multi-centered research project aimed at accessing the knowledge and preferences of doctors on the fundamental issues in diagnostics and treatment of community-acquired pneumonia. In 2017-2019, the survey involved 429 physicians from eleven Russian and Ukrainian centers. The method of anonymous questioning was used in this study, for which an original questionnaire

was developed on the basis of current clinical recommendations. **Results:** For both young and more experienced doctors, the following questions caused the greatest difficulties: the choice of starting antimicrobial therapy in patients with and without risk factors, as well as the problem of indicating “typical” errors in the treatment of CAP. In general, the study showed a significant discrepancy in knowledge in the management of patients with CAP with the current clinical guidelines in 2010 and the draft new clinical guidelines in 2018-2019. **Conclusion:** In the course of the analysis, it was found that statistical significance in the difference in the management of patients with CAP among doctors with work experience of more than 5 years and less than 5 years is not always present. Also, a multicenter section of knowledge and preferences of specialists in many issues revealed their insufficient level for the correct management of patients with CAP.

Keywords: community-acquired pneumonia; pharmacotherapy; clinical recommendations; pharmacoepidemiology; level of knowledge

For citation: Gavrilova AA, Bontsevich RA, Prozorova GG, et al. A comparative analysis of physicians’ basic knowledge with different work experience in the treatment of community-acquired pneumonia. Project «KnoCAP», II phase (2017-2019). Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):78-92. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-6

Введение. Внебольничная пневмония (ВП) – острое инфекционное заболевание, преимущественно бактериального характера, возникающее вне стационара и характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких с наличием внутриальвеолярной экссудацией. В большинстве случаев (30-50%) возбудителем ВП является пневмококк *Streptococcus pneumoniae*, который может вызывать как нетяжелые, так и тяжелые пневмонии с высокой летальностью [1, 2]. Исходя из вышесказанного, тяжесть пневмонии во многом определяется характером возбудителя, однако своевременно начатая антибактериальная терапия (АБТ) так же влияет на ход течения заболевания, ведь, раннее назначение антибактериальных лекарственных средств является наиболее важным фактором, снижающим смертность больных. В настоящее время, имеются впечатляющие результаты в области фармакотерапии ВП, однако проблема в виде значительного снижения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам ухудшает качество оказания медицинской помощи [3]. Повышение уровня осведомленности врачей терапевтического профиля в вопросах фар-

макотерапии ВП, а также устранение выявленных «проблемных» вопросов окажет существенную помощь в борьбе с возникшей резистентностью у микроорганизмов.

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа базовых знаний по вопросам фармакотерапии ВП среди врачей терапевтического профиля с разным стажем.

Материалы и методы исследования. В рамках многоцентрового исследования «KNOCAP» (полное название проекта «The assessment of physicians’ (students’) knowledge of community-acquired pneumonia basics») представлены результаты анонимного проспективного опроса по оценке знаний и предпочтений среди врачей терапевтического профиля в вопросах фармакотерапии ВП, а также степени их соответствия актуальным клиническим рекомендациям [5, 6]. Исследование начато в 2014 году на базе Белгородского государственного национального исследовательского университета (г. Белгород). За текущий период (II фаза исследования, 2017-2019 гг.) получены и проанализированы результаты анкетирования 429 врачей терапевтического профиля из 11 центров России и Украины (Днепр, Саратов, Белго-

род, Воронеж, Челябинск, Тамбов, Липецк, Москва, Смоленск, Краснодар, Владивосток), в процессе набора материала еще находятся Татарстан, Курск и Красноярск.

За основу в данном исследовании был взят метод анонимного анкетирования, для чего была разработана оригинальная анкета на основании актуальных клинических рекомендаций [4]. При её заполнении врачам необходимо было отдельно указать стаж работы по терапевтической специальности. Во время обработки полученных данных, специалисты были ранжированы на две группы – врачи терапевтического профиля со стажем работы более 5 лет и менее 5 лет с целью выявления статистической значимости различий между группами. Непосредственно при подсчете результатов за неверный ответ респонденту начислялось 0 баллов, в зависимости от полноты ответа, за неполный или частично верный, – от 0,25 до 0,75, за верный – 1. Следовательно, при всех верных ответах, максимальный средний балл составлял – 1,0. Оценивались средние значения каждого респондента, средние по отдельным вопросам, средние значения по всей анкете. Среднее значение совокупности верных, частично верных и неверных ответов характеризовалось как «средний уровень полноты ответа на вопрос» (СПО), эквивалентное понятие – «средний уровень правильности ответов». Также анализировались закономерности ответов на отдельно взятые вопросы; допускались статистически несистемные пропуски на ответы. При отсутствии ответа на «написательный» вопрос респонденту начислялось 0 баллов. Вопросы, касающиеся терапии ВП, представлены ниже (без вариантов ответов):

1. Указать нормативные документы, которыми респондент пользуется в лечении ВП.
2. Указать причины задержки начала антимикробной терапии при ВП.
3. Выбрать основной критерий для отмены АМТ.
4. Указать верное определение понятия «ступенчатой терапии» при ведении пациентов с ВП.

5. Указать типовые ошибки в стартовой терапии нетяжелой ВП.

6. Вписать в поле препарат/схему лечения нетяжелой ВП у пациента при отсутствии факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, с указанием режима введения, кратности и дозы.

7. Вписать в поле препарат/схему лечения нетяжелой ВП у пациента при наличии факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, с указанием режима введения, кратности и дозы.

8. Отметить субъективную потребность в образовательных мероприятиях по вопросам рационального лечения ВП.

Вся информация, внесенная в анкеты, была внесена в электронную базу данных и обработана с помощью прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10. Статистическая обработка показала, что анализируемое распределение является ожидаемо нормальным (критерий Колмогорова-Смирнова $d=0,04635$, $p<0,20$; Лиллиефорса $p<0,05$). Статистическая значимость различий при сравнении исследуемых центров фиксировалась при уровне двустороннего $p<0,05$ на основании анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Малые центры, не имеющие в сравнении между собой статистической значимости различий ($p>0,05$), были объединены для соблюдения условий и ограничений использования произвольных таблиц сопряженности.

Следует подчеркнуть, что данная методика оценки знаний не может полноценно отразить общий уровень компетенции врачей и разработана исключительно для настоящего исследования.

Промежуточные результаты исследования были представлены на конгрессах *Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) в 2015 г.* [6] и Европейского респираторного общества (ERS) в 2017 г. [7]. В журнале “Research Result in Pharmacology” представлен фрагмент исследования, посвященный оценке

знаний среди врачей и студентов в вопросах, касающихся фармакотерапии ВП [8]. В настоящее время принят доклад к представлению на конгрессе Европейского респираторного общества (ERS) в 2019 [9].

Результаты и их обсуждение. В первом вопросе респонденту предлагалось определиться с предпочтениями относительно использования нормативных документов в лечении ВП. Следует отметить, что данный вопрос позволяет косвенно отразить ориентированность студентов в использовании актуальных нормативных документов и не предполагает наличие правильного ответа. Были предложены следующие варианты ответов: приказ, стандарт, руководство, лечу исходя из личного опыта, затрудняюсь ответить и «другое», где предлагалось вписать свой вариант. Большинство респондентов указали стандарт – 31,9%, 31,5% выбрали 2 и более

нормативных документов для лечения ВП, приказ и «другое» используют по 9,3% опрошенных, 7,5% выбрали руководство, лечат исходя из личного опыта – 4,2% опрошенных, при этом затруднение в ответе испытали 6,3% практикующих врачей.

В следующем вопросе необходимо было выбрать возможные причины задержки начала антимикробной терапии (АМТ). Справилось большинство (84,1%) опрошенных специалистов, указав, что не бывает оснований для задержки в начале АМТ при подтвержденном диагнозе, 14,7% указали неверный ответ, 1,2% – неполный верный. СПО – от 20,0 до 100,0% в разных центрах ($p < 0,01$). Статистическая обработка ответов, данными врачами терапевтического профиля со стажем работы более и менее 5 лет, не выявила значимых различий в знаниях данного вопроса при сравнении двух групп, т.е. $p > 0,05$ (рис. 1).



Рис. 1. Распределение результатов на вопрос о возможных причинах задержки начала АМТ в зависимости от имеющегося стажа специалиста

Fig. 1. Distribution of answers to the question about the possible reasons for the delay in the onset of AMT, depending on the specialist experience

Ключевым критерием отмены АМТ при нетяжелой ВП является стойкая нормализация температуры тела на протяжении 48-72 ч при положительной динамике других симптомов и отсутствии признаков клинической нестабильности [10-12]. С данным вопросом справилось 48,1% врачей, частично верно ответили 13,3% опро-

шенных специалистов, а 38,6% – неверно. СПО среди центров составил от 30,0 до 80,0% ($p < 0,01$).

При сравнении знаний врачей по группам не было выявлено статистически значимых различий в знаниях данного вопроса между ними ($p > 0,05$) (рис. 2).

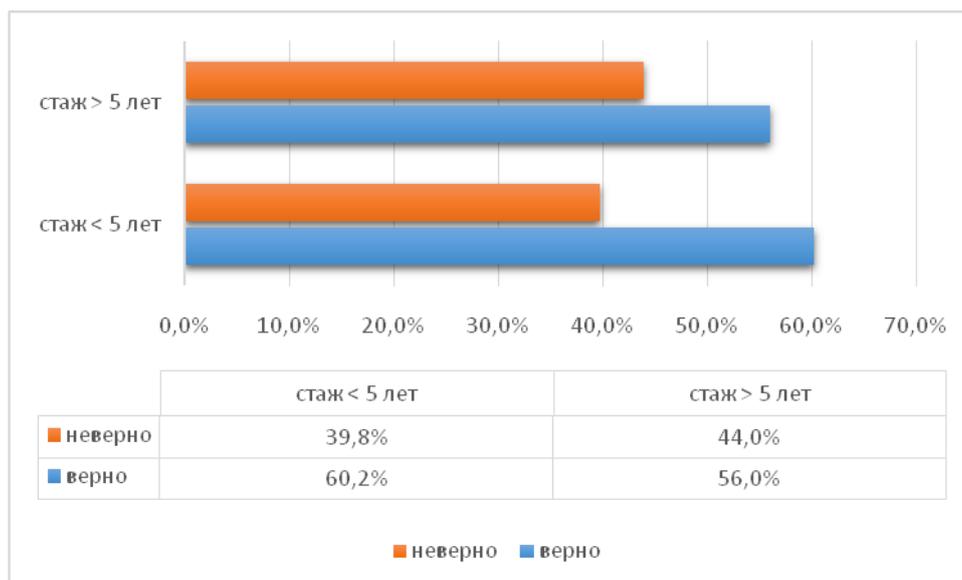


Рис. 2. Распределение ответов на вопрос о критериях отмены АМТ при нетяжелой ВП в зависимости от стажа имеющегося специалиста

Fig. 2. Distribution of answers to the question about the criteria for canceling AMT for mild CAP, depending on the experience of an existing specialist

Следующий вопрос был посвящен вопросу о «ступенчатой терапии» ВБ. Данный вид АМТ предполагает двухэтапное применение antimicrobных препаратов: осуществление перехода с парентеральной на пероральную форму препарата, сразу после стабилизации состояния больного, нормализации температуры и улучшения клинической картины ВП [13, 14]. 56,3% опрошенных верно ответили на поставленный вопрос, 6,3% – частично вер-

но, а оставшиеся 37,4% – не справились с вопросом (СПО среди центров составляет от 26,1 до 91,3%, $p < 0,01$).

Сравнительный анализ данного вопроса показал, что врачи терапевтического профиля, имеющие опыт работы по специальности менее 5 лет, дали большее количество верных ответов и меньшее количество неверных в сравнении с другой группой ($p < 0,05$, рис. 3).

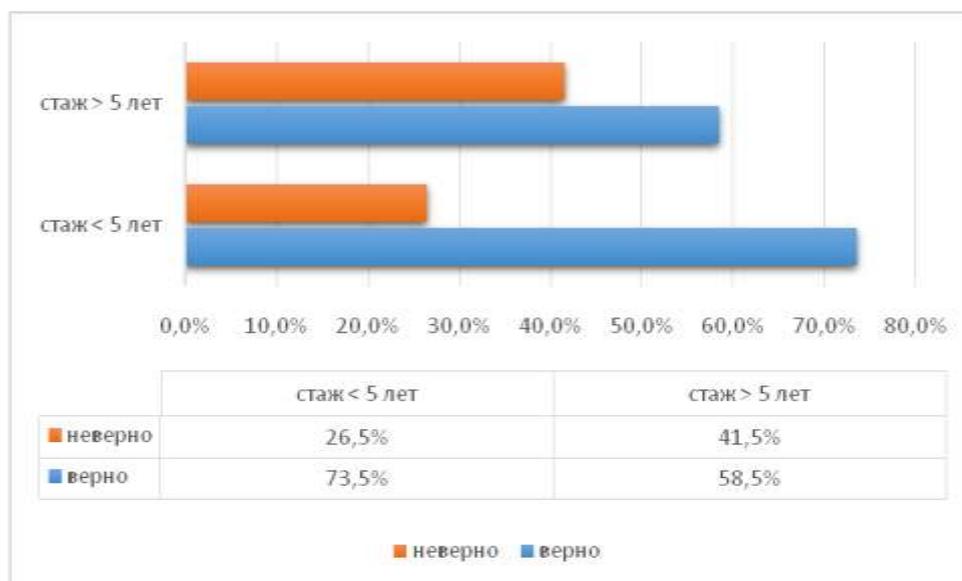


Рис. 3. Распределение ответов на вопрос о «ступенчатой терапии» ВБ между группами

Fig. 3. Distribution of answers to the question about “stepwise therapy” of VB between groups

В очередном вопросе необходимо было указать типовые ошибки в стартовой АМТ нетяжелой ВП. Респондентам были предложены следующие варианты ответов: применение ампиокса, применение ципрофлоксацина, применение цефазолина, применение ампициллина внутрь, применение респираторных фторхинолонов у пациентов без факторов риска и «затрудняюсь ответить». В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [4], каждый из вышеперечисленных ответов относится к ошибочной стратегии при ведении пациентов с нетяжелой ВП: применение ампициллина внутрь сопровождается низкой биодоступностью препарата (40%) по сравнению с амоксициллином (75-93%); цефазолин обладает низкой ак-

тивностью против пневмококков, а также отсутствием клинически значимой активности в отношении *H. influenzae*; ципрофлоксацин малоактивен против *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*; нецелесообразно назначение в качестве препаратов выбора респираторных фторхинолонов у пациентов без факторов риска; «Ампиокс» не должен применяться в медицинской практике из-за нерациональной комбинации антибиотиков [15, 16]. Полностью верный ответ смогли дать лишь 3,7% опрошенных, большинство респондентов дали неполный верный ответ – 85,3%, неверно ответили 11,0% врачей терапевтического профиля (рис. 4). СПО составляет от 21,7 до 52,6% среди центров ($p < 0,01$).

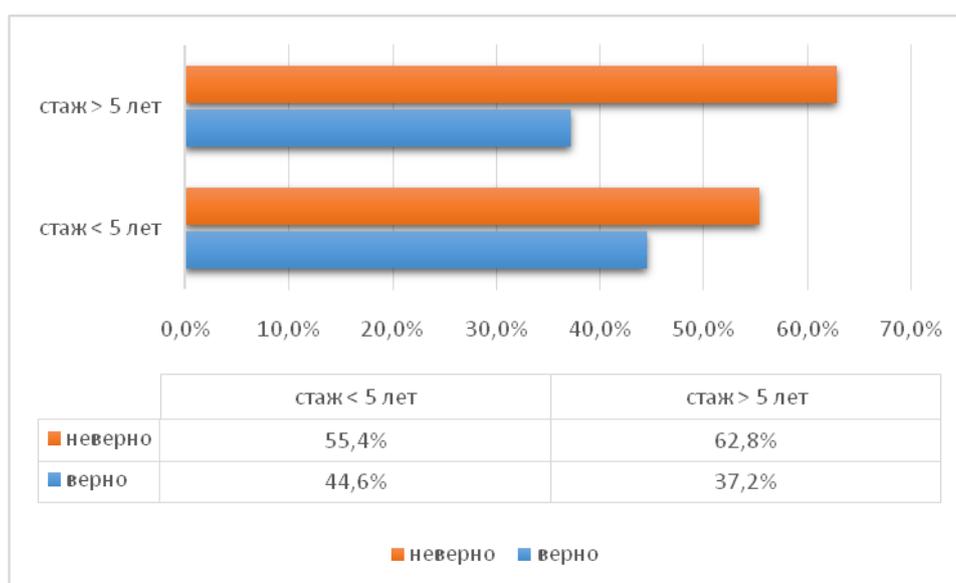


Рис. 4. Распределение ответов в вопросе выбора типовых ошибок в стартовой АМТ нетяжелой ВП
Fig. 4. Distribution of answers when choosing typical errors in starting AMT for mild CAP

Сравнительный анализ между двумя группами врачей не показал статистической разницы, т.е. для данного вопроса также можно сделать высказывать предположение, что наличие стажа не определяет вероятность более или менее корректного ответа ($p > 0,05$), (см. рис. 4).

Дальнейшие два вопроса требовали от респондента «написательного» ответа. В первом вопросе необходимо было указать оптимальную стартовую терапию при лечении нетяжелой ВП у пациента при от-

сутствии факторов риска и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, ХОБЛ, хроническая почечная недостаточность, хронический алкоголизм, истощение, наркомания, цирроз печени) и/или принимавших за последние 3 месяца системные АМП два и более дней. Препараты выбора, согласно клиническим рекомендациям, – амоксициллин либо макролиды. Несмотря на то, что *in vitro* аминопенициллины не перекрывают весь спектр потенциальных воз-

будителей, в ходе клинических исследований не выявлено различий в эффективности этих антибиотиков [17]. Макролидам следует отдавать предпочтение при подозрении на «атипичную» этиологию заболевания (*S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*) [18, 19]. Следует подчеркнуть, что достижение положительной динамики у пациентов данной группы возможно при назначении

пероральных форм АМП, ведь назначение парентерального введения АМП в амбулаторных условиях увеличивает риск возникновения постинъекционных абсцессов. На данный вопрос 46,0% респондентов ответили частично верно, 50,7% – выбрали неверный ответ (рис. 5). СПО среди центров составил от 13,0 до 35,4%.

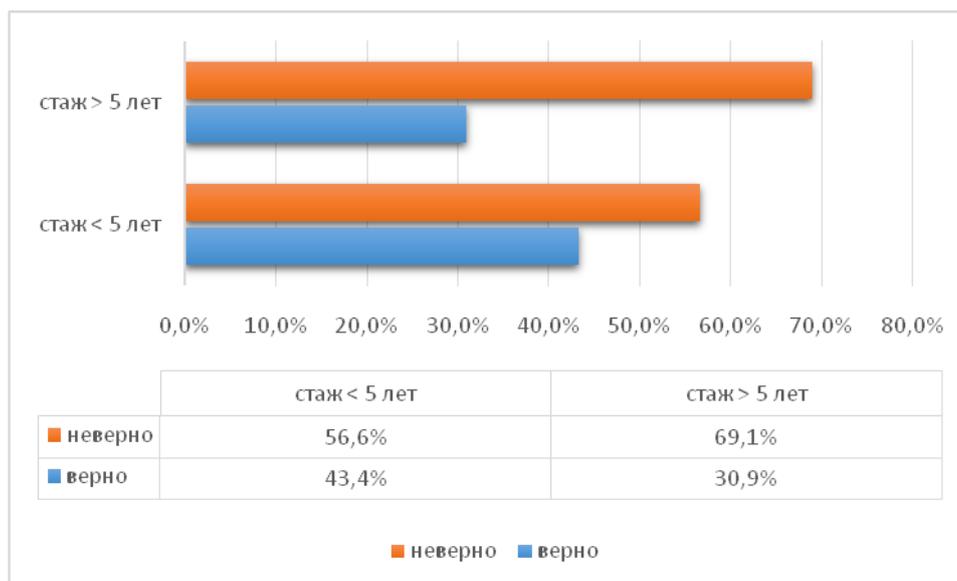


Рис. 5. Распределение ответов в вопросе выбора оптимальной стартовой терапии при лечении пациентов с нетяжелой ВП с отсутствием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний
Fig. 5. Distribution of answers regarding the choice of optimal starting therapy in the treatment of patients with mild CAP with no risk factors and/or concomitant diseases

Основные ошибки респондентов были допущены в плане выбора необходимого АМП: большинство опрошенных специалистов (55,0%) для лечения ВП без факторов риска в качестве первой линии АМТ указали защищенные пенициллины, 16,0% – цефалоспорины и 6,0% – респираторные фторхинолоны, оставшееся количество (24,0%) вписали неверную дозу, кратность, продолжительность приема либо указали парентеральный путь введения препарата.

Следует отметить, что врачи терапевтического профиля, имеющие стаж работы более 5 лет, на данный вопрос дали большее количество правильных ответов, чем группа со стажем менее 5 лет ($p < 0,05$) (рис. 5).

В следующем вопросе следовало указать оптимальную стартовую терапию при

лечении пациентов с нетяжелой ВП с наличием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, ХОБЛ, хроническая почечная недостаточность, хронический алкоголизм, истощение, наркомания, цирроз печени) и/или принимавших за последние 3 месяца системные АМП два и более дней. При лечении данных больных также рекомендовано использование таблетированных форм АМП, однако тактика АМТ у таких больных меняется, так как возрастает вероятность этиологической роли грамотрицательной флоры [20, 21]. В качестве стартовой терапии рекомендуется использование комбинированных АМП: амоксицилин+клавулановая кислота. При наличии факторов риска «атипичной» микрофлоры, возможно назначение комбинации

β-лактами и макролида. Альтернативой комбинированной терапии может быть назначение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) либо пероральных цефалоспоринов (цефдиторен) [4, 5].

Более половины опрошенных респондентов – 52,3% ответили частично верно, 47,0% указали неверный ответ (СПО среди центров составил от 8,7 до 30,3%). Значительное количество ошибок (38,0%) было допущено при указании дозы, кратности, продолжительности приема АМТ, а также неверно выбранный путь приема (парентеральный, вместо перо-

рального); 57,0% опрошенных считают, что в амбулаторных условиях целесообразно использовать парентеральные цефалоспорины в качестве фармакотерапии первой линии ВП у пациентов с факторами риска и еще 5,0% специалистов указали для этого незащищенные пенициллины.

Анализ сравниваемых групп показал, что врачи терапевтического профиля, проработавшие по специальности более 5 лет, имеют статистически незначительное превосходство над врачами с более меньшим стажем ($p > 0,05$) (рис. 6).

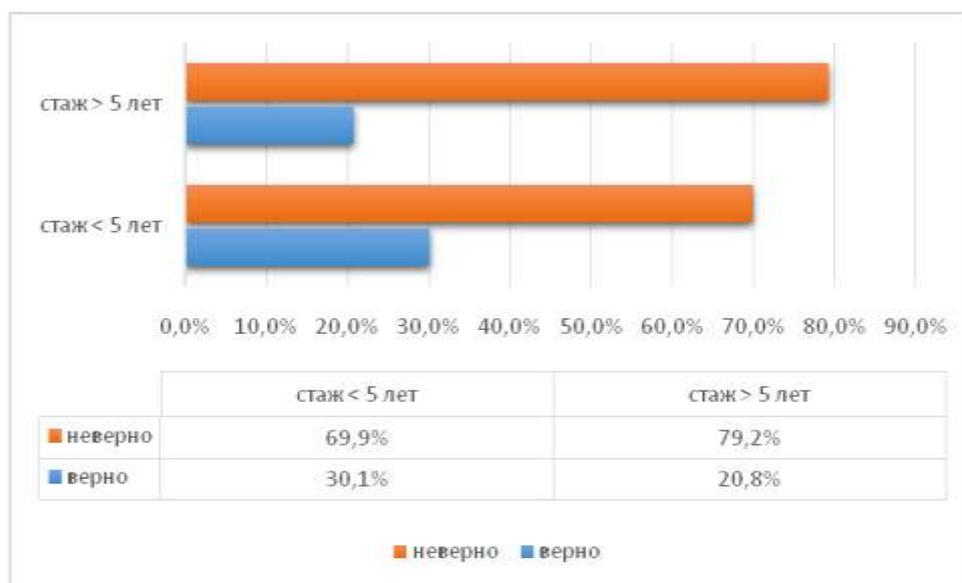


Рис. 6. Распределение ответов в вопросе выбора оптимальной стартовой терапии при лечении пациентов с нетяжелой ВП с наличием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний
Fig. 6. Distribution of answers regarding the choice of optimal starting therapy in the treatment of patients with mild CAP with risk factors and/or concomitant diseases

Заключение. В ходе проведенного анализа было выявлено, что статистическая значимость в вопросах разницы в ведении пациентов с ВП среди врачей со стажем работы более 5 лет и менее 5 лет не всегда присутствует. Таким образом, полученные результаты исследования, говорят о том, что для обеих групп в равной степени существует необходимость в оптимизации знаний практикующих врачей терапевтического профиля. Как у молодых, так и у более опытных врачей терапевтического профиля, наибольшие сложности вызвали следующие вопросы, где

необходимо было указать оптимальную стартовую терапию при лечении нетяжелой ВП у пациента при отсутствии или наличия факторов риска и сопутствующих заболеваний, а также вопрос, где необходимо выбрать «типичные» ошибки в АМТ.

В то же время, исследование показало, что специалисты предпочтительнее используют такие нормативные документы как стандарт и приказ. В свою очередь, проведенный анализ подтвердил несоответствие знаний в вопросах ведения пациентов с ВП актуальными клиническими рекомендациям 2010 г. [4] и проектом но-

вых клинических рекомендаций 2018-2019 гг. [5]. Сравнительный анализ ответов специалистов, ранжированных на врачей терапевтического профиля со стажем работы более 5 лет и менее 5 лет, показал, что обе группы в равной степени нуждаются во введении образовательных программ для информирования и повышения качества фармакотерапии ВП, что позволит оказывать своевременную и качественную медицинскую помощь.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Заболеваемость населения России в 2000-2009 гг.: Статистические материалы. М.: Минздравсоцразвития России, 2010.
2. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения / Т.Н. Биличенко [и др.] // Пульмонология. 2016. Т. 26, № 4. С. 389-397. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397>
3. Рачина С.А., Синопальников А.И. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. [Электронный ресурс] // Практическая пульмонология. 2018. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-vzroslyh-cto-nas-zhdet-v-2019-g> (дата обращения: 15.09.2019).
4. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин [и др.] // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2010. Т. 12, № 3. С. 186-225.
5. Проект клинических рекомендаций Российского респираторного общества по внебольничной терапии, 2018, 98 с. URL: http://spulmo.ru/download/ВП_клинические_рекомендации2019.pdf (дата обращения: 24.11.2019).
6. Оценка знаний врачей-терапевтов по ведению пациентов с внебольничной пневмонией МАКМАХ-2015 / Р.А. Бонцевич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015. Т. 17, № 2. С. 20.
7. Assessment of senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia (KNOCAP project) / R.A. Bontsevich [et al.] // European Respiratory Journal. 2017. Vol. 50(61). P. PA2767. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA2767
8. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia. Current results of the KNOCAP project / R.A. Bontsevich [et al.] // Research Results in Pharmacology. 2018. Vol. 4(3). P. 27-36.
9. The assessment of physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics: KNOCAP study / R.A. Bontsevich [et al.] // European Respiratory Journal. 2019. Vol. 54(63). P. PA2922.
10. Перцева Т.А., Санина Н.А. Выраженность системных воспалительных реакций у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2013. № 1. P. 38-41. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-38-41>
11. Синопальников А.И. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? [Электронный ресурс] // КМАХ. 2019. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotiki-i-vnebolnichnye-infektsii-nizhnih-dyhatelnyh-putej-komu-kakoy> (дата обращения: 15.09.2019).
12. Рачина С.А., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых [Электронный ресурс] // Практическая пульмонология. 2016. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-mikrobiologicheskoy-diagnostiki-pri-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-vzroslyh> (дата обращения: 23.09.2019).
13. Спичак Т.В. Лечение внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях: учимся на ошибках // Медицинский Совет. 2019. № 11. P. 172-178. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-172-178>
14. Перцева Т.О., Авраменко И.В. Особливості лабораторних показників перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії у пацієнтів [Электронный ресурс] // Медичні перспективи. 2017. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osoblivosti-laboratornih-pokaznikiv-perebigu-tyazhkoji-negospitalnoi-pnevmonii-u-patsientiv> (дата обращения: 23.09.2019).
15. Antibiotic treatment outcomes in community-acquired pneumonia / A. Çilli [et al.] // Turkish Journal of Medical Sciences. 2018.

Vol. 48(4). P. 730-736. DOI: 10.3906/sag-1709-144

16. Clinical Approach to Community-Acquired Pneumonia / C. Cillóniz [et al.] // Journal of Thoracic Imaging. 2018. Vol. 33(5). P. 273-281. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000343

17. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design / J. McLaughlin [et al.] // Clinical Infectious Diseases. 2018. Vol. 67(10). P. 1498-1506. DOI: 10.1093/cid/ciy312

18. Guideline for Antibiotic Use in Adults with Community-acquired Pneumonia / M.S. Lee [et al.] // Infection and Chemotherapy. 2018. Vol. 50(2). P. 160-198. DOI: 10.3947/ic.2018.50.2.160

19. Pneumonia in the noninstitutionalized older population / L.P. Breitling [et al.] // Dtsch Arztebl Int. 2016. N 113. P. 607-614. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0607

20. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality / S. Ewig [et al.] // Thorax. 2009. N 64. P. 1062-1069. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.109785>

21. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis / W.I. Sligl [et al.] // Crit Care Med. 2014. N 42. N 420-432. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b

References

1. [The incidence of the population of Russia in 2000-2009: Statistical materials]. Moscow: Minzdravsotsrazvitiya Rossii; 2010. Russian.

2. Bilichenko TN, Bystritskaya EV, Chuchalin AG, et al. [Mortality of respiratory diseases in 2014-2015 and ways to reduce it]. Russian Pulmonology. 2016;26(4):389-397. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397>

3. Rachina SA, Sinopalnikov AI. [Clinical recommendations for community-acquired pneumonia in adults: what awaits us in 2019]. Practical pulmonology [Internet]. 2018 [cited 2019 Sept 15];3. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-vzroslyh-cto-nas-zhdet-v-2019-g>. Russian.

4. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Stratchounski LS, et al.

[Community-acquired pneumonia in adults: guidelines on diagnosis, treatment and prophylaxis]. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2010;12(3):186-225. Russian.

5. [Draft clinical guidelines of the Russian Respiratory Society for Community-Based Therapy]; 2018. [cited 2019 Nov 24]. Available from: http://spulmo.ru/download/ВП_клинические_рекомендации2019.pdf. Russian.

6. Bontsevich RA, Schurovskaya KV, Pokrovskaya TG, et al. [Assessment of the knowledge of general practitioners in managing patients with community-acquired pneumonia МАКМАХ-2015]. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2015;17(2):20. Russian.

7. Bontsevich RA, Shchurovskaya KV, Gashynova K, et al. Assessment of senior medical students' knowledge in the treatment of patients with community-acquired pneumonia (KNOCAP project). The European Respiratory Journal. 2017;50(61):PA2767. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA2767

8. Bontsevich RA, Filinichenko TS, Gavrilova AA, et al. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. Current results of the KNOCAP project. Research Results in Pharmacology. 2018;4(3):27-36.

9. Bontsevich RA, Gavrilova AA, Prozorova GG, et al. The assessment of physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics: KNOCAP study. The European Respiratory Journal. 2019;54(63):PA2922.

10. Pertseva TA, Sanina NA. [The severity of systemic inflammatory reactions in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Pulmonology. 2013;1:38-41. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-38-41>

11. Sinopalnikov AI. [Antibiotics and community-acquired lower respiratory tract infections. To whom? Which one?]. КМАХ [Internet]. 2019 [cited 2019 Sept 15];1. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotiki-i-vnebolnichnye-infeksii-nizhnih-dyhatelnyh-putej-komu-kakoy>. Russian.

12. Rachina SA, Ivanchik NV, Kozlov RS. [Features of microbiological diagnosis in community-acquired pneumonia in adults]. Prakticheskaya pulmonologiya [Internet]. 2016 [cited 2019 Sept 23];4. Available from:

<https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-mikrobiologicheskoy-diagnostiki-pri-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-vzroslyh>. Russian.

13. Spichak TV. [Treatment of community-acquired pneumonia in the outpatient setting: learning to fail forward to success]. Medical Council. 2019;(11):172-178. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-172-178>

14. Pertseva TO, Avramenko IV. [Particularities of laboratory indicators in relieving severe community-acquired pneumonia in patients]. Medical prospects [Internet]. 2017 [cited 2019 Sept 23];2. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/osoblivosti-laboratornih-pokaznikov-perebigu-tyazhkoyi-negospitalnoyi-pnevmoniyi-u-patsientiv>. Ukrainian.

15. Çilli A, Sayner A, Çelenk B, et al. Antibiotic treatment outcomes in community-acquired pneumonia. The Turkish Journal of Medical Sciences. 2018;48(4):730-736. DOI: 10.3906/sag-1709-144

16. Cillóniz C, Rodríguez-Hurtado D, Nicolini A, et al. Clinical Approach to Community-Acquired Pneumonia. Journal of Thoracic Imaging. 2018;33(5):273-281. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000343

17. McLaughlin J, Jiang Q, Isturiz R, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. Clinical Infectious Diseases. 2018 Nov;67(10):1498-1506. DOI: 10.1093/cid/ciy312

18. Lee MS, Oh JY, Kang CI, et al. Guideline for Antibiotic Use in Adults with Community-acquired Pneumonia. Infection and Chemotherapy. 2018;50(2):160-198. DOI: 10.3947/ic.2018.50.2.160

19. Breitling LP, Saum KU, Schottker B, et al. Pneumonia in the noninstitutionalized older population. Dtsch Arztebl Int. 2016 Sep;113:607-614. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0607

20. Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. Thorax. 2009;64:1062-1069. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.109785>

21. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med.

2014;42:420-432.

10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b

DOI:

Информация об авторах

Анна Андреевна Гаврилова, врач-терапевт, многопрофильная клиника «Гармония здоровья» ООО «МАКСБелмед», E-mail: g.anna@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4335-5165.

Роман Александрович Бонцевич, кандидат медицинских наук, доцент, врач-терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог, многопрофильная клиника «Гармония здоровья» ООО «МАКСБелмед», E-mail: dr.bontsevich@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9328-3905.

Галина Гаральдовна Прозорова, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапевтических дисциплин, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», E-mail: prozorovagg@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8675-1590.

Ольга Геннадьевна Компаниец, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии №1, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9449-9241.

Андрей Аполлонович Кириченко, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8364-7472.

Ирина Федоровна Кроткова, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», ORCID: 0000-0002-9597-1648.

Елена Валериевна Мироненко, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1, ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», E-mail: drolenamyronenko@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3514-3338.

Елена Валентиновна Лучинина, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», E-mail:

ELuchinina@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3120-8491.

Татьяна Михайловна Шагиева, врач-пульмонолог, консультант, многопрофильная клиника «Гармония здоровья» ООО «МАКС-Белмед», E-mail: shagievatiana@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5866-7615.

Валерия Олеговна Барышева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», E-mail: valeriya.bar@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7762-7854.

Галина Григорьевна Кетова, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», E-mail: galina_ketova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4678-6841.

Ирина Михайловна Мартыненко, кандидат медицинских наук, доцент, институт терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», E-mail: irina.martynenko11@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5181-0279.

Наталья Валентиновна Шестакова, кандидат медицинских наук, доцент, институт терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», E-mail: shestakovanv@list.ru, ORCID: 0000-0002-9348-3413.

Ирина Петровна Галкина, кандидат медицинских наук, врач-пульмонолог, ОГБУЗ «Поликлиника №6», E-mail: evseevaip@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7899-555X.

Максим Леонидович Максимов, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», E-mail: maksim_maksimov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8979-8084.

Ольга Александровна Осипова, доктор медицинских наук, врач-кардиолог, консультант, многопрофильная клиника «Гармония здоровья» ООО «МАКСБелмед», E-mail: osipova_75@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-8670-5201.

Елена Валерьевна Милютина, стажер, многопрофильная клиника «Гармония здоровья» ООО «МАКСБелмед», E-mail: milutina.elena2011@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6104-2034.

Information about the authors

Anna A. Gavrilova, Physician, Harmony of Health, E-mail: g.annaa@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4335-5165.

Roman A. Bontsevich, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Pulmonologist, Physician, Harmony of Health, E-mail: dr.bontsevich@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9328-3905.

Galina G. Prozorova, MD, Professor of the Department of Therapeutic Disciplines, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, E-mail: prozorovagg@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8675-1590.

Olga G. Kompaniets, MD, PhD, Associate Professor of the First Therapy Department, Kuban State Medical University, E-mail: olgakompaniets1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9449-9241.

Andrey A. Kirichenko, MD, Professor, Head of the Department of Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8364-7472.

Irina F. Krotkova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, ORCID: 0000-0002-9597-1648.

Olena V. Myronenko, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 1, Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, E-mail: drolenamyrnenko@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3514-3338.

Elena V. Luchinina, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, E-mail: ELuchinina@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3120-8491.

Tatiana M. Shagieva, MD, Pulmonologist, Consultant, Harmony of Health, E-mail: shagievatiana@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5866-7615.

Valeriya O. Barysheva, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and Clinical Pharmacology, South-Ural State

Medical University, E-mail: valeriya.bar@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7762-7854.

Galina G. Ketova, MD, Professor of the Department of Outpatient Therapy and Clinical Pharmacology, South-Ural State Medical University, E-mail: galina_ketova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4678-6841.

Irina M. Martynenko, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Vladivostok State Medical University, E-mail: irina.martynenko11@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5181-0279.

Natalya V. Shestakova, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Vladivostok State Medical University, E-mail: shestakovanv@list.ru, ORCID: 0000-0002-9348-3413.

Irina P. Galkina, MD, PhD, Pulmonologist, Clinical Hospital No. 6, E-mail: evseevaip@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7899-555X.

Maxim L. Maximov, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, E-mail: maksim_maksimov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8979-8084.

Olga A. Osipova, MD, PhD, Cardiologist, Consultant, Harmony of Health, E-mail: osipova_75@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-8670-5201.

Elena V. Miliutina, Intern, Harmony of Health, E-mail: milutina.elena2011@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6104-2034.

Статья поступила в редакцию 17 мая 2019 г.
Receipt date 2019 May 17.

Статья принята к публикации 24 сентября 2019 г.
Accepted for publication 2019 September 24.



УДК: 615.2

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-7

М.В. Цуркан, Е.Т. Жиликова,
Е.Ю. Тимошенко, Д.С. Марцева,
Д.К. Наплеков, В.Э. Иванова

Обоснование состава глазных капель
с витаминами для лечения аллергического
конъюнктивита

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»),
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: М.В. Цуркан (ts.mary@rambler.ru)

Аннотация

Актуальность: В наши дни достаточно большое количество человек болеют аллергическим конъюнктивитом, при этом, несмотря на достаточный рынок монокомпонентных препаратов, на рынке наблюдается дефицит комбинированных лекарственных средств на основе современных субстанций. **Цель исследования:** Теоретическое обоснование возможности использования водорастворимых витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, рутина в качестве субстанций в комбинированных офтальмологических растворах при аллергических конъюнктивитах. **Материалы и методы:** Так как в основе аллергического конъюнктивита лежит воспалительная реакция конъюнктивы, с целью улучшения течения заболевания, рационально введение в состав комбинированного препарата для его лечения компонента, способного повлиять на развитие воспаления по другому механизму действия, отличному от механизма действия основного действующего вещества. В качестве объектов исследования для возможного введения дополнительно противовоспалительного агента в глазные капли для лечения аллергического конъюнктивита нами были рассмотрены растворимые и нерастворимые в воде витамины, обладающие противовоспалительными свойствами: аскорбиновая кислота, рутин, тиамин, рибофлавин, никотиновая кислота, пиридоксин и цианокобаламин. В ходе литературного обзора была подробно рассмотрена растворимость данных витаминов в воде, их стабильность, а также наличие дополнительных свойств, способных повлиять на состояние заболевания и орган зрения в целом. **Результаты:** В ходе исследования было выявлено, что для введения в состав глазных капель на водной основе витаминов В₂, В₃, В₁₂, Р необходимо использование различных технологических приёмов, повышающих их растворимость, так как они обладают плохой растворимостью в воде, и, напротив, введение витаминов С, В₁, В₆ возможно без применения дополнительных технологических приёмов. **Заключение:** В качестве дополнительного противовоспалительного компонента в состав глазных капель на водной основе для лечения аллергического конъюнктивита возможно введение рибофлавина, никотиновой кислоты и цианокобаламина. **Ключевые слова:** аллергический конъюнктивит; витамины; противовоспалительные витамины

Для цитирования: Цуркан МВ, Жиликова ЕТ, Тимошенко ЕЮ, и др. Обоснование состава глазных капель с витаминами для лечения аллергического конъюнктивита

юнктивита. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4): 93-101. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-7

**Maria V. Tsurkan,
Elena T. Zhilyakova,
Elena Yu. Timoshenko,
Diana S. Martseva,
Denis K. Naplekov,
Veronika E. Ivanova**

Feasibility study of the eye drops composition with vitamins for the treatment of allergic conjunctivitis

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Maria V. Tsurkan (ts.mary@rambler.ru)

Abstract

Background: Today, quite a lot of people suffer from allergic conjunctivitis, despite the sufficient market of monocomponent medicines, there is a shortage of combined medicines based on modern substances on the market. **The aim of the study:** Theoretical justification of the possibility of using water-soluble B vitamins, ascorbic acid, and rutin as substances in combined ophthalmic solutions for allergic conjunctivitis. **Materials and methods:** Since the inflammatory reaction of the conjunctiva is at the heart of the allergic conjunctivitis, in order to improve the course of the disease, it is rational to introduce into the composition of a combined medicament for its treatment a component that can affect the development of inflammation by another mechanism of action which is different from the mechanism of action of the main active substance. The authors considered soluble and insoluble vitamins with anti-inflammatory properties – ascorbic acid, rutin, thiamine, riboflavin, nicotinic acid, pyridoxine and cyanocobalamin – as research objects for possible introduction of an additional anti-inflammatory agent in the eye drops for the treatment of allergic conjunctivitis. In the literature review, the authors considered in detail the solubility of these vitamins in water, their stability, and the presence of additional properties that could affect the eye in general. **Results:** In the end of the study, it was found that the introduction of vitamins B2, B3, B12, P into the eye drops on the water base requires the use of various techniques that increase their solubility, because they have poor solubility in water, and, conversely, the introduction of vitamins C, B1, B6 is possible without the use of any additional technological methods. **Conclusion:** Riboflavin, nicotinic acid and cyanocobalamin can be used as an additional anti-inflammatory component in the composition of eye drops on a water basis for the treatment of allergic conjunctivitis.

Keywords: allergic conjunctivitis; vitamins; anti-inflammatory vitamins

For citation: Tsurkan MV, Zhilyakova ET, Timoshenko EYu, et al. Feasibility study of the eye drops composition with vitamins for the treatment of allergic conjunctivitis. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):93-101. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-7

Введение. На сегодняшний день около 20% населения планеты поражено ал-

лергическим конъюнктивитом различной этиологии [1].

В основе патологии данного заболевания лежит развитие аллергической реакции немедленного или замедленного типа, возникающей в результате сформировавшейся сенсибилизации на определённый для данного организма аллерген. Данными аллергенами могут быть липиды, белки, мукополисахариды, соединения небелковой структуры, а также некоторые низкомолекулярные вещества. Наиболее часто первичный контакт аллергена с организмом, в случае аллергического конъюнктивита, происходит в результате его попадания на слизистую оболочку глаз. В случае возникновения аллергического конъюнктивита, как симптома системной аллергии, аллерген может попасть в организм парентерально, энтерально, ингаляционно, либо через кожу [2].

На развитие и предрасположенность к аллергическому конъюнктивиту оказывают большое влияние факторы риска, среди которых выделяют экологические и географические факторы, генетическую предрасположенность, а также неблагоприятные социально-бытовые условия. Так, вероятность возникновения аллергического конъюнктивита на фоне системной аллергии у ребёнка, оба родителя которого являются аллергиками, составляет 60-70%. Относительно экологических факторов, отмечено, что число людей с аллергическими заболеваниями в городах в 10-20 раз выше, чем в сельской местности, а риск развития аллергических патологий у детей, проживающих вблизи оживлённых автодорог, возрастает на 50% [3-6]. На течение аллергического конъюнктивита может повлиять и качественный состав атмосферного воздуха, который свидетельствует о неблагоприятной экологической ситуации или же о географическом расположении. Так при увеличении в атмосферном воздухе концентрации диоксида азота, наблюдалось увеличение количества обращений с жалобами на аллергический конъюнктивит [7]. Повышенное содержание озона в атмосферном воздухе не только оказывает воздействие на целостность слизистой оболочки глаза, но также и усугубляет те-

чение аллергического конъюнктивита, так как в результате его воздействия будет наблюдаться уменьшение выработки слезной жидкости, что может стать причиной дополнительного дискомфорта [8].

В зависимости от стадии заболевания, для аллергического конъюнктивита характерны такие симптомы, как: зуд, жжение, слезотечение (как защитная реакция организма, пытающегося удалить инородный аллерген с поверхности глаза), покраснение глаз (в результате расширения сосудистой сетки), отёчность (из-за повышенной проницаемости стенок сосудов и притока жидкости), светобоязнь, в тяжёлых случаях эрозии, различного рода выделения, а также ухудшение остроты зрения [9, 10, 11]. Так, сезонный аллергический конъюнктивит, встречающийся в 91,2% случаев системных поллинозов [12], в тяжёлой форме, представленный в виде атопического кератоконъюнктивита, выражается непосредственным поражением самой роговицы глаз [13]. Также стоит отметить, что при наличии аллергического конъюнктивита повышается риск возникновения близорукости, что несомненно скажется на качестве жизни в целом [14].

Маркетинговые исследования российского фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения аллергического конъюнктивита показали, что на сегодняшний день для лечения аллергического конъюнктивита преимущественно используют монокомпонентные (77%) глазные капли, нестероидной структуры (69%), с главным компонентом из группы стабилизаторов мембран тучных клеток (41%). Однако отметим, что 63% всех лекарственных средств местного применения являются импортными, а в составе комбинированных препаратов, в качестве антигистаминного компонента, используются субстанции первого поколения [9, 15].

В этой связи **целью исследования** является теоретическое обоснование возможности использования водорастворимых витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, рутина в качестве субстанций в комбинированных офтальмологических

растворах при аллергических конъюнктивитах.

Методы исследования. Статистический, аналитический, сегментационный.

Результаты и их обсуждение. Учитывая тот факт, что в развитии патологии аллергического конъюнктивита лежит воспаление слизистой оболочки глаз в результате повторного воздействия аллергена, рационально использование терапии влияющей не только на гистаминную составляющую, но и на развитие воспаления в целом.

При разработке состава и технологии офтальмологических растворов основной технологической характеристикой является растворимость действующих веществ, в данном случае витаминов, в воде.

В качестве возможного противовоспалительного агента нами были рассмотрены растворимые и нерастворимые в воде витамины, обладающие противовоспалительными свойствами, в связи с их влиянием на эффекты медиаторов воспаления. Данная группа была выбрана также по причине возможного дополнительного положительного воздействия на орган зрения в целом [16, 17].

К группе водорастворимых витаминов относятся аскорбиновая кислота, рутин, кроме того витамины группы В: тиамин, рибофлавин, никотиновая кислота, пиридоксин и цианокобаламин.

В комплексной противовоспалительной терапии известно совместное назначение витаминов С (аскорбиновая кислота) и Р (рутин). Они, уплотняя сосудистую клетку, уменьшают экссудацию, а также способствуют регенерации тканей. На ряду с противовоспалительным действием рутин проявляет антиоксидантные свойства, однако учитывая низкую растворимость в воде, рутин может создать дополнительные трудности при введении его в состав глазных капель на водной основе [18, 19].

Отдельного внимания заслуживает витамин В₂ (рибофлавин). Его противовоспалительный механизм действия отличается от механизмов других противовоспалительных витаминов. В то время, как

механизм противовоспалительного действия тиамин, никотиновой кислоты, пиридоксина и цианокобаламина основан на их воздействии на медиаторы воспаления. Рибофлавин в качестве ингибитора протеаз гасит воспаление путем восстановления провоспалительных цитокинов, обеспечивающих мобилизацию воспалительного ответа, а также ограничивающие развитие воспаления [20]. Вместе с противовоспалительным действием он может улучшить состояние больного в целом. Принимая активное участие в процессах клеточного дыхания и способствуя поглощению клетками кислорода он снижает усталость глаз, а также способствует регенерации глаза при повреждении. Дополнительным положительным эффектом рибофлавина является то, что он играет определённую роль в предотвращении катаракты и улучшает состояние органа зрения в целом [4, 21].

На ряду с противовоспалительным эффектом тиамин (витамин В₁) обладает противозудным и гипосенсибилизирующим действием, однако врачи сталкиваются с проблемой частого развития аллергических реакций при его использовании. Этот побочный эффект очень важен, так как в случае введения тиамин в состав глазных капель будет непосредственный контакт с конъюнктивой, а допустить повторной аллергии ни в коем случае нельзя [22].

Витамин В₃ оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие, однако он также расширяет мелкие сосуды и вызывает сухость слизистой оболочки глаз, что вызовет дополнительный дискомфорт при лечении любого воспалительного заболевания глаз [23].

Витамины В₆ и В₁₂ обладают сходным противовоспалительным действием. Отметим, что при применении витамина В₆ следует строго следить за дозировками, так как использование высоких терапевтических доз может привести к такому отрицательному эффекту, такому как, чувство «песка» в глазах. Избежать проявления данного побочного эффекта можно путём

добавления рибофлавина (витамин В₂) [18].

Цианокобаламин (витамин В₁₂), помимо противовоспалительного и антиоксидантного действия так же способен повышать неспецифическую сопротивляемость к бактериальным инфекциям, что является положительным эффектом в терапии аллергического конъюнктивита. Вместе с тем отметим, что цианокобаламин является единственным представите-

лем своей группы, который подавляет продукцию Т-лимфоцитов, продуцирующих медиаторы воспаления, в то время как остальные водорастворимые витамины действуют лишь непосредственно на медиаторы воспаления [24, 25].

Однако при использовании цианокобаламина следует учитывать, что он способен к кумуляции, поэтому необходим четкий контроль дозировок при его использовании [18].

Таблица

Растворимость в воде витаминов с противовоспалительной активностью

Table

Water solubility of vitamins with anti-inflammatory activity

Растворимость	Легко растворим	Умеренно растворим	Мало растворим	Практически нерастворим
Примерное количество воды (мл), необходимое для растворения 1 г вещества	от 1 до 10 включительно	от 30 до 100 включительно	от 100 до 1000 включительно	более 10 000
Витамины	Витамин С (аскорбиновая кислота)	Витамин В ₃ (никотиновая кислота)	Витамин В ₂ (рибофлавин)	Витамин Р (рутин)
	Витамин В ₁ (тиамин)	Витамин В ₁₂ (цианокобаламин)		
	Витамин В ₆ (пиридоксин)			

Говоря о растворимости витаминов в воде, речь идёт об условном разделении витаминов на водо- и жирорастворимые [18, 26]. Действительная степень растворимости витаминов, в соответствии с показателями растворимости в Государственной Фармакопее XIII-го издания и информацией о растворимости данных витаминов из Государственной Фармакопее XII-го издания представлена в таблице 1 «Растворимость в воде витаминов с противовоспалительной активностью».

Из таблицы 1 следует, что для введения субстанций никотиновой кислоты, цианокобаламина, рибофлавина или рутина в состав водного раствора, необходимо увеличивать их растворимость. Для этого используют такие методы как: диспергирование, введение солюбилизующих агентов, включение веществ в комплексы.

Известно увеличение растворимости рутина в воде путём создания моно- или бикомпонентных твёрдых дисперсий с носителем в качестве высокодисперсной твёрдой фазы [27].

Также при использовании данных витаминов в составе глазных капель на водной основе, немаловажным показателем также является стабильность. Рутин, никотиновая кислота и пиридоксин устойчивы к действию кислот и щелочей, причём никотиновая кислота способна сохранять свою биологическую активность даже после кипячения и автоклавирования, а рибофлавин и тиамин разрушаются в щелочных растворах, особенно при нагревании, но стабильны в кислых водных растворах [18].

Известно, что субстанция аскорбиновой кислоты является достаточно устойчи-

вым соединением, однако её водные растворы в присутствии воздуха, особенно в щелочной или кислой среде, быстро окисляются [28, 29].

В свою очередь, стоит отметить, что субстанция цианокобаламина разрушается под действием окислителей, восстановителей и света, при этом водные растворы цианокобаламина с рН 4,0-7,0 достаточно устойчивы. Так как оптимальное значение рН глазных капель равно 7,0 это позволяет сделать вывод о стабильности данного витамина при введении его в состав глазных капель [30, 31].

Заключение. На основании изученных данных установлено, что использование витаминов С, В₁, В₆ в офтальмологических растворах возможно. Для создания составов глазных капель с витаминами В₂, В₃, В₁₂, Р необходима разработка технологии увеличения их растворимости.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Recent Patents and Emerging Therapeutics in the Treatment of Allergic Conjunctivitis / G.P. Mishra [et al.] // Author manuscript. 2011. Vol. 5(1). P. 26-36. DOI: <https://doi.org/10.2174/187221311794474883>
2. Медуницына Е.Н. Комплексная терапия аллергических проявлений в период обострения // Медицинский совет. 2015. N 7. С. 59-63.
3. Смирнова С.В., Таптыгина Е.В., Бронникова Е.П. Аллергия и псевдоаллергия: экологические аспекты географической патологии // Экология человека. 2017. N 7. С. 3-10.
4. Халимов А.Р. Прекорнеальная плёнка рибофлавина в системе ультрафиолетового кросслинкинга роговицы. Ex-vivo исследование // Медицинский вестник Башкортостана. 2017. Т. 12, N 1(67). С. 65-67.
5. The Impact of Family History of Allergy on Risk of Food Allergy: A Population-Based Study of Infants / J.J. Koplin [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2011. N 10. P. 5364-5377. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph10115364>
6. The Cohort for Childhood Origin of Asthma and allergic diseases (COCOA) study: design, rationale and methods / Y. Yang [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. 2014. Vol. 109. P. 14. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-109>
7. Ambient air pollution, weather changes, and outpatient visits for allergic conjunctivitis: A retrospective registry study [Electronic] / J. Hong [et al.] // Scientific Reports. 2016. N 6. URL: <https://www.nature.com/articles/srep23858> (accessed 27 March 2018).
8. Effects of Exposure to Ozone on the Ocular Surface in an Experimental Model of Allergic Conjunctivitis / H. Lee [et al.] // PLoS One. 2017. Vol. 12(2). P. e0173328. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173328>
9. Цуркан М.В., Марцева Д.С. Маркетинговый анализ лекарственных препаратов для лечения аллергического конъюнктивита // Национальный фармацевтический университет. 2017. N 3. С. 348-350.
10. Ackerman St., Smith L.M., Gomes P.J. Ocular itch associated with allergic conjunctivitis: latest evidence and clinical management // Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2016. Vol. 7(1). P. 52-67. DOI: <https://doi.org/10.1177/2040622315612745>
11. Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus / A.K. Cingu [et al.] // International Journal of Ophthalmology. 2013. Vol. 6(3). P. 370-374. DOI: [10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.21](https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.21)
12. Нарзикулова К.И., Кодирова Ш.Р., Абдуллаева Г.Д. Сравнительная оценка эффективности препарата Паллада при лечении аллергических конъюнктивитов // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2016. Т. 4, N 3(14). С. 67-69.
13. γδ T Cells Are Required for Maximal Expression of Allergic Conjunctivitis / N.J. Reyes [et al.] // Investigative ophthalmology & visual science. 2011. Vol. 52(5). P. 2211-2216.
14. Allergic Conjunctivitis-induced Retinal Inflammation Promotes Myopia Progression / Ch.-Ch. Wei [et al.] // EbioMedicine. 2018. N 28. P. 274-286. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.024>
15. Цуркан М.В., Жияякова Е.Т. Обоснование разработки состава офтальмологического лекарственного средства для лечения аллергического конъюнктивита // Национальный фармацевтический университет. 2017. N 2. С. 218-222.
16. Строков И.А., Дроконова О.О., Ахмеджанова Л.Т. Комбинированная терапия боли в спине витаминами группы В и нестероидными противовоспалительными средствами //

Медицинский совет. 2013. N 12. С. 34-37.

17. Effect of Diclofenac with B Vitamins on the Treatment of Acute Pain Originated by Lower-Limb Fracture and Surgery [Electronic] / H.A. Ponce-Monter [et al.] // Pain Res Treatment. 2012. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206375 (accessed 27 March 2018).

18. Бреженер С.М. Витамины и их клиническое применение. Москва: Медицина, 1966. С. 50-240.

19. Оценка стабильности фенольных соединений и флавоноидов в лекарственных растениях в процессе их хранения / З.А. Термешев [и др.] // Химия растительного сырья. 2011. N 4. С. 193-198.

20. Dey S., Bishayi B. Riboflavin along with antibiotics balances reactive oxygen species and inflammatory cytokines and controls Staphylococcus aureus infection by boosting murine macrophage function and regulates inflammation // Journal of Inflammation. 2016. N 36. P. 13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12950-016-0145-0>

21. Динамика содержания рибофлавина во влаге передней камеры глаза кролика при трансэпителиальном насыщении роговицы / М.М. Бикбов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. N 8(4). С. 58-61.

22. Kennedy D.O. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy – A Review // Nutrients. 2016. Vol. 8(2). P. 68-97. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8020068>

23. Niacin Inhibits Vascular Inflammation via Downregulating Nuclear Transcription Factor- κ B Signaling Pathway [Electronic] / Y. Si [et al.] // Hindawi Publishing Corporation: Mediators of Inflammation. 2014. Article ID 263786. URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/263786/abs/> (accessed 27 March 2018). DOI: 10.1155/2014/263786

24. Anti-nociceptive and Anti-inflammatory Effects of Cyanocobalamin (Vitamin B12) Against Acute and Chronic Pain and Inflammation in Mice / H. Hosseinzadeh [et al.] // Arzneimittelforschung. 2012. Vol. 62(7). P. 324-329. DOI: 10.1055/s-0032-1311635

25. Monajjemzadeh F., Zakeri-Milan P., Valizadeh Effects of Formulation Variables and Storage Conditions on Light Protected Vitamin B₁₂ Mixed Parenteral Formulations // Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2014. Vol. 4(4). P. 329-338. DOI: 10.5681/apb.2014.048

26. Быковченко И. Витаминная пробле-

ма и её решение // Ремедиум. 2013. N 10. С. 42-45.

27. Изучение растворимости рутина из твёрдых дисперсий / И.В. Ковальский [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2013. Т. 47, N 11. С. 42-45.

28. Зайченко А.В., Лыткин Д.В., Коваленко Е.Н. Фармацевтическое основание комбинации действующих и вспомогательных веществ в составе препарата Мильгамма® ампулы // Международный неврологический журнал. 2015. N 1(71). С. 106-109.

29. Monajjemzadeh F., Zakeri-Milan P., Valizadeh Effects of Formulation Variables and Storage Conditions on Light Protected Vitamin B₁₂ Mixed Parenteral Formulations // Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2014. Vol. 4(4). P. 329-338. DOI: 10.5681/apb.2014.048

30. Шнайндман Л.О. Производство витаминов. Москва: Пищевая промышленность, 1973. С. 237-242.

31. Chemical stability study of vitamins thiamine, riboflavin, pyridoxine and ascorbic acid in parenteral nutrition for neonatal use / D.O. Ribeiro [et al.] // Nutrition Journal. 2011. N 10. P. 47-55. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-47>

References

1. Mishra GP, Tamboli V, Jwala J, Mitra AK. Recent Patents and Emerging Therapeutics in the Treatment of Allergic Conjunctivitis. Author manuscript. 2011;5(1):26-36. DOI: <https://doi.org/10.2174/187221311794474883>

2. Medunitsyna EN. [Complex therapy of allergic manifestations in the period of exacerbation]. Meditsinskii sovet. 2015;7:59-63. Russian.

3. Smirnova SV, Tapygina EV, Bronnikova EP. [Allergy and pseudo-allergy: ecologic aspects of geographic pathology]. Ekologiya che-loveka. 2017;7:3-10. Russian.

4. Khalimov AR. [Riboflavin film in UV corneal cross-linking. ex vivo study]. Meditsinskii vestnik Bashkortostana. 2017;12(1(67)):65-65. Russian.

5. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, et al. The Impact of Family History of Allergy on Risk of Food Allergy: A Population-Based Study of Infants. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2011;10:5364-5377. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph10115364>

6. Yang H, Lee S, Suh DI, et al. The Cohort for Childhood Origin of Asthma and allergic diseases (COCOA) study: design, rationale and

methods. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014;109:14. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-109>

7. Hong J, Zhong T, Li H, et al. Ambient air pollution, weather changes, and outpatient visits for allergic conjunctivitis: A retrospective registry study. *Scientific Reports* [Internet]. 2016 [cited 2018 March 27];6. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep23858>.

8. Lee H, Kim EK, Kim HY, et al. Effects of Exposure to Ozone on the Ocular Surface in an Experimental Model of Allergic Conjunctivitis. *PLoS One*. 2017;12(2):e0173328. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173328>.

9. Tsurkan MV, Martseva DS. [Marketing analysis of medicines for the treatment of allergic conjunctivitis]. *Natsionalnyi farmatsevtichnyi universitet*. 2017;3:348-350. Russian

10. Ackerman St, Smith LM, Gomes PJ. Ocular itch associated with allergic conjunctivitis: latest evidence and clinical management. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2016;7(1):52-67. DOI: <https://doi.org/10.1177/2040622315612745>

11. Cingu AK, Cinar Ya, Turkcu FM, et al. Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. *International Journal of Ophthalmology*. 2013;6(3):370-374. DOI: [10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.21](https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.21)

12. Narzikulova KI, Kodirova ShR, Abdullaeva GD. [Comparative assessment of efficiency of pallada preparation in the treatment of allergic conjunctivitis]. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Cheliabinskoi oblasti*. 2016;4(3(14)):67-69. Russian.

13. Reyes NJ, Mayhew E, Chen PW, et al. $\gamma\delta$ T Cells Are Required for Maximal Expression of Allergic Conjunctivitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(5):2211-2216.

14. Wei Ch-Ch, Kung Yung-J, Sheng ChCh, et al. Allergic Conjunctivitis-induced Retinal Inflammation Promotes Myopia Progression. *EbioMedicine*. 2018;28:274-286. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.024>

15. Tsurkan MV, Zhilyakova ET. [Rationale for the development of the composition of the ophthalmic medicament for the treatment of allergic conjunctivitis]. *Natsionalnyi farmatsevtichnyi universitet*. 2017;2:218-222. Russian.

16. Stokov IA, Dronkova OO, Akhmedzhanova LT. [Combination therapy of back pain with B vitamins and non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Meditsinskii sovet*. 2013;12:34-37. Russian.

17. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernandez AF, et al. Effect of Diclofenac with B Vitamins on the Treatment of Acute Pain Originated by Lower-Limb Fracture and Surgery. *Pain Res Treatment* [Internet]. 2012 [cited 2018 March 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206375>.

18. Bremener SM. [Vitamins and their clinical application]. Moscow: Meditsina; 1966. Russian.

19. Temerdashev ZA, Frolova NA, Tsiupko TG, et al. [Estimation of the stability of phenolic compounds and flavonoids in herbs during storage]. *Khimiia rastitel'nogo syrya*. 2011;4:193-198. Russian.

20. Dey S, Bishayi B. Riboflavin along with antibiotics balances reactive oxygen species and inflammatory cytokines and controls *Staphylococcus aureus* infection by boosting murine macrophage function and regulates inflammation. *Journal of Inflammation*. 2016;36:13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12950-016-0145-0>

21. Bikbov MM, Khalimov AR, Bikbova GM, et al. [Dynamics of the riboflavin content in the moisture of the anterior chamber of the rabbit eye with transepithelial saturation of the cornea]. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2013;8(4):58-61. Russian.

22. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy – A Review. *Nutriens*. 2016;8(2):68-97. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8020068>

23. Si Y, Zhang Y, Zhao J, et al. Niacin Inhibits Vascular Inflammation via Downregulating Nuclear Transcription Factor- κ B Signaling Pathway. *Hindawi Publishing Corporation: Mediators of Inflammation* [Internet]. 2014 [cited 2018 March 27]; Article ID 263786. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/263786/abs/>. DOI: [10.1155/2014/263786](https://doi.org/10.1155/2014/263786)

24. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M, Sarnavazi MS, Etemad L. Antinociceptive and Anti-inflammatory Effects of Cyanocobalamin (Vitamin B12) Against Acute and Chronic Pain and Inflammation in Mice. *Arzneimittelforschung*. 2012;62(07):324-329. DOI: [10.1055/s-0032-1311635](https://doi.org/10.1055/s-0032-1311635)

25. Yamashiki M, Nishimura A, Kosaka Y. Effects of methylcobalamin (vitamin B₁₂) on vitro cytokine production of peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Lab Immunol*. 1992;37(4):173-182.

26. Bykovchenko I. [Vitamin problem and

its solution]. *Remedium*. 2013;10:42-45. Russian.

27. Kovalskiy IV, Krasnyuk II, Krasnyuk II (j), et al. [A study of the solubility of rutin from solid dispersions]. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2013;47(11):42-45. Russian.

28. Zaichenko AV, Lytkin DV, Kovalenko EN. [Pharmaceutical feasibility for the combinations of active ingredients and excipients contained in Milgamma® Ampules]. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2015;1(71):106-109. Russian.

29. Monajjemzadeh F, Zakeri-Milan P, Valizadeh H. Effects of Formulation Variables and Storage Conditions on Light Protected Vitamin B₁₂ Mixed Parenteral Formulations. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2014;4(4):329-338. DOI: 10.5681/apb.2014.048

30. Shnaydman LO. [Production of vitamins]. Moscow: Pishchevaya promyshlennost; 1973. Russian.

31. Ribeiro DO, Pinto DC, Mauricio L, et al. Chemical stability study of vitamins thiamine, riboflavin, pyridoxine and ascorbic acid in parenteral nutrition for neonatal use. *Nutrition Journal*. 2011;10:47-55. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-47>

Информация об авторах

Мария Викторовна Цуркан, студентка 5 курса по направлению подготовки 33.05.01 Фармация, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: ts.mary@rambler.ru.

Елена Теодоровна Жиликова, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru.

Елена Юрьевна Тимошенко, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru.

Диана Сергеевна Марцева, аспирантка третьего года обучения по направлению подготовки 33.06.01 Фармация, образовательная программа: Технология получения лекарств, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: martseva@bsu.edu.ru.

Денис Константинович Наплеков, аспирант второго года обучения по направлению подготовки 33.06.01 Фармация, образовательная программа: Технология получения лекарств, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: 783767@bsu.edu.ru.

Вероника Эдуардовна Иванова, аспирант первого года обучения по направлению подготовки 33.06.01 Фармация, образовательная программа: Технология получения лекарств, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: ivanova_v@bsu.edu.ru.

Information about the authors

Maria V. Tsurkan, 5th-year Student of the Direction 33.05.01 Pharmacy, Belgorod State National Research University, E-mail: ts.mary@rambler.ru.

Elena T. Zhilyakova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod State National Research University, E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru.

Elena Yu. Timoshenko, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod State National Research University, E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru.

Diana S. Martseva, 3^d-year Post-graduate Student of the Direction 33.06.01 Pharmacy, Educational Program: Technology of Pharmaceutical Manufacturing, Belgorod State National Research University, E-mail: martseva@bsu.edu.ru.

Denis K. Naplekov, 2^d-year Post-graduate Student of the Direction 33.06.01 Pharmacy, Educational Program: Technology of Pharmaceutical Manufacturing, Belgorod State National Research University, E-mail: 783767@bsu.edu.ru.

Veronika E. Ivanova, 1st-year Post-graduate Student of the Direction 33.06.01 Pharmacy, Educational Program: Technology of Pharmaceutical Manufacturing, Belgorod State National Research University, E-mail: ivanova_v@bsu.edu.ru.

Статья поступила в редакцию 22 апреля 2019 г.
Receipt date 2019 April 22.

Статья принята к публикации 21 августа 2019 г.
Accepted for publication 2019 August 21.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА CLINICAL MEDICINE



УДК 613.9; 612.67; 612.66

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-8

А.Н. Ильницкий^{1,2},
К.И. Прощаев^{1,2},
Х. Матейовска-Кубешова³,
Е.И. Коршун^{1,2}

Возрастная жизнеспособность в геронтологии
и гериатрии (обзор)

¹ Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,

ул. 1-я Аэропортовская, д. 6, г. Москва, 125319, Российская Федерация

² Республиканская общественная организация «Белорусское республиканское геронтологическое общественное объединение»,

ул. Калинина, д.4, г. Минск, 220012, Республика Беларусь

³ Медицинский факультет университета им. Масарыка,
ул. Камениц, д. 753/5, г. Брно, 62500, Чешская Республика

Автор для переписки: Е.И. Коршун (dr.elenakorshun@gmail.com)

Аннотация

Актуальность: В настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни и увеличением потребности в развитии специализированных видов медицинских, социальных, психологических, духовных услуг людям старших возрастных групп происходит переосмысление старения как этапа жизни человека. **Цель исследования:** На основе литературных данных изучить современное понятие возрастной жизнеспособности в геронтологии и гериатрии. **Материалы и методы:** Изучены данные литературы по поисковым словам: возрастная жизнеспособность, функциональная способность, среда жизнедеятельности, синдром старческой астении, старение, геронтология, гериатрия, intrinsic capacity, functional ability, resilience за 2008-2019 год в компьютерных базах данных: PubMed, Medical-Science, Elibrary, Ceeol, JSTOR, Web of Science, Scopus. **Результаты:** Согласно позиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нормальное старение характеризуется несколькими позициями. К ним относятся индивидуальная жизнеспособность (intrinsic capacity), среда жизнедеятельности и функциональная способность (functional ability). В последнее время к этому перечню все большее количество специалистов в области геронтологии и гериатрии рекомендуют добавлять возрастную жизнеспособность (resilience). Возрастная жизнеспособность – это био-психо-социальный феномен у людей старших возрастных групп, суть которого заключается в возможности мобилизации ресурсов индивидуальной жизнеспособности на поддержание функциональной способности гериатрического пациента при воздействии неблагоприятных факторов внутренней или внешней среды. Синдром старческой астении и возрастная жизнеспособность являются противоположными, но взаимодополняющими состояниями, которые характеризуют гериатрического пациента. Основные опросники и шкалы для выявления уровня возрастной

жизнеспособности являются следующие: шкала возрастной жизнеспособности (Resilience Scale); шкала возрастной жизнеспособности Коннора-Дэвидсона (the Connor-Davidson Resilience Scale); шкала возрастной жизнеспособности Харди-Джилла (Hardy-Gill Resilience Scale); шкала многомерной индивидуальной и межличностной оценки возрастной жизнеспособности (multidimensional individual and interpersonal resilience measure, MIRM). **Заключение:** Конкретизация основной цели геронтопрофилактики посредством возрастной жизнеспособности позволит сделать профилактические программы в геронтологии и гериатрии более таргетными, ориентированными как на биологический, так и психо-социальный компоненты, а применяемые методы и методики целевыми, направленными на конкретные изменения пожилого возраста, что в конечном итоге позволит повысить качество жизни и уровень достоинства гериатрических пациентов.

Ключевые слова: возрастная жизнеспособность; функциональная способность; среда жизнедеятельности; синдром старческой астении; старение; геронтология; гериатрия; intrinsic capacity; functional ability; resilience

Для цитирования: Ильницкий АН, Прощаев КИ, Матейовска-Кубешова Х, и др. Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):102-116. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-8

Andrey N. Initski^{1,2},
Kirill I. Prashchayeu^{1,2},
Hana Matejovska-Kubesova³,
Elena I. Korshun^{1,2}

Resilience in gerontology and geriatrics (review)

¹ Research Medical Center «Gerontology»,

6 1-ya Aeroportovskaya St., Moscow, 125319, Russia

² Belarusian Republican Gerontological Public Association,

4 Kalinin St., Minsk, 220012, Republic of Belarus

³ Medical Faculty of the Masaryk University,

753/5 Kamenits St., Brno, 62500, Czech Republic

Corresponding author: Elena I. Korshun (dr.elenakorshun@gmail.com)

Abstract

Background: Currently, due to the increase in life expectancy and the increasing need for the development of specialized types of medical, social, psychological, and spiritual services to people of older age groups, there is a rethinking of aging as a stage of human life. **The aim of the study:** To study the modern concept of resilience in gerontology and geriatrics on the basis of literature data. **Materials and methods:** We studied the literature data using the following key words: resilience, functional ability, life environment, the frailty syndrome, aging, gerontology, geriatrics, intrinsic capacity, functional ability for 2008-2019 in computer databases: PubMed, Medical-Science, Elibrary, Ceeol, JSTOR, Web of Science, Scopus. **Results:** According to the World Health Organization (WHO), normal aging is characterized by several criteria. These include intrinsic capacity, life environment and functional ability. Recently, an increasing number of specialists in the field of gerontology and geriatrics recommend adding to this list such notion as resilience. The re-

silience is a bio-psycho-social phenomenon in people of older age groups, the essence of which is the possibility of mobilizing resources of individual viability to maintain the functional ability of the geriatric patient under the influence of adverse factors of the internal or external environment. The frailty syndrome and the resilience are opposite but complementary conditions that characterize the geriatric patient. The main questionnaires and scales for identifying the level of age viability are the following: the Resilience Scale; the Connor-Davidson Resilience Scale; the Hardy-Gill Resilience Scale; the scale of multidimensional individual and interpersonal assessment of age viability (MIIRM). **Conclusion:** Concretization of the main goal of gerontoprevention through resilience will make preventive programs in gerontology and geriatrics more targeted, focused on both biological and psycho-social components, and the applied methods and techniques targeted, aimed at specific changes in old age, which will ultimately improve the quality of life and dignity of geriatric patients.

Keywords: resilience; functional ability; life environment; the frailty syndrome; aging; gerontology; geriatrics; intrinsic capacity; functional ability

For citation: Ilnitski AN, Prashchayeu KI, Matejovska-Kubesova H, et al. Resilience in gerontology and geriatrics (review). Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):102-116. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-8

Современный концепт старения

В настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни и увеличением потребности в развитии специализированных видов медицинских, социальных, психологических, духовных услуг людям старших возрастных групп происходит переосмысление старения как этапа жизни человека [1]. В частности, появилось новое определение так называемого нормального старения, которое означает переход от «привычного» или «обычного» старения к «успешному» [1, 2].

Под «привычным»/«обычным» старением подразумевается общепринятый в массовом сознании визуальный паттерн старения, который характеризуется функциональным дефицитом и его проявлениями, то есть наличием трости, нарушенной походкой, тремором, общей неухоженностью, немощностью, депрессией, сниженным фоном настроения и другими атрибутами дефицитов, ассоциированных с возраст-ассоциированными заболеваниями. При этом наиболее общей чертой такого понимания старости как этапа жизни является отсутствие смыслов, целей к дальнейшей активности деятельности [3, 4].

Под «успешным» старением подразумевается прямо противоположная психологическая ситуация, когда у человека при наличии описанных внешних признаков старения имеет место положительная установка на жизнедеятельность, а имеющиеся возраст-ассоциированные клинические состояния и характерные для поздних этапов жизни проблемы, такие как выход на пенсию, одиночество, уход из жизни близких людей и прочие служат основой не для развития повышенной уязвимости (синдром старческой астении), а, напротив, работают на адаптацию, формирование целей и смыслов старшего возраста, несмотря на физиологические дефициты и психологические потери [4].

Основой для подобной адаптивности людей старших возрастных групп является новое для современных геронтологии и гериатрии понятие, обозначаемое как *возрастная жизнеспособность* [4, 5].

Вопросы терминологии

Согласно позиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нормальное старение характеризуется несколькими позициями. К ним относятся индивидуальная жизнеспособность (*intrinsic capacity*), среда жизнедеятельности и функциональ-

ная способность (functional ability). В последнее время к этому перечню все большее количество специалистов в области геронтологии и гериатрии рекомендуют добавлять возрастную жизнеспособность (resilience) [4, 5, 6].

Индивидуальная жизнеспособность – это сочетание всех физических и психических возможностей человека, которое складывается из нескольких доменов. Они следующие: когнитивный (состояние когнитивных способностей, самоконтроля, возможность самостоятельного принятия решений, способность к усвоению новых навыков и пр.), двигательный (состояние баланса, походки, наличие/отсутствие саркопении), психологический (установки на «успешное» старение, фон настроения), сенсорный (состояние зрения, слуха, обоняния, осязания), телесный (наличие возраст-ассоциированной патологии, мультиморбидность, полипрагмазия, гормональный фон и пр.) домены [5,6].

Среда жизнедеятельности – совокупность всех внешних условий жизни, которые окружают пожилого человека в повседневной жизни. Например, наличие/отсутствие лифта, что при патологии опорно-двигательного аппарата может ограничивать способность к передвижению; плохо подобранные очки, что приведет к снижению способности воспринимать информацию из печатных источников; отсутствие поручней в ванной комнате, что может потенциально привести к развитию синдрома падений [7, 8].

Функциональная способность – это конечный итог взаимодействия индивидуальной жизнеспособности пожилого человека и среды его обитания. ВОЗ рассматривает функциональную способность как ключевое понятие в оказании комплексной помощи старшему поколению. В частности, в рекомендациях ВОЗ по оказанию помощи на уровне общины при снижении индивидуальной жизнеспособности «Комплексная помощь пожилым людям» отмечается, что «в настоящее время системы здравоохранения нередко лучше приспособлены к реагированию на эпизодические

потребности в медицинской помощи, чем к удовлетворению более сложных, хронических потребностей, которые обычно возникают с возрастом. Существует неотложная потребность в разработке и применении комплексных скоординированных подходов к оказанию первичной медицинской помощи, с помощью которых можно предотвращать, замедлять или обращать вспять снижение индивидуальной жизнеспособности, а в тех случаях, когда такое снижение неизбежно, помогать пожилым людям компенсировать его таким образом, чтобы они могли максимально использовать свои функциональные способности» [1, 9, 10].

Надо отметить, что поражение индивидуальной жизнеспособности довольно активно изучается в гериатрии на протяжении последних десяти – пятнадцати лет. В этой связи разработана концепция гериатрических синдромов, то есть дефицитов, которые в значительной степени снижают адаптацию пожилого человека. В мировой практике признано, что основным гериатрическим синдромом и состоянием, отражающим дефицитарные проявления неблагополучного типа старения является синдром старческой астении (frailty) [11, 12, 13]. Однако в последнее время внимание специалистов все больше привлекает прямо противоположное явление, то есть не возраст-обусловленный дефицит и повышенная уязвимость гериатрического пациента разнообразным внешним и внутренним факторам, а наличие у него потенциальных возможностей для адаптации и возможность мобилизации адаптационных механизмов, позволяющих преодолевать неблагоприятные соматические, психологические, психические ситуации и сохранить движение по траектории «успешного» старения. Подобное состояние, характеризующее не дефициты, а резервы адаптации получило название возрастная жизнеспособность [14, 15].

Возрастная жизнеспособность – это био-психо-социальный феномен у людей старших возрастных групп, суть которого заключается в возможности мобилизации

ресурсов индивидуальной жизнеспособности на поддержание функциональной способности гериатрического пациента при воздействии неблагоприятных факторов внутренней или внешней среды [10, 16, 17]. Следует отметить, что впервые термин возрастная жизнеспособность был применен в литературе по психопатологии и был связан с такими понятиями как возможность позитивной психологии, развития личности, активации внутренних психологических резервов при воздействии неблагоприятной жизненной стрессовой ситуации. Иначе говоря, возрастную жизнеспособность можно расценить как возможность поддержания физического и психического здоровья перед лицом серьезных жизненных невзгод [18, 19].

Возрастная жизнеспособность и синдром старческой астении

В последнее время появляется все больше эмпирических данных и публикаций по поводу отличия возрастной жизнеспособности и синдрома старческой астении. Наиболее характерными являются следующие различительные признаки [8, 20, 21]:

— принцип формирования – синдром старческой астении формируется из других гериатрических синдромов, которые, по сути, являются дефицитарными (синдром падений, депрессия, недостаточность питания, ограничение подвижности, снижение уровня активности в повседневной жизни), возрастная жизнеспособность основана на имеющихся остаточных адаптационных, резервных возможностях;

— характеристика воздействия – синдром старческой астении подразумевает лечение, возрастная жизнеспособность – понятие из сферы профилактики;

— источник воздействия – пациентами с синдромом старческой астении занимается система здравоохранения, возрастная жизнеспособность понятие более широкое, ее укрепление входит в задачи социальной помощи, волонтеров, микроокружения пациентов, в широком смысле – местной общины (community);

— продолжительность воздействия – при синдроме старческой астении медицинская помощь осуществляется мультидисциплинарной командой специалистов, при этом продолжительность воздействия регламентировано протоколами оказания медицинской помощи; возрастная жизнеспособность предполагает длительное наблюдение за человеком с самых разных точек зрения, от состояния жилища до духовной помощи;

— вовлеченность среды обитания – при синдроме старческой астении ограничено в связи с ориентацией на коррекцию гериатрических дефицитов, при возрастной жизнеспособности – пожилой человек рассматривается через призму среды жизнедеятельности и потому ее изменение важно для повышения диапазона адаптации к стрессу.

Таким образом, синдром старческой астении и возрастная жизнеспособность являются противоположными, но взаимодополняющими состояниями, которые характеризуют гериатрического пациента. Следует отметить, что в последние годы отмечается усиление внимания к понятию возрастной жизнеспособности в свете развития системы долговременного ухода, которая является более широким взглядом на пожилого человека и призвана не столько коррегировать гериатрические дефициты, но оказывать стимулирующий био-психо-социальный уход [6, 22, 23].

Биология возрастной жизнеспособности

Основными компонентами формирования возрастной жизнеспособности с точки зрения биологии являются следующие: адекватное возрасту и имеющимся заболеваниям функционирование оси гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников, генетические и эпигенетические влияния, нейрохимические особенности функционирования организма (нейротрансмиттеры, нейропептиды, гормоны), статус хронического иммунного воспаления и оксидативный статус, состояние микробиоты кишечника, иммунный статус [23, 24, 25].

Ось гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников признана в качестве одного из ведущего звена формирования возрастной жизнеспособности. Известно, что повышение содержания и активности кортикотропин-релизинг фактора приводит к снижению когнитивных способностей, развитию предрасположенности к сердечно-сосудистым, психическим заболеваниям, иммунным и метаболическим нарушениям, что в свою очередь снижает уровень возрастной жизнеспособности. Показателем активности оси гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников является кортизол, повышение его уровня свидетельствует о наличии хронического стресса. Наиболее высокий уровень кортизола отмечается в 8:30 утра, затем в течение дня его уровень снижается, а минимальные значения регистрируются за несколько часов до сна. При неблагоприятном профиле старения уровень кортизола увеличивается, при этом, чем выше степень ограничения подвижности, тем выше базальный уровень этого гормона. Кроме того, в ряде исследований было показано, что психологическая поддержка и регулирование эмоционального фона способствовало нормализации уровня кортизола, а значит и купированию биологических проявлений хронического стресса [23, 26, 27].

Генетические и эпигенетические влияния. Известно, что ряд ключевых генов, например, SLC6A4, COMT, BDNF, FKBP5 и прочие ассоциированы с формированием возрастной жизнеспособности. Так, ген SLC6A4 обуславливает экспрессию рецепторов к серотонину, что обуславливает формирование благоприятного типа старения за счет более высокой возрастной жизнеспособности [28].

Нейрохимические особенности деятельности организма являются предметом воздействия на возрастную жизнеспособность. Сейчас активно изучается вклад нейротрофинов – белков, принимающих участие в формировании межнейронных взаимодействий и сетей головного мозга. В частности, стал известен вклад мозгового нейротрофического фактора BDNF в

рост, дифференцировку и поддержание активности нейронов [23]. Этот белок участвует в формировании синаптической пластичности, то есть защите межнейронных связей от отрицательного воздействия оксидативного стресса, метаболических и экзотоксических влияний. При снижении активности мозгового нейротрофического фактора BDNF имеет место нарушение качества межнейронных связей, что сопровождается развитием когнитивного дефицита и снижением уровня адаптации центральной нервной системы к стрессовым воздействиям. Значительную роль в формировании должного уровня возрастной жизнеспособности играют системы серотонина, адреналина и норадреналина, дофамина [29, 30].

Хроническое иммунное воспаление – это важное звено в формировании адаптационных возможностей пожилого человека. Так, например, хорошо известна цитокиновая гипотеза депрессии. Провоспалительные цитокины способны достигать центральной нервной системы и в ответ на общие стрессовые воздействия инициировать в ней патологические процессы. Это достигается опосредованно за счет стимуляции блуждающего нерва и влияния на регуляторные центры ствола головного мозга, а также при прямом проникновении через гематоэнцефалический барьер. В свою очередь это приводит к развитию, в ответ на стресс, хронического иммунного воспаления в ткани самого головного мозга. Стало известно, что по мере увеличения возраста также изменяется реакция микроглии на циркулирующие провоспалительные цитокины, она становится гиперактивной в плане стимуляции локальных церебральных иммунных клеток и обладает прямым отрицательным влиянием на нейрогенез. В совокупности эти факторы приводят к снижению возрастной жизнеспособности, повышению риска развития нейродегенеративных заболеваний головного мозга, прежде всего болезни Альцгеймера [23, 31, 32].

Оксидативный стресс также важный фактор снижения возрастной жизнеспособности

способности и характеризуется дисбалансом между активными формами кислорода и антиоксидантами, что приводит к необратимому повреждению протеинов, липидов и углеводов. Важным в плане снижения возрастной жизнеспособности при оксидативном стрессе является повышение проницаемости для циркулирующих активных агентов кислорода в системе гематоэнцефалического барьера, а ткань головного мозга обладает высокой чувствительностью к оксидативным повреждениям, что способствует формированию астенического синдрома и снижению сопротивляемости к стрессу. В последнее время появились новые препараты, которые приводят к снижению выраженности оксидативного стресса в ткани головного мозга, что способствует повышению уровня возрастной жизнеспособности [33, 34, 35].

По специальному заказу лаборатории «ГЕРОНТИОН» в Институте физико-органической химии Национальной Академии наук Беларуси производятся биорегулирующие нутрицевтические препараты. Препарат «Мемотон», состоящий из альфа-липоевой кислоты, кофермента Q₁₀ и L-карнитина, – это инновационный продукт, разработанный с учетом новейших научных достижений на стыке биологии и медицины на основе лучших традиций геронтологической мысли. Его применение у гериатрических пациентов смягчает проявление основной и сопутствующей патологии [34, 35]. Поэтому пациентам с синдромом старческой астении целесообразно назначать для нутрицевтической поддержки препарат «Мемотон». В период с 2016 по 2018 гг. нами был проведен скрининг синдрома старческой астении у 485 пациентов в возрасте старше 65 лет и в дальнейшем назначен препарат «Мемотон». Применение нутрицевтического препарата «Мемотон» сопровождалось достоверным улучшением статуса хронического иммунного воспаления, улучшением оксидативного статуса за счет снижения оксидантной нагрузки в связи со снижением содержания кетодиенов, малонового диальдегида, оснований Шиффа, положительной динамикой

качества жизни пациентов. Таким образом, рекомендовано использовать «Мемотон» в мультимодальных программах профилактики и реабилитации, для антиоксидантной поддержки, для предупреждения возрастного снижения памяти (ДВЗ), при снижении неспецифического иммунитета, в том числе сезонного характера, после тяжелых заболеваний и операций, при саркопении [34].

Микробиота кишечника – это сложная экосистема организма человека, нарушение которой является фактором формирования неблагоприятного профиля старения за счет снижения уровня возрастной жизнеспособности. Сейчас известно, что при неблагоприятном профиле старения происходит снижение количества и разнообразия нормальной микрофлоры, увеличивается проницаемость кишечной стенки, происходит изменение уровня функциональной двигательной активности кишечника, активируются процессы иммунного воспаления, происходит ослабление иммунитета, что в свою очередь приводит к увеличению предрасположенности к развитию возраст-ассоциированных заболеваний [23, 36]. Нарушения кишечной микробиоты может прямо влиять на состояние возрастной жизнеспособности за счет активации нейронных афферентных цепей головного мозга, мукозальных иммунных ответов, активной продукции метаболитов, которые непосредственно влияют на состояние и активность центральной нервной системы. С точки зрения поддержания должного уровня возрастной жизнеспособности важным является стимуляция синтеза микробиотой кишечника короткоцепочечных жирных кислот, которые обладают противовоспалительной и противовоспалительной активностью. Нами был изучен препарат группы метабиотиков «Дайго» (Daigo®), производитель «B&S Corporation. Ltd.» (Токио, Япония), который является смесью пептидов – биорегуляторов, экстрагированных из бактериальных клеток 16 штаммов физиологических лактобактерий, колонизирующих кишечник здорового человека. Нами были оценены

следующие показатели у пациентов в молодом и среднем возрасте 32-56 лет (средний возраст составил $38,4 \pm 1,1$ лет), принимавших препарат «Дайго» на протяжении 3х месяцев: динамика нейроиммунно-эндокринного статуса, состояние антиоксидантной и прооксидантной систем, оценены поведенческие, эмоциональные и психологические факторы. Результаты исследования показали, что применение биорегулирующего препарата «Дайго» (Daigo®) нормализует состояние кишечной проницаемости, что по механизму отрицательной обратной связи оказывает иммуномодулирующее действие на организм, снижая хроническое иммунное воспаление и повышая противовоспалительный иммунный ответ, обеспечивает достоверное улучшение параметров антиоксидантной системы и снижение уровня свободно-радикальной активности. Применение биорегулирующего препарата «Дайго» (Daigo®) запускает механизмы положительной обратной нейропластичности, что приводит к улучшению общего психологического благополучия, повышает качество питания и мышечную силу, снижает степень выраженности тревожного синдрома, улучшает состояние сна, что в совокупности приводит к повышению качества жизни, преимущественно за счет психологического компонента.

Таким образом, нормализация кишечной микробиоты приводит к ряду системных эффектов, которые способствуют повышению уровня возрастной жизнеспособности [33].

Общая характеристика возрастной жизнеспособности

Возрастная жизнеспособность может быть охарактеризована не только с биологической, но и с точки зрения психо-социальной адаптивности пожилого человека [36, 37].

Признаками адаптивного поведения и хорошего состояния возрастной жизнеспособности являются следующие: открытость и осознание своего положения в среде пребывания, возможность осуществлять уход за собой, ориентация в собственных

потребностях и формирование интровертного типа поведения при временном пребывании в состоянии одиночества.

С точки зрения физикального статуса высокий уровень возрастной жизнеспособности характеризуется такими позициями как достаточный уровень активности в повседневной жизни (ADL), высокий уровень мобильности и общей физической активности, наличие самоощущения «успешного» старения [37].

Психический статус при хорошей возрастной жизнеспособности характеризуется сформированными адаптивными стилями поведения, ощущением счастья в любом возрасте, наличием цели, положительных эмоций и возможность контролировать свои эмоции.

В отношении социального статуса достаточная возрастная жизнеспособность характеризуется как вовлеченность в общественные отношения, наличие контакта с семьей и близкими людьми, ощущение цели в жизни, при сниженном уровне двигательной и общей физической активности – наличие социальной поддержки и забота микроокружения, в целом – вовлеченность в социальные сети и ощущение востребованности, нужности со стороны других людей [37, 38].

Методы измерения возрастной жизнеспособности

В связи с тем, что возрастная жизнеспособность относится к сфере понятийного аппарата геронтологии и гериатрии, то на нее распространяются принципы пропедевтики этой медицинской специальности, то есть применение опросников и шкал.

Основные опросники и шкалы для выявления уровня возрастной жизнеспособности являются следующие:

— шкала возрастной жизнеспособности (Resilience Scale), которая состоит из 25 позиций, оценивающих пять доменов – способность преодолевать трудности, восприятие себя и своего положения в данном возрасте, экзистенциальное одиночество, настойчивость и наличие осмысленности жизни;

— шкала возрастной жизнеспособности Коннора-Дэвидсона (the Connor-Davidson Resilience Scale), она также включает в себя 25 позиций, может быть применена в системе первичной санитарной помощи, а также социальными работниками в отношении пожилых людей, проживающих в домашних условиях. Данная шкала позволяет в основном оценивать такой компонент возрастной жизнеспособности как оптимизм, формирующийся за счет понимания цели жизни в данном возрасте, способности адаптироваться к отрицательным жизненным ситуациям, а также преодолению стрессовых ситуаций за счет духовных и религиозных устремлений;

— шкала возрастной жизнеспособности Харди-Джилла (Hardy-Gill Resilience Scale), которая состоит из 14 позиций и позволяет оценить степень адаптации пожилого человека к недавно перенесенной стрессовой ситуации. Применяется эта шкала при оказании медицинской и социальной помощи на дому;

— шкала многомерной индивидуальной и межличностной оценки возрастной жизнеспособности (multidimensional individual and interpersonal resilience measure, MIRM). Это короткая шкала, которая состоит из 8 позиций, позволяет оценивать как отношения пожилого человека с социальным окружением (реакция на поддержку со стороны окружающих людей), так и самооощущения (так называемая самоэффективность).

Безусловно, косвенно о состоянии возрастной жизнеспособности свидетельствуют шкалы, входящие в состав комплексной гериатрической оценки, например, по определению депрессии, морального состояния и пр. Однако, для целостного выявления уровня возрастной жизнеспособности важно продолжение разработки концепции данного понятия, создание новых и валидизация имеющихся опросников и шкал, а также создание скрининговых опросников [2, 4, 6, 8, 10].

Вмешательства по увеличению потенциала возрастной жизнеспособности

С точки зрения самых общих подходов к формированию должного уровня возрастной жизнеспособности является поддержание общего уровня здоровья, обеспечение адекватного уровня физической активности и нутритивная поддержка.

Общий хороший уровень здоровья способствует формированию возрастной жизнеспособности. В данном контексте рассматривается «продвижение здоровья для каждого», то есть, начиная со среднего возраста, информирование человека о конкретных мерах поддержания здоровья для достижения «успешного» профиля старения. Из общепрофилактических мероприятий важны ежегодные медицинские осмотры, санация полости рта, следованию календарю прививок, а также выполнение рекомендаций по прививкам против вируса гриппа, пневмококковой инфекции и вируса простого герпеса, применение базисной терапии при хронических неинфекционных заболеваниях (например, постоянная антигипертензивная терапия).

Объем физической активности является одним из ведущих в поддержании возрастной жизнеспособности. Доказано, что регулярная физическая активность обеспечивает поддержание когнитивных способностей, снижает уровень тревоги и депрессии, профилактирует когнитивное снижение и деменцию. В том случае, если пожилой человек находится в сидячем положении больше 10 часов в день, у него отмечается повышение риска смертности, развития сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний (сахарный диабет II типа), онкологической патологии. Также выявлено, что при госпитализации, во время которой отмечается снижение уровня двигательной активности, у 46% пациентов в возрасте после 70 лет имеет место значительное снижение активности в повседневной жизни. Это свидетельствует о важности внедрения популяционных программ по повышению уровня двигательной активности в пожилом возрасте. Сложно не согласиться с гериатрическим лозунгом «постоянно двигаться – это как откладывать деньги на черный день», то

есть формирование правильной установки на уровень физической активности способствует повышению возрастной жизнеспособности и оптимизма в самых старших возрастных группах за счет хорошего биоэнергетического здоровья [39, 40].

Нутритивная поддержка представляет собой принципиально важную позицию в достижении хорошего уровня возрастной жизнеспособности. Считается, что для этого важны диеты с ограниченным количеством калорий и использование для приготовления пищи белков растительного происхождения. Важным также является потребление достаточного количества рыбы, ограничение использования соли и сахара. В совокупности это влияет на биологический компонент возрастной жизнеспособности, снижая уровень провоспалительной активации и оксидативного стресса. Актуальным представляется широкое внедрение принципов средиземноморской диеты (высокий уровень потребления овощей и фруктов, растительного, оливкового, масла, зерновых культур, орехов, умеренное потребление белков и низкое – сладостей и молочных продуктов), которая, по современным представлениям, уменьшает хроническое иммунное воспаление и нормализовывает состояние кишечной микробиоты. Важным является обогащение пищи продуктами с высоким антиоксидантным потенциалом и богатыми микроэлементами, в том числе синтетического происхождения [41, 42]. Из витаминов и микроэлементов для поддержания возрастной жизнеспособности принципиально важны такие как магний, тиамин, рибофлавин, кальций, селен, витамин D, L-аргинин. Для обогащения диеты людей со сниженным уровнем возрастной жизнеспособности мы разработали группу нутрицевтических препаратов под названием клеточные хроноблокаторы. Биорегулирующий препарат «Кардиотон» является важным источником аминокислоты L-аргинина, янтарной кислоты и селенометионина. «Кардиотон» обладает мощным профилактическим эффектом и применяется в мультимодальных программах реабилитации при начальных

атеросклеротических изменениях, повышенном артериальном давлении, также следует особо отметить, что он является мощным антиоксидантом, стимулятором продукции гормона роста и способен улучшать переносимость стрессов [42].

Заключение

Таким образом, возрастная жизнеспособность является новым, активно изучаемым феноменом в современной геронтологии и гериатрии, отражающим возможность био-психо-социальной адаптации человека к стрессам позднего возраста. Этот феномен может рассматриваться как основной объект геронтопрофилактики, а выявление способности адаптироваться к различным стрессам должно осуществляться посредством применения опросников и шкал, входящих в комплексную гериатрическую оценку. Конкретизация основной цели геронтопрофилактики посредством возрастной жизнеспособности позволит сделать профилактические программы в геронтологии и гериатрии более таргетными, ориентированными как на биологический, так и психо-социальный компоненты, а применяемые методы и методики целевыми, направленными на конкретные изменения пожилого возраста, что в конечном итоге позволит повысить качество жизни и уровень достоинства гериатрических пациентов.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Всемирный доклад о старении и здоровье [Электронный ресурс] / пер. с англ. ВОЗ. 2016. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf?sequence=10 (дата обращения: 13.05.2019).
2. Resnick B., Gwyther L.P., Roberto K.A. Resilience in Aging. Concepts, Research, Outcomes. USA: Springer, 2018. 420 p.
3. Клиническая патология полиморбидности в гериатрической практике / К.И. Прошаев [и др.] // Успехи геронтологии. 2011. Т. 24, N 2. С. 285-289.
4. Understanding adversity and resilience at older ages / Z. Hildon [et al.] // Sociology of

- Health and Illness. 2008. N 30. P. 726-740. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2008.01087.x>
5. Пичхадзе Г.М., Сатбаева Э.М. Влияние уровня полипрагмазии на выраженность побочных эффектов у пожилых пациентов // Фармация Казахстана. 2014. N 4(155). С. 22-23.
6. Bonanno G., Wortman C., Nesse R. Prospective patterns of resilience and maladjustment during widowhood // *Psychology and Ageing*. 2014. N 19. P. 260-271.
7. Путилина М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста // Жур. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116, N 5. P. 106-111.
8. Charu G., Dhan P. Nutraceuticals for geriatrics // *Journal of traditional and complementary medicine*. 2015. Vol. 5(2). P. 5-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2014.10.004>
9. Narrative and resilience: A comparative analyses of how older adults story their lives / W. Randall [et al.] // *Journal of Aging Studies*. 2015. N 34. P. 155-161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaging.2015.02.010>
10. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Петрище Т.Л. Клеточные хроноблокаторы в клинической практике: Монография. М.: Триумф, 2019. 180 с.
11. Van Kessel G. The ability of older people to overcome adversity: A review of the resilience concept // *Geriatric Nursing*. 2013. Vol. 34(2). P. 122-127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2012.12.011>
12. Современные методы борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста / Д.А. Сычев [и др.] // Сибирское мед. обозрение. 2016. N 2(98). С. 13-21.
13. Karatsoreos I., McEwen B. Psychobiological allostasis: Resistance, resilience and vulnerability // *Trends in Cognitive Sciences*. 2011. Vol. 15(12). P. 576-584. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.005>
14. Плейотропные эффекты метаболической терапии / Э.Е. Сатардинова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2017. N 6. P. 10.
15. Камчатнов П.Р. Пожилой больной: проблема полипрагмазии // Эффективная фармакотерапия. 2009. N 18. С. 14-15.
16. Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача / Д.А. Сычев [и др.] // *Врач*. 2013. N 5. С. 5-9.
17. Smith T.W. Personality as risk and resilience in physical health // *Current Directions in Psychological Science*. 2006. Vol. 15(5). P. 222-2231. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2006.00441.x>
18. STOPP (Screening Tool of Older Persons Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment): Consensus Validation / P. Gallagher [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 46(2). P. 72-83. DOI: [10.5414/cpp46072](https://doi.org/10.5414/cpp46072)
19. Превентивная гериатрия, или антивозрастная медицина / А.Н. Ильницкий [и др.] // *Успехи геронтологии*. 2015. Т. 28, N 3. С. 589-592.
20. Role of senescence marker p16 INK4a measured in peripheral blood T-lymphocytes in predicting length of hospital stay after coronary artery bypass surgery in older adults / A. Pustavoitau [et al.] // *Experimental Gerontology*. 2016. N 74. P. 29-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.12.003>
21. Insulin resistance and adipogenesis: Role of transcription and secreted factors / D.N. Penkov [et al.] // *Biochemistry*. 2013. N 78. P. 8-18. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297913010021>
22. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis a randomized and controlled clinical trial / M. Mlaguarnera [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105(6). P. 1338-1345. DOI: [10.1038/ajg.2009.719](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.719)
23. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P.J. Turnbaugh [et al.] // *Nature*. 2006. N 444. P. 1027-1031. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
24. Старческая астения (frailty): оксидативные и нейроиммуноэндокринные изменения / А.Н. Ильницкий [и др.] // *Российский семейный врач*. 2013. Т. 17, N 3. P. 37-39. DOI: <http://www.gerontology.ru/magazines?textEn=229>
25. Синдром старческой астении (FRAILTY): клиника, диагностика, лечение, профилактика / А. Ильницкий [и др.] // *Врач*. 2014. N 6. P. 3-5. DOI: <https://vrachjournal.ru/?q=ru/vrach-2014-06-01>
26. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Жернакова Н.И. Основные гериатрические синдромы. М.: Геронтология, 2012. 145 с.
27. Скворцова об увеличении продолжительности жизни как национальной идее. РИА новости [Электронный ресурс]. URL: <https://ria.ru/20190227/1551393780.html> (дата обращения: 13.05.2019).

28. Прошаев К.И., Ильницкий А.Н. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии [Электронный ресурс] // Геронтология. 2013. N 1. URL: <http://gerontology.esrae.ru/1-2> (дата обращения: 13.05.2019).

29. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults / J. Walston [et al.] // J Am Geriatr Soc. 2016. N 54. P. 991-1001. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x>

30. Wang J., Maxwell C.A., Yu F. Biological Processes and Biomarkers Related to Frailty in Older Adults: A State-of-the-Science Literature Review // Biological Research For Nursing. 2019. Vol. 21(1). P. 80-106. DOI: <https://doi.org/10.1177/1099800418798047>

31. Soreide K., Desserud K.F. Emergency surgery in the elderly: the balance between function, frailty, fatality and futility // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2015. Vol. 3(23). P. 10 -13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13049-015-0099-x>

32. Prognostic Value of Geriatric Conditions Beyond Age After Acute Coronary Syndrome / J. Sanchis [et al.] // Mayo Clin Proc. 2017. N 4. P. 25-28. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195174>

33. Spriet L., Whitfield J. Taurine and skeletal muscle function // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2015. Vol. 18(1). P. 96-101. DOI: 10.1097/MCO.000000000000135

34. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И., Коршун Е.И. Клеточные хроноблокаторы и старение головного мозга [Электронный ресурс] // Геронтология. 2017. Т. 5, N 1. P. 104-112. URL: <http://www.gerontology.su/magazines?text=231> (дата обращения: 13.05.2019).

35. Клеточные хроноблокаторы в антивозрастной медицине. Часть I. Общие представления. Бета-аланин как клеточный хроноблокатор / К. Прошаев [и др.] // Эстетическая медицина. 2018, N. 2. С. 221-225.

36. Rusinova K., Guidet B. Are you sure it's about 'age'? // Intensive Care Med. 2014. Vol. 40(1). P. 114-116. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3147-x>

37. Roe D.A. Geriatric Nutrition // Clin. Geriatr. Med. 2009. N 1. P. 6-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12349-008-0021-4>

38. Benefits and safety of dietary protein for bone health-an expert consensus paper endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis Foundation / R Rizzoli [et al.] // Osteoporos Int. 2018. N 8. P. 213-219. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4534-5>

39. Alterations in peripheral blood lymphocyte cytokine expression in obesity / R.W. O'Rourke [et al.] // Clin. Exp. Immunol. 2006. Vol. 146(1). P. 39-46. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03186.x>

40. Pahor M., Manini T., Cesari M. Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools // J Nutr Health Aging. 2009. N 13. P. 724-728. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0204-9>

41. Чукаева И.И., Ларина В.Н. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники // Лечебное дело. 2017. N 1. С. 6-15. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD2017421-28>

42. Прошаев К.И. Клеточные хроноблокаторы [Электронный ресурс]. Международное издание для профессионалов индустрии красоты и спа. URL: <http://www.cabines.ru/articles/item/1431-клеточные-хроноблокаторы.html> (дата обращения: 13.05.2019).

References

1. [World report on aging and health] / trans. from English WHO [Internet]; 2016 [cited 2019 May 13]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf?sequence=10. Russian.

2. Resnick B, Gwyther LP, Roberto KA. Resilience in Aging. Concepts, Research, Outcomes. USA: Springer; 2018.

3. Prashchayev KI, P'nickii AN, Postnikova LI, et al. [Clinical pathology polymorbidity in geriatric practice]. Uspekhi gerontologii. 2011;24(2):285-289. Russian.

4. Hildon Z, Smith G, Netuveli G, et al. Understanding adversity and resilience at older ages. Sociology of Health and Illness. 2008;30:726-740. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2008.01087.x>

5. Pichhadze GM, Satbaeva JM. [Influence of polypragmasia level on the severity of side effects in elderly patients]. Farmatsija Kazakhstana. 2014;4(155):22-23. Russian.

6. Bonanno G, Wortman C, Nesse R. Prospective patterns of resilience and maladjustment during widowhood. *Psychology and Ageing*. 2014;19:260-271.
7. Putilina MV. [Comorbidity in elderly patients]. *Zhur. nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(5):106-111. Russian.
8. Charu G, Dhan P. Nutraceuticals for geriatrics. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2015;5(1):5-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2014.10.004>
9. Randall W, Baldwin C, McKim E, et al. Narrative and resilience: A comparative analyses of how older adults story their lives. *Journal of Aging Studies*. 2015;34:155-161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaging.2015.02.010>
10. Ilnitskiy AN, Proshchayev KI, Petrishche TL. [Cellular Chronoblockers in Clinical Practice: a Monograph]. M.: Triumph; 2019. Russian.
11. Van Kessel G. The ability of older people to overcome adversity: A review of the resilience concept. *Geriatric Nursing*. 2013;34(2):122-127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2012.12.011>
12. Sychev DA, Sosnovsky EE, Orekhov RE, et al. [Contemporary methods of dealing with polypharmacy in elderly and senile patients]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2016;2(98):13-21. Russian.
13. Karatsoreos I, McEwen B. Psychobiological allostasis: Resistance, resilience and vulnerability. *Trends in Cognitive Sciences*. 2011;15(12):576-584. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.005>
14. Satardinova EE, Belousova ON, Shamarava IV, et al. [Pleiotropic effects of metabolic therapy]. *Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya*. 2017;6:10.
15. Kamchatnov PR. [The older patient: the problem of polypharmacy]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2009;18:14-15. Russian.
16. Sychev DA, Otdelenov VA, Danilina KS, et al. [Inter-drug interactions and polypharmacy in the practice of a doctor]. *Vrach*. 2013;5:5-9. Russian.
17. Smith TW. Personality as risk and resilience in physical health. *Current Directions in Psychological Science*. 2006;15(5):2222-2231. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2006.00441.x>
18. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Persons Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment): Consensus Validation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2008;46(2):72-83. DOI: [10.5414/cpp46072](https://doi.org/10.5414/cpp46072)
19. Ilnitski AN, Prashchayeu KI, Trofimova SV, et al. [Preventive geriatrics, or anti-aging medicine]. *Uspekhi gerontologii*. 2015;28(3):589-592. Russian.
20. Pustavoitau A, Barodka V, Sharpless N, et al. Role of senescence marker p16 INK4a measured in peripheral blood T-lymphocytes in predicting length of hospital stay after coronary artery bypass surgery in older adults. *Experimental Gerontology*. 2016;74:29-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.12.003>
21. Penkov DN, Egorov AD, Mozgovaya MN, et al. Insulin resistance and adipogenesis: Role of transcription and secreted factors. *Biochemistry*. 2013;78:8-18. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297913010021>
22. Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis a randomized and controlled clinical trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105(6):1338-1345. DOI: [10.1038/ajg.2009.719](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.719)
23. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027-1031. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
24. Ilnitski AN, Proschayev KI, Varavina LYu, et al. [Senile asthenia (frailty): oxidative and neuroimmunoendocrine changes]. *Rossiyskiy semeynyy vrach*. 2013;17(3):37-39. Russian. DOI: <http://www.gerontology.su/magazines?textEn=229>
25. Ilnitski A, Proschayev K, Varavina L, et al. [Senile asthenia syndrome (FRAILTY): clinic, diagnosis, treatment, prevention]. *Vrach*. 2014;6:3-5. Russian. DOI: <https://vrachjournal.ru/?q=en/vrach-2014-06-01>
26. Proschayev KI, Ilnitskiy AN, Zhernakova NI. [The main geriatric syndromes]. M.: Gerontologiya; 2012. Russian.
27. [Skvortsova on increasing life expectancy as a national idea. RIA news] [Internet]. [updated 2019 Feb 27; cited 2019 May 13]. Available from: <https://ria.ru/20190227/1551393780.html>. Russian.
28. Ilnitski AN, Prashchayeu KI. [Frailty as the concept of modern gerontology]. *Gerontology* [Internet]. 2013 [cited 2019 May 13];1. Available from: <http://gerontology.esrae.ru/1-2>. Russian.

29. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2016;54:991-1001. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x>
30. Wang J, Maxwell CA, Yu F. Biological Processes and Biomarkers Related to Frailty in Older Adults: A State-of-the-Science Literature Review. *Biological Research For Nursing.* 2019;21(1):80-106. DOI: <https://doi.org/10.1177/1099800418798047>
31. Soreide K, Desserud KF. Emergency surgery in the elderly: the balance between function, frailty, fatality and futility. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015;3(23):10-13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13049-015-0099-x>
32. Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C, et al. Prognostic Value of Geriatric Conditions Beyond Age After Acute Coronary Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2017;4:25-28. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195174>
33. Spriet L, Whitfield J. Taurine and skeletal muscle function. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2015 Jan;18(1):96-101. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000135
34. Ilnitsky AN, Proshchayev KI, Korshun EI. [Cellular chronoblockers and brain aging]. *Gerontology [Internet].* 2017 [cited 2019 May 13];5(1):104-112. Available from: <http://www.gerontology.su/magazines?text=231>. Russian.
35. Proshchayev K, Ilnitski A, Korshun E, et al. [Cellular chronoblockers in anti-aging medicine. Part I. General concepts. Beta-alanine as a cell chronoblocker]. *Esteticheskaya meditsina.* 2018;2:221-225. Russian.
36. Rusinova K, Guidet B. Are you sure it's about 'age'? *Intensive Care Med.* 2014 Jan;40(1):114-116. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3147-x>
37. Roe DA. Geriatric Nutrition. *Clin. Geriatr. Med.* 2009;1:6-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12349-008-0021-4>
38. Rizzoli R, Biver E, Bonjour JP, et al. Benefits and safety of dietary protein for bone health-an expert consensus paper endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2018;8:213-219. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4534-5>
39. O'Rourke RW, Kay T, Lyle EA, et al. Alterations in peripheral blood lymphocyte cytokine expression in obesity. *Clin. Exp. Immunol.* 2006;146(1):39-46. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03186.x>
40. Pahor M, Manini T, Cesari M. Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:724-728. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0204-9>
41. Chukaeva II, Larina VN. [Age-associated conditions (geriatric syndromes) in the practice of a general practitioner of a polyclinic]. *Lechebnoe delo.* 2017;1:6-15. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD2017421-28>
42. Proshchayev KI. [Cell Chronoblockers]. International publication for beauty and spa industry professionals [Internet]. [cited 2019 May 13]. Available from: <http://www.cabines.ru/articles/item/1431-cell-basedsynchronoblockers.html>. Russian.

Информация об авторах

Андрей Николаевич Ильницкий, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», председатель правления, ООО «Белорусское республиканское геронтологическое общественное объединение», E-mail: info@medprofedu.ru, ORCID: 0000-0002-1090-4850.

Кирилл Иванович Прощаев, доктор медицинских наук, профессор, директор, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», первый заместитель председателя правления, ООО «Белорусское республиканское геронтологическое общественное объединение», E-mail: nimcgerontologija@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6534-1362.

Ханна Матейовска-Кубешова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая, Медицинский факультет университета им. Масарыка, E-mail: info@gostudy.cz, ORCID: 0000-0002-4011-5297.

Елена Игоревна Коршун, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией «Центр функционального долголетия», АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», член объединения, ООО «Белорусское республиканское геронтологическое общественное объединение»,

E-mail: dr.elenakorshun@gmail.com, ORCID:
0000-0003-1772-4526.

Information about the authors

Andrey N. Ilnitski, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director, Research Medical Center «Gerontology», Chairman of the Board, Belarusian Republican Gerontological Public Association, E-mail: info@medprofedu.ru, ORCID: 0000-0002-1090-4850.

Kirill I. Prashchayeu, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Research Medical Center «Gerontology», First Deputy Chairman of the Board, Belarusian Republican Gerontological Public Association, E-mail: nimcgerontologija@mail.ru, about RCID: 0000-0002-6534-1362.

Hana Matejovska-Kubesova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Medical Faculty of the Masaryk University, E-mail: info@gostudy.cz, ORCID: 0000-0002-4011-5297.

Elena I. Korshun, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory «The Center for Functional Longevity», Research Medical Center «Gerontology», Member of the Association, Belarusian Republican Gerontological Public Association, E-mail: dr.elenakorshun@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1772-4526.

Статья поступила в редакцию 21 июня 2019 г.
Receipt date 2019 June 21.

Статья принята к публикации 18 октября 2019 г.
Accepted for publication 2019 October 18.



УДК 616.89-008.441.44-053.6

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-9

В.Д. Бадмаева,
Е.Ю. Шкитырь

**Факторы риска суицидального поведения несовершеннолетних
(по материалам посмертных комплексных судебных
психолого-психиатрических экспертиз)**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»,
Кропоткинский пер., д. 23, г. Москва, 119034, Российская Федерация
Автор для переписки: В.Д. Бадмаева (badmaeva.v@serbsky.ru)

Аннотация

Актуальность: Многочисленные исследования свидетельствуют, что подрастающее поколение находится в последние десятилетия в группе высокого риска по суицидогенезу. В различных странах мира суицидальное поведение несовершеннолетних имеет неблагоприятную тенденцию к снижению возраста совершения самоубийств. Более глубокое понимание суицидальных аспектов будет способствовать совершенствованию профилактических мер и, таким образом, снижению самоубийств несовершеннолетних в целом. **Цель исследования:** Исследовать комплекс факторов, влияющих на психическое состояние и суицидальную активность несовершеннолетних. **Материалы и методы:** В статье представлен ретроспективный анализ 170 посмертных комплексных судебных психолого-психиатрических экспертиз несовершеннолетних, совершивших завершённые самоубийства. Из них были сформированы три возрастные группы: младшего подросткового (9-12 лет), подросткового (13-14 лет) и юношеского (15-17 лет). В рамках данных возрастных групп были исследованы биологические, социальные и клинические факторы суицидальной активности несовершеннолетних. **Результаты:** Среди потенциальных факторов суицидального риска отмечались психопатологическая отягощённость наследственности ПАВ, семейная история суицида, дисфункциональный авторитарный стиль воспитания со склонностью родителей к жесткому контролю поведения несовершеннолетнего с проявлениями физического и психологического насилия, в том числе со стороны небиологических родителей, а также судимость у ближайших родственников. В пресуицидальном периоде у несовершеннолетних (9-12 лет) преобладали внутрисемейные формы конфликтов, в подростковом и юношеском возрасте существенное значение приобретают конфликты внутриличностного характера, обусловленные проблемами в школе, своей позицией в социуме в целом, а также межполовые взаимоотношения наряду со сложностями самоидентификации. К актуальным факторам суицидального риска относятся наличие психических и поведенческих расстройств, а также личностные особенности несовершеннолетних, предрасполагающие к суицидальной активности и потенцирующие реализацию суицидальных действий. **Заключение:** В ходе исследования отмечена тесная взаимосвязь между факторами (биологическими, социальными и клиническими), которые являются предрасполагающими или потенцирующими суицидальное поведение в различных возрастных группах среди несовершеннолетних.

Ключевые слова: суицидальное поведение; факторы риска; несовершеннолетние

Для цитирования: Бадмаева ВД, Шкитырь ЕЮ. Факторы риска суицидального поведения несовершеннолетних (по материалам посмертных комплексных судебных психолого-психиатрических экспертиз). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):117-128. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-9

Risk factors of suicidal behavior of minors (based on the materials of postmortem complex forensic psychological and psychiatric examinations)

Valentina D. Badmaeva, Elizaveta Yu. Skityr

V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology,
23 Kropotkinskiy Ln., Moscow, 119034, Russia

Corresponding author: Valentina D. Badmaeva (badmaeva.v@serbsky.ru)

Abstract

Background: Numerous studies show that the younger generation has been at high risk for suicidogenesis in recent decades. In various countries of the world, juvenile suicidal behavior has an unfavorable tendency to reduce the age of suicide. A deeper understanding of suicidal aspects will help to improve preventive measures and thus reduce juvenile suicides in general. **The aim of the study:** To investigate a complex of factors affecting the mental state and suicidal activity of minors. **Materials and methods:** The article presents a retrospective analysis of 170 post-mortem comprehensive forensic psychological and psychiatric examinations of minors who committed completed suicides. They were divided into three groups: younger adolescents (9-12 years old), adolescents (13-14 years old) and juniors (15-17 years old). Within these age groups, the biological, social, and clinical factors of juvenile suicidal activity were investigated. **Results:** Among the potential factors of suicidal risk were the psychopathological burden of heredity of a surfactant, the family history of suicide, a dysfunctional authoritarian parenting style with a tendency for parents to strictly control the behavior of a minor with manifestations of physical and psychological violence, including from non-biological parents, as well as previous convictions from close relatives. In the pre-juvenile period, juveniles (9-12 years) were dominated by intrafamilial forms of conflict; in adolescence and adolescence, conflicts of an intrapersonal nature due to problems at school, their position in society as a whole, as well as inter-sexual relationships along with the difficulties of self-identification, acquire significant importance. Important factors of suicidal risk include the presence of mental and behavioral disorders, as well as personality traits of minors predisposing to suicidal activity and potentiating the implementation of suicidal actions. **Conclusion:** The study has revealed a close relationship between the factors (biological, social and clinical) predisposing or potentiating suicidal behavior in different age groups among minors.

Keywords: suicidal behavior; risk factors; minors

For citation: Badmaeva VD, Skityr EYu. Risk factors of suicidal behavior of minors (based on the materials of postmortem complex forensic psychological and psychiatric examinations). Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):117-128. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-9

Введение. Суицидальное поведение – сложное и во многом противоречивое явление, обусловленное различными биологическими, социальными, индивидуально-психологическими, культурными и т.д. факторами [1]. Отечественные исследователи [2] выделяют актуальные (психические расстройства в сочетании с ощущениями одиночества, гнева, безвыходности, обиды) и потенциальные (роль и структура семьи, личностные особенности) факторы суицидального риска. Наиболее актуальной в настоящее время представляется биопсихосоциальная модель суицидального риска [3-10] наряду с отражением провоцирующих и потенцирующих суицидальных детерминантов [11, 12]. Согласно исследованиям, в общей популяции прогнозируется рост числа самоубийств к 2020 году в 1,5 раза [13]. В последние годы детско-подростковый возраст стали рассматривать как период повышенного суицидального риска [14]. Так, согласно статистике, самоубийства несовершеннолетних в 2018г. в РФ выросли на 14% по сравнению с предыдущим годом, и составили в абсолютных цифрах 822 случая (данные СК РФ, 2018), что свидетельствует об актуальности данной проблемы в общенациональных масштабах. Стоит отметить, что суицидальные попытки намного превышают уровень завершенных суицидов, но из-за организационных трудностей сбора статических данных, а также нередко нежеланием ближайшим окружением раскрытия подобных явлений эти сведения зачастую оказываются существенно заниженными [15, 16]. Если ранее индекс суицидов среди лиц 12-14 лет был достаточно низким (0,5–2,5 на 100 тысяч в зависимости от территории проживания) [16], то на сегодняшний день многие исследователи отмечают «омоложение» суицидов [17-21]. По мнению ряда авторов, это может быть непосредственно связано с широким вхождением в современную жизнь человека уже с раннего возраста цифровых технологий, сети интернет [22, 23]. Суициды детей и подростков в обществе вызывают всегда глубокое ощущение

трагедии, поскольку затрагивают не только саму семью несовершеннолетнего и его ближайшее окружение, но и вызывают общественный резонанс, активно поддерживаемый масс-медиа. Вышесказанное подчеркивает актуальность изучения различных факторов суицидальной активности несовершеннолетних, в том числе с акцентом на возрастных аспектах формирования суицидогенеза.

Цель исследования. Анализ комплекса клинико-психопатологических, социально-психологических, ситуационных (психогенных) факторов, оказывающих влияние на суицидальное поведение несовершеннолетних и определяющих их психическое состояние непосредственно в юридически значимый период.

Материал и методы исследования. Клинический материал представлен 170 случаями несовершеннолетних в отношении которых проводилась посмертная комплексная судебная психолого-психиатрическая экспертиза (КСППЭ) в рамках возбужденного уголовного дела по статье 110 Уголовного кодекса (УК) РФ «Доведение до самоубийства» в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России за период 2011-2018 гг. Возраст суицидентов составил 9-17 лет (средний возраст – $13,0 \pm 4,0$ года). В выборке лиц женского пола – 52,4% (89 человек), соответственно 47,6% (81 человек) мужского пола. Несовершеннолетние были разделены на три возрастные группы: младшая возрастная группа: 9-12 лет; средняя возрастная группа: 13-14 лет и старшая возрастная группа: 15-17 лет. Основной метод исследования: ретроспективный клинико-психопатологический.

Результаты и их обсуждение. Для более глубокого анализа механизма суицидогенеза несовершеннолетних факторы суицидального риска были разделены на биологические, демографические, социальные, клинические и индивидуально-психологические. Необходимо отметить, что в исследуемой выборке суициденты преимущественно являлись городскими жителями (96,5%), т.к. на КСППЭ судебно-

следственными органами были направлены уголовные дела, возбужденные по фактам суицида несовершеннолетних из Москвы и Московской области. В ходе анализа сезонного распределения самоубийств несовершеннолетних замечена наибольшая частота в весенне-летний период: март-май (37,6%) и июнь (30%), что в целом соотносится с общероссийскими показателями (Росстат, 2010-2017). Суицидальные попытки отмечались в анамнезе у 30% несовершеннолетних, чаще в возрастной группе 15-17 лет (18,2%), тогда как в младшей возрастной группе наблюдались в лишь единичных случаях, что подчеркивает закрепление негативного стереотипа суицидальных действий на имеющиеся проблемы с возрастом. Среди наиболее их частых проявлений отмечались нанесение самоповреждений в области крупных сосудов, колотых ранений в различные части тела, самоудушение, попытки отравления медицинскими препаратами (как психотропными, так и общесоматического действия). Анализ избираемого подростками способа самоубийства показал, что они предпочитали такие виды как «Преднамеренное самоповреждение путем прыжка с высоты»; X80 по МКБ-10 (55,3%), «Преднамеренное самоповреждение в результате повешения, удавления и удушения»; X70 (22,3%). В меньшей степени избирались такие способы как «Преднамеренное самоповреждение путем прыжка под движущийся объект или лежания под ним»; X81 (9,4%), «Преднамеренное самоотравление»; X61-64 (8,2%), «Преднамеренное самоповреждение путем выстрела из огнестрельного оружия»; X73 (3,5%), реже «Преднамеренное самоповреждение острым предметом» (пилой, острым предметом (по типу ножа) как бытового назначения и холодного оружия); X78 (1,2%). При этом существенных различий среди анализируемых возрастных групп по частоте выбора наиболее частых способов самоубийств (падение с высоты и повешение) не отмечалось. Такие виды самоповреждений, как железнодорожная травма, самоотравление, самострел и т.д. не были пред-

ставлены в самой младшей группе 9-12 лет, а были характерны для старшей возрастной группы 15-17 лет. Стоит отметить, что самоотравление лекарственными препаратами избирались исключительно девочками (15,7%), что в целом соотносится с общей тенденцией самоубийств среди лиц женского пола [24]. Лицами же мужского пола использовались огнестрельное оружие (6,2%) и самоповреждение режущими предметами (2,5%). Таким образом несовершеннолетними избирались наиболее летальные способы ухода из жизни.

Анализ биологических факторов риска суицида включал исследование психопатологически отягощенной наследственности, а также нарушения ранних (в т.ч. перинатальных) этапов развития. Отягощенная наследственность психическими заболеваниями выявлялась во всех возрастных группах. При этом значительно чаще устанавливался у родителей несовершеннолетних синдром зависимости от психоактивных веществ (ПАВ), чаще алкоголя, в четверти случаев наркотических средств (23,5%). Психические расстройства у ближайших родственников (12,5%), также, как и семейная история суицида (включая завершённые суициды и суицидальные попытки: 9,4%) были зафиксированы только в двух возрастных группах (средней и старшей). Перинатальная патология, по данным медицинской документации, выявлялась во всех анализируемых группах без возрастной предпочтительности. Исследование раннего периода развития показало, что задержка психомоторного развития выявлялась в 20% случаев, задержка становления речи в 22,4%. Преждевременное психомоторное развитие отмечалось лишь в 2,9% случаев, у несовершеннолетних с посмертно расстройством психологического развития и нарушениями эндогенного спектра, установленными в последующем посмертно. У данных детей при жизни также отмечались невротические расстройства в виде инсомнических нарушений, астено-невротических и фобических расстройств.

Факторы социальной среды (структура семьи, обучение, взаимоотношения в микросоциуме и т.д.), влияющие самым непосредственным образом на этапы онтогенеза индивида, рассматриваются исследователями как одни из важнейших предикторов суицидальной активности [25, 26, 27]. При этом, по мнению многих авторов, нарушение именно структуры семьи является наиболее значимым в суицидальной активности лиц спустя даже несколько лет после ее распада [28, 29]. Так характеристика семей несовершеннолетних с завершенными суицидами показала преобладание в старшей возрастной группе неполных семей (41,7%), при этом доля разведенных семей составила 36,4% случаев. В младшей (9-12 лет) и средней (13-14 лет) возрастных группах существенных различий в частоте полных семей с небιологическим родителем (28,8%) и семей с обоими биологическими родителями (27,6%) не отмечалось. Дисфункциональные внутрисемейные взаимоотношения обусловленные патологическим воспитанием ребенка (с физическим и психологическим насилием) и формирующие у него неспособность адекватного реагирования на стрессовые раздражители преобладали во всех возрастных группах и в совокупности составили 84,1% случаев, что в целом соотносится с литературными данными [30, 31]. Несовершеннолетние из так называемых «гармоничных» семей характеризовались чрезмерной требовательностью как по отношению к себе самим, так и своим достижениям, что приводило к столкновению их позиций с реальными ситуациями икратно повышало суицидальный риск. Как показало исследование, социальный статус семей определялся несколькими аспектами: финансовыми возможностями, трудовой занятостью и положением родителей в обществе, ограниченностью их в родительских правах, злоупотреблением ПАВ и наличием судимости чаще одного из родителей. Исходя из этого семьи несовершеннолетних суицидентов были условно разделены на «благополучные» (80%) и «неблагополучные» (20%), причем доля пер-

вых существенно превалировала над вторыми.

Согласно анализу данных большая часть несовершеннолетних обучалась в общеобразовательных учреждениях (72,3%), каждый пятый учащийся посещал школу с углубленным изучением предметов или гимназию (20,6%). Многие из данных несовершеннолетних не просто были высокоинтеллектуальные и успешные в обучении, но и активно заняты и посещали клубы по изучению иностранных языков, спортивные секции, дополнительные занятия по подготовке к поступлению в ВУЗы и т.д. Лишь у незначительной части суицидентов отмечались трудности в усвоении школьной программы, нередко из-за когнитивной недостаточности и частых прогулов (2,9%), все эти подростки были из старшей возрастной группы. При анализе динамики успеваемости за последние полгода перед суицидом у 30,6% несовершеннолетних средней (13-14 лет) и 27,9% подростков старшей (15-17 лет) возрастной группы отмечалась заметная тенденция к ее снижению.

В сфере конфликтов у детей младшей возрастной группы (9-12 лет) преобладали внутрисемейные (10,6%). С возрастом расширялся диапазон затрагиваемых сфер в силу увеличения социальной коммуникации несовершеннолетних, а именно возникали межличностные проблемы в школе, включая буллинг, конфликты межпартнерских отношений и т.д. В старшей возрастной группе (15-17 лет) особым психотравмирующим эффектом являлись именно конфликты с противоположным полом (21,7%), а также помимо прочего немаловажным становились проблемы половой самоидентификации (18,7%), приобретающие особую актуальность при массовом распространении идеи ЛГБТ (LGBT+TQ+TQIA)-сообществ [32, 33, 34] и подростковых трудностях с собственной сексуальной самоидентификацией.

Взаимосвязь рискованного поведения и суицидальной активности была уже давно отмечена исследователями [35, 36, 37]. Особенно это касается тех дисгармонично

формирующихся несовершеннолетних, которые демонстрируют ту или иную форму экстремального поведения и тем самым представляют группу повышенного риска в отношении суицидальных проявлений [38, 39]. Возрастная закономерность формирования рискованного поведения, имеет множество теорий от биологической детерминированности функционирования нейрогуморальных систем [40], недостаточности зрелости корковых структур и диспропорцией в скорости их формирования [41, 42], обуславливающих постоянный поиск новых ощущений, при недостаточном волевом контроле [43, 44, 45]. В нашем исследовании к такому виду поведения были отнесены ружинг, паркур на высотных зданиях, в местах повышенной опасности, зацепинг и т.д. Подобные формы экстремальной активности встречались только у лиц старшей возрастной группы (27,3%). Несуицидальные повреждения кожных покровов (татуировки, пирсинг и пр.) также выявлялся у подростков данной группы (15,2%).

Воздействие интернет-контента в различных его проявлениях (текстовое, аудио- и видеосодержимое) играет существенную роль в суицидальном поведении несовершеннолетних [46, 47]. Официальное блокирование групп суицидальной направленности не приносит существенного результата из-за развитых возможностей к «клонированию» и стремительному открытию таких групп под другими именами, а также из-за феномена «креолизации» используемого для сокрытия суицидального содержимого в виртуальном пространстве. Методика «креолизации» представляет собой соединение визуального содержимого со скрытым текстовым контентом или определённой ссылкой на соответствующий сайт, появляющийся при наведении на определенные участки изображения, что вызывает комбинирование суггестивного воздействия и подчас подменяет собой реальность [48, 49]. Тем самым существенно снизить информационно-депрессивную нагрузку на несовершеннолетних в виртуальном пространстве ка-

чественно не удастся. В анализируемой выборке знакомство с контентом суицидальной направленности у несовершеннолетних происходило в двух основных вариантах: при случайном переходе по ссылке в виртуальном пространстве, либо несовершеннолетние самостоятельно находили соответствующую информацию, заинтересовавшись данной тематикой (при разговоре со сверстниками или после специализированных профилактических занятий в общеобразовательном учреждении, просмотра ТВ-передач). Непосредственно психологическое воздействие контента суицидальной направленности разделяется на косвенное и прямое. Косвенное – воздействие посредством информационного потока суицидального характера через различные рецепторы (зрительный, слуховой и т.д.), путем просмотра книг, статей, комиксов, соответствующего видеоряда, содержащие сцены суицида и иной аутодеструктивной агрессии. Прямое воздействие заключалось в непосредственном участии несовершеннолетнего в чатах, сообществах и группах аутодеструктивной направленности, где велось обсуждение суицидального характера, а также выполнялись задания, исходя из уровня игры в суицидальной группе. От способности своевременно выполнить поставленное задание зависела возможность перехода несовершеннолетнего на более высокий уровень группы, с расширением своих возможностей, большего участия в его жизни так называемого куратора, получения номера с датой смерти. В анализируемой выборке такие суициденты встречались только в старшей возрастной группе (15-17 лет) и лишь у 5,3% подростков было достоверно доказано участие в этих «группах смерти», с прохождением определенных этапов и выполнением заданий, либо постоянным обсуждением тематики депрессивной и суицидальной направленности в чатах, в т.ч. в ночное время и ранние утренние часы (в 3-4 часа). Некоторых из них формировали своеобразные суицидальные созависимые пары по типу индуктора и реципиента с последующей сов-

местной реализацией суицидального намерения.

Считается, что *психические заболевания* многократно повышают суицидальный риск, нередко являясь ведущим факторов суицидогенеза [50-53]. Как показал анализ данных, психические и поведенческие расстройства, а также акцентуированные личностные черты отмечались в 54,7% случаев. При этом клинически очерченные заболевания в рамках отдельных нозологических форм в соответствии с МКБ-10 наблюдались в 45,8%. Стоит отметить, что при жизни к профильным специалистам (психиатру, неврологу, психологу) обращались лишь 36,5% подростков. Психолога, включая школьного, посетили лишь 12,9% подростка. У психиатра, в т.ч. в частном порядке, наблюдались только 5,9% несовершеннолетних, специалистами им проводилась нозологическая диагностика в соответствии с МКБ-10. Дети младшей возрастной группы (9-12 лет) при жизни у профильных специалистов практически не наблюдались. Несовершеннолетним средней возрастной группы (13-14 лет) квалифицировались психические расстройства в рамках «Органического расстройства личности» (F07.08) и «Эмоциональных расстройств и расстройств поведения» (F92.8; F92.9) в единичных случаях. С возрастом нозологический спектр расширялся. Так в старшей возрастной группе (15-17 лет) выявлялись расстройства пограничного уровня («Смешанное расстройство эмоций и поведения», «Депрессивный эпизод средней степени тяжести»), эндогенного («Псевдоневротическая шизофрения») и органического («Органическое расстройство личности») спектра. Во всех остальных случаях специалистами применялся вненозологический подход с синдромальной квалификацией психопатологических нарушений («вегетососудистая дистония», «астено-невротический синдром», «нарушения поведения» и пр.) с назначением соответствующей терапии (ноотропы, адаптогены и т.д.), как правило, врачами неврологами. Представленные данные показывают

крайне низкий охват психолого-психиатрической помощью самой уязвимой категории несовершеннолетних.

При проведении посмертной КСППЭ ведущее место в ретроспективной нозологической диагностике занимали расстройства адаптации у несовершеннолетних (23%), также квалифицировались формирующиеся расстройства личности (16,6%) и органическая патология (15,4%). В младшей возрастной группе (9-12 лет) наблюдались нарушения психического развития и расстройства шизофренического спектра в равных пропорциях (по 11,5%). Психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением ПАВ наблюдались у лиц подросткового и юношеского возраста в 10,3% случаев и несколько реже у девушек отмечались проявления нервной анорексии (5,1%).

Заключение. Посмертная КСППЭ 170 несовершеннолетних с завершёнными суицидами показал об уязвимости лиц подросткового возраста к деструктивным формам реагирования. Среди потенциальных факторов суицидального риска отмечались психопатологическая отягощённость наследственности ПАВ, семейная история суицида, дисфункциональный авторитарный стиль воспитания со склонностью родителей к жесткому контролю поведения несовершеннолетнего с проявлениями физического и психологического насилия, в т.ч. со стороны небологических родителей, а также судимость у ближайших родственников. В пресуицидальном периоде у несовершеннолетних (9-12 лет) преобладали внутрисемейные формы конфликтов, в подростковом и юношеском возрасте существенное значение приобретают конфликты внутриличностного характера, обусловленные проблемами в школе, своей позицией в социуме в целом, а также межполовые взаимоотношения наряду со сложностями самоидентификации. К актуальным факторам суицидального риска относится наличие психических и поведенческих расстройств, а также личностные особенности несовершеннолетних, предрасполагающие к суицидальной

активности и потенцирующие реализацию суицидальных действий.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. World Health Organization. 2018b. Mental Health Atlas 2017 [Electronic]. Geneva: World Health Organization. URL: http://www.who.int/mental_health/evidence/atlas/mnh/en/ (дата обращения: 04.10.2019).
2. Потенциальные и актуальные факторы риска развития суицидального поведения подростков (обзор литературы) / Г.С. Банников [и др.] // Суицидология. 2015. Т. 6, N 4(21). С. 21-32.
3. Амбрумова А.Г., Тихоненко В.А. Диагностика суицидального поведения: Методические рекомендации. М., 1980. 48 с.
4. Суициды у подростков: социальные, клинические и психологические факторы / В.Д. Бадмаева [и др.] // Российский психиатрический журнал. 2016. N 4. С. 58-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/1560-957X-2016-1%25x>
5. Положий Б.С. Интегративная модель суицидального поведения // Российский психиатрический журнал. 2010. N 4. С. 55-62.
6. Руженков В.А., Руженкова В.В., Боева А.В. Концепции суицидального поведения // Суицидология. 2012. N 4. С. 52-60.
7. Положий Б.С. Концептуальная модель суицидального поведения // Суицидология. 2015. Т. 6, N 1(18). С. 3-7.
8. Садуакасова К.З. Суицид как биопсихосоциальная проблема. Введение в проблему // Психиатрия и неврология. Вестник КазНМУ. 2017. N 1. С. 205-211.
9. Richard-Devantoy S., Courtet P. Neurocognitive Processes and decision making in suicidal behavior / Kaschka W.P., Rujesku D. (eds): Biological Aspects of Suicidal Behavior // Adv. Biol. Psychiatry. Basel, Karger. 2016. Vol. 30. P. 88-100. DOI: <https://doi.org/10.1159/000434739>
10. Varnik P., Wasserman D. Global suicide / Kaschka W.P., Rujesku D. (eds): Biological Aspects of Suicidal Behavior // Adv. Biol. Psychiatry. Basel, Karger, 2016. Vol. 30. P. 1-10.
11. Рахимкулова А.С., Розанов В.А. Взаимосвязь суицидального и рискованного поведения у подростков // Академический журнал Западной Сибири. 2012. N 5. С. 31-32.
12. Рахимкулова А.С., Розанов В.А. Суицидальность и склонность к риску у подростков: биопсихосоциальный синтез // Суицидология. 2013. Т. 4(11), N 2. С. 8-24.
13. Murray C.L., Lopez A.D., editors. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996.
14. Brown P. Choosing to die – a growing epidemic among the young // Bull. WHO. 2001. Vol. 79, N 12. P. 1175-1177.
15. Панченко Е.А., Положий Б.С. Суицидальная ситуация среди детей и подростков в России // Российский психиатрический журнал. 2012. N 4. С. 52-56.
16. Suicide in all continents in the young / A. Aprer [et al] // Oxford Textbook on Suicidology and Suicide Prevention. A global Perspective / edited by D. Wasserman, C. Wasserman. NY: Oxford University Press, 2009. P. 621-628.
17. Положий Б.С. Динамика суицидальной ситуации в странах постсоветского пространства (с 1990 г. по настоящее время) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2014. Т. 16, N 2. С. 44-47.
18. Bertolote J.M., De Leo D. Global Suicide Mortality Rates «A Lightbat the End of the Tunnel?» // Crisis. 2012. Vol. 33, N 3. P. 249-253. DOI: <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000180>
19. Comparative Epidemiology of Suicide in South Korea and Japan: Effects of Age, Gender and Suicide Methods / S.Y. Kim [et al.] // Crisis. 2011. Vol. 32, N 1. P. 5-14. DOI: <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000046>
20. Simkin S., Bennewith O., Cooper J. Investigating Official Records of Suicides for Research Purposes // Crisis. 2012. Vol. 33, N 3. P. 123-126. DOI: <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000167>
21. World Health Organization. 2014a. Preventing suicide: a global imperative [Electronic]. Luxembourg: World Health Organization. URL: https://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/world_report_2014/en/ (дата обращения: 04.10.2019).
22. Средства массовой коммуникации в системе предикторов суицидального поведения в подростковом возрасте / О.В. Вихристюк [и др.] // Психологическая наука и образование. 2013. N 1. С. 121-130.
23. Любов Е.Б. СМИ и подражательное суицидальное поведение // Суицидология. 2012. Т. 3, N 3. С. 20-29.
24. Васильев В.В. Суицидальное поведение женщин (обзор литературы) // Суицидология. 2012. N 1. С. 18-28.

25. Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case-control study / D.A. Brent [et al.] // *J. of the Am. Academy of Child and Adolescence Psychiatry*. 1993. Vol. 32(3). P. 521-529. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004583-199305000-00006>
26. Vijayakumar L., Rajkumar S. Are risk factors for suicide universal? A case-control study in India // *Acta Psych. Scand*. 1999. Vol. 99. P. 407-411. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb00985.x>
27. Recent life events preceding suicide attempts in a personality disorder sample: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study / S. Yen [et al.] // *J. of Consult. and Clin. Psychol*. 2005. Vol. 73. P. 99-105. DOI: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.73.1.99>
28. Substance abuse and suicide risk among adolescents / M. Pompilini [et al.] // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012. N 262. P. 469. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0292-0>
29. Zaborskis A., Sirvyte D., Zemaitiene N. Prevalence and familial predictors of suicidal behaviour among adolescents in Lithuania: a cross-sectional survey. *BMC Public Health*. 2014. Vol. 16. P. 554. DOI: [10.1186/s12889-016-3211-x](https://doi.org/10.1186/s12889-016-3211-x)
30. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. 2-е изд., доп. и перераб. Л.: Медицина, 1983. С.37-124.
31. Predicting suicide attempts in depressed adolescents clarifying the role of disinhibition and childhood sexual abuse / J.G. Stewart [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. 2015. Vol. 187. P. 27-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.034>
32. Сыроквашина К.В. «Психологическая аутопсия» при суициде: история вопроса и современное состояние // *Суицидология*. 2018. Т. 9, N 3(32). С. 80-86.
33. Pineda Roa C.A. Factors associated with suicide in adolescents and young people self-identified as lesbian, gay, and bisexual: Current state of the literature // *Revista Colombiana de Psiquiatria*. 2013. Vol. 42. P. 333-349.
34. Connecting the invisible dots: Reaching lesbian, gay, and bisexual adolescents and young adults at risk for suicide through online social networks / V.M. Silenzio [et al.] // *Soc Sci Med*. 2009. Vol. 69, N 3. P. 469-474. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.05.029>
35. Physical activity, sport participation and suicidal behavior: US high school students / D.R. Brown [et al.] // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2007. Vol. 39, N 12. P. 2248-2257. DOI: [10.1249/00005768-200705001-00939](https://doi.org/10.1249/00005768-200705001-00939)
36. De Guzman M.R., Bosch K.R. High-Risk Behaviors Among Youth [Electronic] // *Online J. Families Adol. & Youth*. July 2007. N G1715. URL: <http://www.ianrpubs.unl.edu/pages/publicationDisp?publicationId=786> (дата обращения: 04.10.2019).
37. Prinstein M.J., Boergers J., Spirito A. Adolescents' and Their Friends' Health-Risk Behavior: Factors That Alter or Add to Peer Influence // *J. of Pediatric Psychol*. 2001. Vol. 26, N 5. P. 287-298. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/26.5.287>
38. Меринов А.В., Меденцева Т.А. Потенциальное желание обращения к специалисту в области психического здоровья у юношей: значение для суицидологической практики // *Суицидология*. 2016. Т. 7, N 2(23). С. 29-34.
39. Terzian M.A., Andrews K.M., Moore K.A. Preventing Multiple Risky Behaviors: An Updated Framework for Policy and Practice [Electronic]. Washington DC: Child Trends. Publ. 2011-24, September 2011. URL: http://www.childtrends.org/files/Child_Trends-2011_10_01_RB_RiskyBehaviors.pdf (дата обращения: 04.10.2019).
40. Steiberg L.A. Social Neuroscience Perspective on Adolescent Risk-Taking // *Develop. Rev*. 2008. Vol. 28, N 1. P. 78-106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dr.2007.08.002>
41. Casey B.J., Duhoux S., Cohen M.M. Adolescence: What do Transmission, Transition, and Translation have to do with it? // *Neuron*. 2010. Vol. 67, N 5. P. 749-760. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.08.033>
42. Adolescent Decision-Making: Risk Preference or punishment insensitivity / E. Cauffman [et al.] // *The Develop. Rev*. 2008. Vol. 28, N 1. P. 78-106.
43. Крайг Г., Бокум Д. Психология развития. 9-е изд. СПб.: Питер, 2019. 940 с.
44. Рахимкулова А.С. Нейропсихологические особенности подросткового возраста, влияющие на склонность к рискованному и суицидальному поведению // *Суицидология*. 2017. Т. 8, N 1. С. 52-61.
45. Понтон Л. Сексуальная жизнь подростков. Москва: Издательство института психотерапии, 2001. 272 с.
46. Любов Е.Б., Антохин Е.Ю., Палаева Р.И. Комментарий. Двудликая паутина: Вертер

vs Папагено // Суицидология. 2016. Т. 7, N 4(25). С. 41-51.

47. Узлов Н.Д., Семенова М.Н. Игра, трансгрессия и сетевой суицид // Суицидология. 2017. Т. 8, N 3(28). С.40-52.

48. Демдоуми Н.Ю., Денисов Ю.П. Распространение «суицидального контента» в киберпространстве русскоязычного интернета как проблема мультидисциплинарных исследований // Суицидология. 2014. Т. 5. N 2(15). С. 47-54.

49. Силаева В.Л. Суицидальные практики в Интернете // Человек. 2008. N 6. С. 132-137.

50. Ваулин С.В. Клинико-эпидемиологическое изучение суицидального поведения (на материале среднего города Западного региона Российской Федерации): дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1997. 154 с.

51. Любов Е.Б., Носова Е.С. Суицидальное поведение в начале психических расстройств: отчаяние и надежда // Суицидология. 2017. Т. 8, N 2(27). С. 28-32.

52. Любов Е.Б., Цупрун В.Е. Век, время и место профессора Амбрумовой в отечественной суицидологии [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2013. N 2(19). URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 04.10.2019).

53. The relevance of previous suicide behaviour for prison suicide / S. Fruehwald [et al.] // Eur. Psychiatry. 2003. Vol. 18. P. 161-165.

References

1. The World Health Organization. 2018b. Mental Health Atlas 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2019 Oct 4]. Available from: http://www.who.int/mental_health/evidence/atlas/mnh/en/

2. Bannikov GS, Pavlova TS, Koshkin KA, et al. [Potential and challenging risk factors for the development of suicidal behavior of adolescents (literature review)]. Suitsidologiya. 2015;4(21):21-32. Russian.

3. Ambrumova AG, Tikhonenko VA. [Diagnosis of suicidal behavior guidelines]. M.; 1980. Russian.

4. Badmaeva VD, Dozortseva EG, Syrokvashina KV, et al. [Suicide in adolescents: social, clinical and psychological factors]. Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal. 2016;4:58-63. Russian. DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/1560-957X-2016-1%25x>

5. Polozhy BS. [An integrative model of suicidal behavior]. Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal. 2010;4:55-62. Russian.

6. Ruzhenkov VA, Ruzhenkova VV, Boeva AV. [Concepts of suicidal behavior]. Suitsidologiya. 2012;4:52-60. Russian.

7. Polozhy BS. [Conceptual model of suicidal behavior]. Suitsidologiya. 2015;1(18):3-7. Russian.

8. Saduakasova KZ. [Suicide as a biopsychosocial problem. Introduction to the problem]. Psikhatriya i nevrologiya. Vestnik KazNMU. 2017;1:205-211. Russian.

9. Richard-Devantoy S, Courtet P. Neurocognitive Processes and decision making in suicidal behavior. Kaschka WP, Rujesku D, editors. Biological Aspects of Suicidal Behavior. Adv Biol Psychiatry. Basel, Karger. 2016;30:88-100. DOI: <https://doi.org/10.1159/000434739>

10. Varnik P, Wasserman D. Global suicide. Kaschka WP, Rujesku D, editors. Biological Aspects of Suicidal Behavior. Adv Biol Psychiatry. Basel, Karger, 2016;30:1-10.

11. Rakhimkulova AS, Rozanov VA. [Relationship between suicidal and risky behavior in adolescents]. Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri. 2012;5:31-32. Russian.

12. Rakhimkulova AS, Rozanov VA. [Suicidality and risk-taking in adolescents: biopsychosocial synthesis]. Suitsidologiya. 2013;4(11)(2):8-24. Russian.

13. Murray CL, Lopez AD, editors. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.

14. Brown P. Choosing to die – a growing epidemic among the young. Bull WHO. 2001;79(12):1175-1177.

15. Panchenko EA, Polozhy BS. [Suicidal situation among children and adolescents in Russia]. Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal. 2012;4:52-56. Russian.

16. Apter A, Bursztein C, Bertolote J, et al. Suicide in all continents in the young. In.: Ed. Wasserman D, Wasserman C, editors. Oxford Textbook on Suicidology and Suicide Prevention. A global Perspective. NY: Oxford University Press; 2009.

17. Polozhy BS. [Dynamics of suicidal situation in countries of post-Soviet space (1990 – present)]. Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. 2014;16(2):44-47. Russian.

18. Bertolote JM, De Leo D. Global Suicide Mortality Rates «A Lightbat the End of the Tunnel?» Crisis. 2012;33(3):249-253. DOI: <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000180>
19. Kim SY, Kim MH, Kawachi I, et al. Comparative Epidemiology of Suicide in South Korea and Japan: Effects of Age, Gender and Suicide Methods. Crisis. 2011;32(1):5-14. DOI: <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000046>
20. Simkin S, Bennewith O, Cooper J. Investigating Official Records of Suicides for Research Purposes. Crisis. 2012;33(3):123-126. DOI: <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000167>
21. World Health Organization. 2014a. Preventing suicide: a global imperative [Internet]. Luxembourg: World Health Organization [cited 2019 Oct 4]. Available from: https://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/world_report_2014/en/
22. Vikhristyuk OV, Bannikov GS, Letova AV. [Mass communication media in the system of predictors of suicidal behavior in adolescence]. Psikhologicheskaya nauka i obrazovanie. 2013;1:121-130. Russian.
23. Lyubov EB. [Media and copycat suicidal behavior]. Suitsidologiya. 2012;3:20-29. Russian.
24. Vasilev VV. [Suicidal behavior of women (literature review)]. Suitsidologiya. 2012;1:18-28. Russian.
25. Brent DA, Perper JA, Moritz G, et al. Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case-control study. J of the Am Academy of Child and Adolescence Psychiatry. 1993;32(3):521-529. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004583-199305000-00006>
26. Vijayakumar L, Rajkumar S. Are risk factors for suicide universal? A case-control study in India. Acta Psych Scand. 1999;99:407-411. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb00985.x>
27. Yen S, Pagano ME, Shea MT, et al. Recent life events preceding suicide attempts in a personality disorder sample: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. J of Consult and Clin Psychol. 2005;73:99-105. DOI: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.73.1.99>
28. Pompili M, Serafini G, Innamorati M, et al. Substance abuse and suicide risk among adolescents. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2012;262:469. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0292-0>
29. Zaborskis A, Sirvyte D, Zemaitiene N. Prevalence and familial predictors of suicidal behaviour among adolescents in Lithuania: a cross-sectional survey. BMC Public Health. 2014;16:554. DOI: 10.1186/s12889-016-3211-x
30. Lichko AE. [Psychopathy and accentuation of character in adolescents]. L.: Meditsina; 1983. Russian.
31. Stewart JG, Kim JC, Esposito EC, et al. Predicting suicide attempts in depressed adolescents clarifying the role of disinhibition and childhood sexual abuse. Journal of Affective Disorders. 2015;187:27-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.034>
32. Syrokvashina KV. ["Psychological autopsy" in suicide: background and current state]. Suitsidologiya. 2018;9(3(32)):80-86. Russian.
33. Pineda Roa CA. Factors associated with suicide in adolescents and young people self-identified as lesbian, gay, and bisexual: Current state of the literature. Revista Colombiana de Psiquiatria. 2013;42:333-349.
34. Silenzio VM, Duberstein PR, Tang W, et al. Connecting the invisible dots: Reaching lesbian, gay, and bisexual adolescents and young adults at risk for suicide through online social networks. Soc Sci Med. 2009;69(3):469-474. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.05.029>
35. Brown DR, Galushka DA, Zhang J, et al. Physical activity, sport participation and suicidal behavior: US high school students. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2007;39(12):2248-2257. DOI: 10.1249/00005768-200505001-00939
36. De Guzman MR, Bosch KR. High-Risk Behaviors Among Youth. Online J. Families Adol. & Youth [Internet]. 2007 July [cited 2019 Oct 4];G1715. Available from: <http://www.ianrpubs.unl.edu/pages/publicationD.jsp?publicationId=786>
37. Prinstein MJ, Boergers J, Spirito A. Adolescents' and Their Friends' Health-Risk Behavior: Factors That Alter or Add to Peer Influence. J of Pediatric Psychol. 2001;26(5):287-298. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/26.5.287>
38. Merinov AV, Medentseva TA. [Potential desire to see a mental health specialist in young men: implications for suicidal practices]. Suitsidologiya. 2016;7(2(23)):29-34. Russian.
39. Terzian MA, Andrews KM, Moore KA. Preventing Multiple Risky Behaviors: An Updated Framework for Policy and Practice [Internet]. Washington DC: Child Trends Publ 2011-24,

2011 Sept [cited 2019 Oct 4]. Available from: http://www.childtrends.org/files/Child_Trends-2011_10_01_RB_RiskyBehaviors.pdf

40. Steiberg LA. Social Neuroscience Perspective on Adolescent Risk-Taking. *Develop Rev.* 2008;28(1):78-106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dr.2007.08.002>

41. Casey BJ, Duhoux S, Cohen MM. Adolescence: What do Transmission, Transition, and Translation have to do with it? *Neuron.* 2010;67(5):749-760. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.08.033>

42. Cauffman E, Claus E, Shulman E, et al. Adolescent Decision-Making: Risk Preference or punishment insensitivity. *Develop Rev.* 2008;28(1):78-106.

43. Kraig G, Bokum D. [Developmental psychology]. SPb.: Piter; 2019. Russian.

44. Rakhimkulova AS. [Neuropsychological peculiarities of adolescence influencing the propensity to engage in risky and suicidal behaviour]. *Suitsidologiya.* 2017;8(1):52-61. Russian.

45. Ponton L. [The sexual life of adolescents]. Moscow: Izdatel'stvo instituta psikhoterapii; 2001. Russian.

46. Lyubov EB, Antokhin EYu, Palaeva RI. [Comment. Two-faced web: Werther vs Papageno]. *Suitsidologiya.* 2016;7(4(25)):41-51. Russian.

47. Uzlov ND, Semenova MN. [Game, transgression and network suicide]. *Suitsidologiya.* 2017;8(3(28)):40-52. Russian.

48. Demdoui NYu, Denisov YuP. [The spread of "suicidal content" in the cyberspace of the Russian-language Internet as a problem of multidisciplinary research]. *Suitsidologiya.* 2014;5(2(15)):47-54. Russian.

49. Silaeva VL. [Suicidal practices on the Internet]. *Chelovek.* 2008;6:132-137. Russian.

50. Vaulin SV. [Clinical and epidemiological study of suicidal behavior (on the material of the middle city of the Western region of the Russian Federation)] [dissertation]. Moscow; 1997. Russian.

51. Lyubov EB, Nosova ES. [Suicidal behavior at the beginning of mental disorders: despair and hope]. *Suitsidologiya.* 2017;8(2(27)):28-32. Russian.

52. Lyubov EB, Tsuprun VE. [Age, time and place of the Professor Abramovoj in domestic of suicide-studying]. *Meditinskaya psikhologiya v Rossii* [Internet]. 2013 [cited 2019 Oct 4];2(19). Russian. Available from: <http://medpsy.ru>

53. Fruehwald S, Frottier P, Matschnig T, et al. The relevance of previous suicide behaviour for prison suicide. *Eur Psychiatry.* 2003;18:161-165.

Информация об авторах

Валентина Дорджиевна Бадмаева, доктор медицинских наук, заведующая отделением социально-криминалистических психиатрических проблем несовершеннолетних, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», E-mail: badmaeva.v@serbsky.ru, SPIN-код: 3064-0101, AuthorID: 266476.

Елизавета Юрьевна Шкитыр, судебный психиатр отделения социальных и судебно-психиатрических проблем несовершеннолетних, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», E-mail: shkityr.e@serbsky.ru, SPIN-код: 1419-7281, AuthorID: 830197.

Information about the authors

Valentina D. Badmaeva, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Social and Forensic Psychiatric Problems of Minors, V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, E-mail: badmaeva.v@serbsky.ru, SPIN-код: 3064-0101, AuthorID: 266476.

Elizaveta Yu. Skityr, Forensic Psychiatrist of the Department of Social and Forensic Psychiatric Problems of Minors, V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, E-mail: shkityr.e@serbsky.ru, SPIN-код: 1419-7281, AuthorID: 830197.

Статья поступила в редакцию 16 июля 2019 г.
Receipt date 2019 July 16.

Статья принята к публикации 8 октября 2019 г.
Accepted for publication 2019 October 8.



УДК 613.9; 612.67; 612.66.

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-10

О.Н. Белоусова¹, Ю.Ф. Медзиновский²,
А.Н. Лихтинова³, Т.В. Куксова³,
Л.В. Колпина¹

Индивидуальная жизнеспособность
в исследовании факторов долголетия

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»),
ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

² Автономная научная некоммерческая организация высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии»,
проспект Динамо, 3, г. Санкт-Петербург, 133456, Российская Федерация

³ Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,
ул. 1-я Аэропортовская, д. 6, г. Москва, 125319, Российская Федерация
Автор для переписки: О.Н. Белоусова (o_n_belousova@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: В последние годы в геронтологическом дискурсе активно обсуждаются вопросы долголетия и обуславливающих его факторов. Среди исследований такого рода большой популярностью пользуется изучение популяционного долгожительства, другими словами, индивидуальной жизнеспособности, которая отмечается в некоторых регионах мира. В пожилом и старческом возрасте зависимость от социальных факторов в виде помощи и поддержки увеличивается, а включенность в отношения, обеспечивающие их, снижается. **Цель исследования:** Изучить влияние индивидуальной жизнеспособности на долгожительство. **Материалы и методы:** Эмпирической базой для исследования послужили данные анкетных опросов, осуществленных в Белгородской и Воронежской областях на основе репрезентативных (по полу, возрасту и территории проживания) региональных выборок взрослого населения: от 18 лет и старше (n=1000 чел.), где старшая возрастная группа представлена лицами в возрасте 60 лет и старше в объёме 24,3%; от 40 лет и старше (n= 700 чел.), где старшая возрастная группа представлена подгруппами: 60-70 лет, 71-80 лет, 80 лет и старше (n = 500 чел.), а группа сравнения подгруппами: 40-49 лет и 50-59 лет (n = 200 чел.). **Результаты:** Доказывается, что фактор в виде межличностных, групповых и макросоциальных отношений оказывает влияние на состояние здоровья, индивидуальную жизнеспособность, риски заболеваемости, прогнозы относительно выздоровления человека и, в конечном итоге, на продолжительность жизни населения. Между тем, данные анкетных опросов граждан старшего поколения показывают, что в преклонном возрасте зависимость от социального фактора в виде помощи и поддержки (материальной, бытовой, эмоциональной и т.п.) увеличивается, а включенность в социальные отношения, обеспечивающие их, снижается. **Заключение:** Социально активная жизненная позиция человека старшего возраста оказывает влияние на его индивидуальную жизнеспособность посредством получения разноплановой помощи и

поддержки со стороны других людей, групп, организаций, их мобилизующего и социально-регуляторного влияния на поведение и психические процессы.

Ключевые слова: долголетие; здоровье; социальная инклюзия; социальные отношения; старшее поколение; индивидуальная жизнеспособность

Для цитирования: Белоусова ОН, Медзиновский ЮФ, Лихтинова АН, и др. Индивидуальная жизнеспособность в исследовании факторов долголетия. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):129-138. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-10

Oksana N. Belousova¹,
Yuri F. Medzinovsky²,
Arina N. Likhtinova³,
Tatiana V. Kuksova³,
Lola V. Kolpina¹

**Individual resilience in the study
of longevity factors**

¹ Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

² St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology,
3 Dynamo Ave., Saint Petersburg, 197110, Russia

³ Research Medical Center «Gerontology»,
6 1st Aeroportovskaya St., Moscow, 125319, Russia

Corresponding author: Oksana N. Belousova (o_n_belousova@mail.ru)

Abstract

Background: In recent years, the issues of longevity and its determining factors have been actively discussed. Among studies of this kind, the study of population longevity, in other words, individual resilience, which is observed in some regions of the world, is very popular. In old age and later life, dependence on social factors in the form of help and support increases, and inclusion in the relationships that provide them decreases. **The aim of the study:** To study the effect of individual resilience on longevity. **Materials and methods:** The empirical basis for the study was the data of questionnaire surveys carried out in the Belgorod and Voronezh regions on the basis of a representative (by sex, age and area of residence) regional samples of adult population: 18 years and older (n=1,000), where the older age group consists of persons aged 60 years and older in the amount of 24.3%; 40 years and older (n= 700), where the older age group is represented by sub-groups: 60-70 years, 71-80 years, 80 years and older (n = 500) and the comparison group consists of the following subgroups: 40-49 and 50-59 years (n = 200 people). **Results:** The study proves that the factor in the form of interpersonal, group and macro-social relations has an impact on health, individual resilience, morbidity risks, forecasts of human recovery and, ultimately, on the life expectancy of the population. Meanwhile the questionnaire data of older citizens show that in old age dependence on a social factor in the form of help and support (material, household, emotional, etc.) increases, and the involvement in social relations providing them decreases. **Conclusion:** Socially active life position of an older person has an impact on his/her individual resilience by receiving diverse assistance and support from other people, groups, organizations, their mobilizing and socio-regulatory influence on behavior and mental processes.

Keywords: longevity; health; social inclusion; social relations; older generation; individual resilience

For citation: Belousova ON, Medzinovsky YuF, Likhtinova AN, et al. Individual resilience in the study of longevity factors. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):129-138. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-10

Введение. В последние годы в геронтологическом дискурсе активно обсуждаются вопросы долголетия и обуславливающих его факторов. Среди исследований такого рода большой популярностью пользуется изучение популяционного долгожительства, другими словами, индивидуальной жизнеспособности, которая отмечается в некоторых регионах мира. Причем данный феномен прослеживается только в отдельных сельских районах [1].

Факторы, определяющие такие региональные различия в манифестации долгожительства, еще только предстоит выяснить. Для объяснения феномена долгожительства исследуется специфика брачно-семейной структуры общества, образа жизни и питания, экологии; большое внимание уделяется генетической предрасположенности [1, 2].

В конце 20 века в большей мере в западной социальной геронтологии, а последние годы в отечественной, существенное внимание уделяется изучению влияния индивидуальной жизнеспособности и социального здоровья (как феномена, характеризующего способность и возможность человека к поддержанию гармоничных отношений с социумом и реализацию в нем своих биопсихосоциальных потребностей) на здоровье и продолжительность жизни [3, 4].

Интерес к исследованию связи различных аспектов социального здоровья населения, особенно, старших возрастных групп, с заболеваемостью и смертностью вызван, помимо прочего, теми возможностями, которые предоставляет социальный фактор для решения задачи снижения затрат на здравоохранение в условиях тенденции постарения населения и связанным с этим ростом хронических заболеваний [5, 6]. При этом речь идет о влиянии как

микро-, так и макросоциальных факторов от состава круга общения лиц старших возрастных групп и характера их отношений с его членами, до самочувствия в обществе, участия в общественно-политической жизни. В частности, исследования доказывают, что в регионах, где выше показатели сплоченности, социального доверия, гражданского участия, включенности в сети отношений, ниже показатели смертности [2, 6, 7].

Анализ микросоциальной детерминации здоровья показывает, что наличие близких отношений улучшает прогноз относительно выздоровления пожилого человека после инфаркта миокарда [7, 8, 9], а проблемы со здоровьем, обусловленные неправильным питанием, чаще встречаются у одиноких пожилых людей, что объясняется высокой зависимостью его качества от внешней помощи [9, 10]. Эмоциональное благополучие, вызванное чувством поддержки со стороны членов семьи и друзей, другими позитивными социальными контактами, сопряжено с такими физическими индикаторами здоровья как нормальное кровяное давление и иммунная реакция [3, 11]. А отсутствие социальной поддержки связано с увеличением заболеваемости и смертности, в частности, у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью и с более низкими уровнями HRQOL, особенно у женщин [8, 12].

Исследования показывают также положительную связь между участием в общественной жизни и состоянием здоровья. Так, принадлежность к общественной организации или посещение церкви более 12 раз в год статистически значимо коррелировали со снижением смертности от всех причин [5, 13]. Более низкие значения функциональной нетрудоспособности выявляются среди людей, активно участву-

ющих в жизни религиозных общин [4, 14]. А у пожилых людей, активно участвующих в добровольческой деятельности, в сравнении с их более атомизированными товарищами, на 60% снижается риск наступления старческой деменции. Они же чаще сообщают о своих положительных эмоциях, наличии жизненных целей, что также коррелирует с более высокими значениями здоровья [3, 15].

В пожилом и старческом возрасте зависимость от социальных факторов в виде помощи и поддержки (материальной, бытовой, эмоциональной и т.п.) увеличивается, а включенность в отношения, обеспечивающие их, снижается [16, 17]. Данная негативная тенденция подтверждается массовыми анкетными опросами, результаты которых представлены ниже.

Цель исследования. Изучить влияние индивидуальной жизнеспособности на долгожительство.

Материалы и методы исследования. Эмпирической базой для исследования послужили данные анкетных опросов, осуществленных в Белгородской и Воронежской областях на основе репрезентативных (по полу, возрасту и территории проживания) региональных выборок взрослого населения:

– от 18 лет и старше (2012 год, $n = 1000$ чел., где старшая возрастная группа представлена лицами в возрасте 60 лет и старше 24,3%. Погрешность выборки – 4,1%);

– от 40 лет и старше (2017 год, 700 чел.), где старшая возрастная группа представлена подгруппами: 60-70 лет, 71-80 лет, 80 лет и старше ($n = 500$ чел.; погрешность выборки – 5,5%), а группа сравнения подгруппами: 40-49 лет и 50-59 лет (2017 год, $n = 200$ чел.; погрешность выборки 8%).

В исследовании были применены современные методы статистической обработки данных, полученных в медицинских исследованиях. Был выполнен расчет интенсивных и экстенсивных показателей средних величин. При параметрической оценке проводился расчет средних вели-

чин и их ошибок. Достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Результаты считались достоверными при $t \geq 2$, $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Данные анкетных опросов, осуществленных в 2012 и 2017 годах в Белгородской и Воронежской областях, иллюстрируют тенденцию социальной эксклюзии населения старших возрастных групп. Об этом свидетельствуют результаты сравнительного анализа кругов общения взрослого населения, показавшего их существенное сужение в старшей возрастной группе (от 60 лет) за счет уменьшения в их составе: доли супругов, близких и родственников, друзей, коллег. Так, среди опрошенных 40-49-ти лет о наличии в постоянных кругах общения супруга сообщает 72,7%, 50-59-ти лет – 63,6%, 60-74-х лет – 53,2%, старше 75-ти лет – 31,3%. От группы 40-49-ти лет к 75-ти и старше с 79,3% до 68,7% снижается доля ответов о наличии в кругах общения близких и родственников, с 69,3% до 39,7% друзей, с 58,7% до 13,0% коллег и бывших коллег.

Незначительно прирастают круги общения лиц старших возрастов только отношениями с соседями и членами религиозных и этнических общин, причем только в группе старше 75 лет. О наличии соседей в их постоянных кругах общения сообщают 45,0% опрошенных этой группы и по 41% в группах 50-59-ти и 60-74-х лет, 30% 40-49-ти лет; членов национальных общин соответственно 13,7% против 6,7-8,5%.

Параллельно с тенденцией к социальной эксклюзии, уменьшается и «ресурсность» их кругов общения, характеризующаяся спектром возможностей, обусловленных включенностью в эти отношения. Так, постоянные круги общения в полной мере способствуют: эмоционально насыщенным, близким отношениям 16,2% опрошенных старше 60-ти лет против 35,2% в группе 40-59-ти лет; получению советов, информации, консультаций 28,9% против 45,7% соответственно; осу-

ществлению хобби и культурному развитию 17,8% против 36,0%; решению материальных проблем 28,5% против 35,5%, общественно значимых вопросов 28,5% против 31,7%, бытовых проблем – 30,2% против 37,9%.

В сравнении с опрошенными 40-59-ти лет в группе 60-74 лет на 12,9%, а 75-ти лет и старше в 2,3 раза снижается доля ответов о том, что выздороветь, пережить стресс помогает: супруг(а). В отношении друзей о том же самом сообщают 53,0% опрошенных группы 40-59-ти лет, тогда как в группе 60-74-х лет в 1,7 раза меньше, 75-ти лет и старше в 2 раза меньше. В отношении коллег, бывших коллег аналогичная разница между 40-59-летними опрошенными и группой старше 60 лет составляет 2 раза. Правда, в группе 75 лет и старше несколько чаще сообщают, что в таком качестве выступают соседи (19,1% против 11,6%-15,2% в возрастных группах от 40 до 64 лет).

Опрошенные 60-ти лет и старше в основном реже других сообщают, что обращаются за помощью и поддержкой к представителям своих кругов общения. Например, о том, что не пользуются помощью друзей, сообщают 23,0% из их числа, а среди опрошенных 18-59-ти лет значения таких ответов варьируют в диапазоне от 12,5% до 18,5%.

По мере увеличения возраста в кругах общения лиц старших возрастов уменьшается число тех, кто стимулирует их к работе над собой, активному образу жизни. В частности, от группы опрошенных 40-59 лет к 75 лет и старше с 55,8% до 23,7% снижается доля ответов, о том, что в такой роли выступает супруг(а), с 51,9% до 22,1% друзья, с 28,7% до 6,1% коллеги /бывшие коллеги. Однако, что важно, в группе старше 75-ти лет несколько увеличивается доля ответов о том, что такими людьми для них являются соседи (19,1% против 11,6-15,2% соответственно).

Среди основных причин уменьшения «ресурсности» кругов общения населения старших возрастных групп их сужение (связанное с естественным вымыванием

возрастной когорты, снижением возможностей общения из-за ухудшения здоровья, «уходом» детей из родительской семьи), снижение социального статуса их членов, связанного с уменьшением социальной активности в различных сферах жизнедеятельности; застойная бедность этой возрастной группы (например, по данным наших исследований, проведенных в Белгородской области в 2012-2017 гг. примерно 50% населения в возрасте 60 лет и старше устойчиво относится к группе бедных).

Вместе с тем население старших возрастных групп зависит от ресурсов кругов общения, более всего указывая на такие их виды как: психологическая поддержка и помощь советом (59,5%), помощь на садово-огородном участке (44,1%), транспортом (32,0%), в ремонте или строительстве дома, дачи, квартиры, машины (31,1%), по хозяйству (30,6%), продуктами (27,6%), безвозмездная материальная помощь (25,3%).

В сумме 70,8% опрошенных группы 60 лет и старше характеризуют оказываемую им помощь как очень существенную, без которой нельзя обойтись (47,5%), и существенную (23,3%), а, например, в группе 40-59-ти лет таковых в сумме 63,2%, из них только 27,6% считают ее очень существенной. Демонстрируя высокую степень зависимости от поддержки кругов общения, одновременно с этим пожилые люди реже других в трудной ситуации рассчитывают на себя (50,9% против 61-62% в группах опрошенных 18-59 лет).

Наряду с тенденцией к социальной эксклюзии и уменьшению «ресурсности» кругов общения пожилых людей, ухудшается и их самочувствие в большинстве социальных сред. Так, от группы 30-39-ти лет к 60-ти и старше с 45,9% до 57,5% увеличивается доля ответов о том, что среди людей из ближайшего окружения больше разобщенности, чем согласия; с 36,6% до 17,3% снижается доля оптимистических ответов о ситуации в своем населенном пункте, с 38,7% до 22,1% в области.

Ухудшение социального самочувствия в старших возрастных группах регистрируется и в микросоциальных практиках. Так, от группы 40-49-ти лет к 75-ти и старше с 88,7% до 67,9% снижается доля ответов о полной востребованности в наиболее значимых отношениях с близкими и родственниками, с 66,3% до 44,9% уменьшается доля опрошенных в полной мере согласных с утверждением, что близкие и родственники стремятся общаться с ними, делятся своими радостями и горестями. А ведь этот тип отношений, наряду с добрососедством в старшей возрастной группе наиболее благополучный.

Показатели же самочувствия в других типах отношений существенно ниже. Например, опрошенные 60-ти лет и старше на порядок реже других характеризуют отношения с друзьями как искренние и доброжелательные (56,5% против 71,7% в группе 40-59 лет), а чаще как формально вежливые (27,9% против 20,5% соответственно). И если в группе 40-59-ти лет 48,0% респондентов однозначно утверждают, что друзья стремятся общаться с ними, делятся радостями, горестями, обращаются за советами и поддержкой, то в группе 60-74 лет таковых уже 42,6%, а старше 75 лет – 32,7%.

Исключение составляют лишь отношения добрососедства, которые представители старших возрастных групп чаще других характеризуют как искренние и доброжелательные (45,5% из их числа против 32,9-41,4% в других возрастных группах), а реже как формально вежливые 31,3% против 37,1-40,6% соответственно). При этом в полной мере востребованными и нужными в кругу соседей более других чувствуют себя люди старше 75-ти лет (20,4% против 11,6-14,2% среди опрошенных 40-74 лет), на что уже обращалось внимание выше.

Опрошенные старшей возрастной группы принципиально чаще других утверждают, что соседи стремятся общаться с ними, делятся новостями, обращаются за советами и поддержкой. В полной мере и скорее согласных с этим утверждением в

группе 60-74-х лет в сумме 62,4%, 75-ти лет и старше – 55,1%, а 40-59-ти лет – 47,5%.

У представителей старших возрастных групп также сильнее, чем у населения других возрастов, развиты практики взаимопомощи в отношениях с соседями. Об этом свидетельствует, например, то, что они них реже других сообщают, что не обращаются к соседям за помощью (31,5%, а в других возрастных группах 41,9-54,2%) и сами не оказывают ее им (28,5% против 33,1-40,8% соответственно).

Заметим, что снижение самочувствия в отношениях в основном косвенно опосредует продолжительность жизни (через психическое здоровье и душевное благополучие), обуславливая спад жизненных сил, негативный настрой, неуверенность в завтрашнем дне, тревогу, апатию, депрессию. Причем, для лиц старшей возрастной группы особенно характерно субъективно переживаемое одиночество, испытываемое даже при совместном проживании со своей семьей или при достаточно широком круге общения [1, 18]. А учитывая роль внешней помощи и поддержки для осуществления жизнедеятельности в преклонном возрасте, снижение физической и психологической вовлеченности в отношения разного типа является негативным прогностическим маркером для здоровья и продолжительности жизни [19].

Итак, очевидно, что включенность в разнообразные круги общения оказывает многоплановое влияние на состояние здоровья и продолжительность жизни населения старших возрастных групп. Так, одни отношения могут в большей степени способствовать поддержанию жизнедеятельности, другие – эмоциональной поддержке и душевному благополучию, третьи в большей мере выступают стимулом к активной и продуктивной жизни, четвертые оказывают социально-регуляторное воздействие на здоровьесберегающее поведение [19, 20].

В этой связи исследование роли отношений различного типа, специфики их влияния на здоровье и продолжительность

жизни, возможностей предупреждения и компенсации естественно обусловленной социальной эксклюзии лиц старших возрастных групп, является перспективной научно-исследовательской и прикладной задачей [21].

Так, в представленных выше данных по Белгородской и Воронежской областях, к районам, характеризующимся долгожительством, относятся в основном сельские. Результаты анализа территориальной детерминации социальных практик пожилых людей, полученные в ходе анкетного опроса в Белгородской области, показали, что отношения добрососедства в сельских поселениях принципиально более развиты, чем в поселениях других типов (городах, поселках городского типа), что усиливается возрастной детерминацией, о которой речь шла выше (с возрастом значимость добрососедства увеличивается). В качестве исследовательской гипотезы можно предположить, что одной из причин этого феномена является развитость такого рода социальных практик [8, 20].

В завершение данной статьи еще раз подытожим, что социальные отношения пожилого человека оказывают влияние на его индивидуальную жизнеспособность посредством получения разноплановой помощи и поддержки со стороны других людей, групп, организаций, их мобилизующего и социально-регуляторного влияния на поведение и психические процессы. И, наиболее очевидным аспектом социального здоровья, выступающим предиктором долголетия, выступает разнообразная помощь, оказываемая лицам старших возрастов в поддержании жизнедеятельности.

Однако специфика влияния этого фактора неоднозначна, поскольку обратной его стороной являются риски иждивенчества, инфантилизации с последующим снижением активности, что требует дополнительного изучения.

Кроме того, функцию социальной помощи и поддержки в настоящее время все в большей мере берут на себя специализированные структуры, в связи с чем встает вопрос о специфической роли и

влиянии на продолжительность жизни других механизмов влияния социального аспекта здоровья на физическое и психологическое состояние человека, его долголетие [8, 21].

Заключение. Социально активная жизненная позиция человека старшего возраста оказывает влияние на его индивидуальную жизнеспособность посредством получения разноплановой помощи и поддержки со стороны других людей, групп, организаций, их мобилизующего и социально-регуляторного влияния на поведение и психические процессы. Представляется также целесообразным исследовать влияние на индивидуальную жизнеспособность, а, следовательно, и продолжительность жизни не таких очевидных социальных и социально обусловленных факторов как социальное доверие; социальный оптимизм /пессимизм, апатия (и связанный с этим горизонт планирования жизни); самооценка прожитой жизни с позиции социальной самореализации и успешности, локус контроля (как производная от способности влиять на ситуацию через круги общения, в которые включен человек), характер социальной идентичности и степени социальной идентификации (например, с узким кругом общения или же с сообществом, со страной) и т.п. Выявление степени их влияния и конструирование соответствующего механизма, будет способствовать совершенствованию программ, ориентированных на повышение качества и увеличение продолжительности жизни населения старших возрастных групп.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Дьяченко И.А. Социальные условия проживания как фактор переживания одиночества в пожилом возрасте // Известия Российского государственного педагогического университета им. АИ Герцена. 2013. N 161. С. 274-278.

2. Русинова Н.Л., Панова Л.Н., Сафронов В.В. Здоровье и социальный капитал (Опыт исследования в Санкт-

Петербурге) // Социологические исследования. 2010. N 1. С. 87-100.

3. Charles S.T, Carstensen L.L. Social and emotional aging // Annual review of psychology. 2010. N 61. P. 383-409. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.093008.100448>

4. The relationship between five different measures of structural social capital, medical examination outcomes, and mortality / P. Muennig [et al.] // Social Science & Medicine. 2013. N 85. P. 18-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.02.007>

5. Синдром старческой астении (FRAILTY): клиника, диагностика, лечение, профилактика / А. Ильницкий [и др.] // Врач. 2014. N 6. P. 3-5.

6. Structural and cognitive aspects of social capital and all-cause mortality: a meta-analysis of cohort studies / F. Nyqvist [et al.] // Social Indicators Research. 2014. Vol. 116(2). P. 545-566. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11205-013-0288-9>

7. Seeman T.E. Social ties and health: The benefits of social integration // Annals of epidemiology. 1996. N 6. P. 442-451. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(96\)00095-6](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(96)00095-6)

8. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults / J. Walston [et al.] // J Am Geriatr Soc. 2016. N 54. P. 991-1001. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x>

9. Type D personality, mental distress, social support and health-related quality of life in coronary artery disease patients with heart failure: a longitudinal observational study / M. Staniute [et al.] // Health and quality of life outcomes. 2015. N 13. P. 1-11. DOI: [10.1186/s12955-014-0204-2](https://doi.org/10.1186/s12955-014-0204-2)

10. How does exercise dose affect patients with long-term osteoarthritis of the knee? A study protocol of a randomised controlled trial in Sweden and Norway: the SWENOR Study / T.A. Torstensen [et al.] // BMJ Open. 2018. Vol. 8(5). P. 13-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018471>

11. Walker D., Beauchene R.E. The relationship of loneliness, social isolation, and physical health to dietary adequacy of independently living elderly // Journal of the American Dietetic Association. 1991. N 3. P. 300-304.

12. Процаев К.И., Ильницкий А.Н., Жернакова Н.И. Основные гериатрические синдромы. М.: Геронтология, 2012. 145 с.

13. Wang J., Maxwell C.A., Yu F. Biological Processes and Biomarkers Related to Frailty in Older Adults: A State-of-the-Science Literature Review // Biological Research For Nursing. 2019. Vol. 21(1). P. 80-106. DOI: <https://doi.org/10.1177/1099800418798047>

14. Процаев К.И., Ильницкий А.Н. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии [Электронный ресурс] // Геронтология. 2013. N 1. URL: gerontology.esrae.ru/ru/1-2 (дата обращения: 14.10.2019).

15. Rusinova K., Guidet B. Are you sure it's about 'age'? // Intensive Care Med. 2014. Vol. 40(1). P. 114-116. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3147-x>

16. Roe D.A. Geriatric Nutrition // Clin. Geriatr. Med. 2009. N 1. P. 6-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12349-008-0021-4>

17. Pahor M., Manini T., Cesari M. Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools // J Nutr Health Aging. 2009. N 13. P. 724-728. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0204-9>

18. Ventura A., Legnani C., Borgo E. Unicompartamental knee replacement in patients aged 70 years and older // Muscles Ligaments Tendons J. 2018. Vol. 7(4). P. 611-614. DOI: [10.11138/mltj/2017.7.4.611](https://doi.org/10.11138/mltj/2017.7.4.611)

19. Insulin resistance and adipogenesis: Role of transcription and secreted factors / D.N. Penkov [et al.] // Biochemistry. 2013. N 78. P. 8-18. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297913010021>

20. Advantages of dietary, exercise-related and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update / D.L. Waters [et al.] // Clinical Interventions in aging. 2010. N 5. P. 259-270. DOI: [10.2147/cia.s6920](https://doi.org/10.2147/cia.s6920)

21. Скворцова об увеличении продолжительности жизни как национальной идее. РИА новости [Электронный ресурс]. URL: <https://ria.ru/20190227/1551393780.html> (дата обращения: 13.05.2019).

References

1. Dyachenko I. A. [Social living conditions as a factor of experiencing loneliness in the elderly]. Izvestiya Rossiyskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. A. I. Gertsena. 2013; 161: 274-278.

2. Rusinova N. L., Panova L. N., Safronov V. V. [Health and social capital (Research Experience in St. Petersburg)] // Sotsiologicheskie issledovaniya [Sociological research]. 2010; 1: 87-100.
3. Charles ST, Carstensen LL. Social and emotional aging. Annual review of psychology. 2010;61:383-409. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.093008.100448>
4. Muennig P, Cohen AK, Palmer A, et al. The relationship between five different measures of structural social capital, medical examination outcomes, and mortality. Social Science & Medicine. 2013;85:18-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.02.007>
5. Ilnitsky A, Proshchayev K, Varavina L, et al. [Senile asthenia (frailty) syndrome: clinical picture, diagnosis, treatment, prevention]. Vrach. 2014;6:3-5. Russian.
6. Nyqvist F, Pape B, Pellfolk T, et al. Structural and cognitive aspects of social capital and all-cause mortality: a meta-analysis of cohort studies. Social Indicators Research. 2014;116(2):545-566. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11205-013-0288-9>
7. Seeman TE. Social ties and health: The benefits of social integration. Annals of epidemiology. 1996;6:442-451. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(96\)00095-6](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(96)00095-6)
8. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2016;54:991-1001. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x>
9. Staniute M, Brozaitiene J, Burkauskas J, et al. Type D personality, mental distress, social support and health-related quality of life in coronary artery disease patients with heart failure: a longitudinal observational study. Health and quality of life outcomes. 2015;13:1-11. DOI: [10.1186/s12955-014-0204-2](https://doi.org/10.1186/s12955-014-0204-2)
10. Torstensen TA, Grooten WA, Heijne A, et al. How does exercise dose affect patients with long-term osteoarthritis of the knee? A study protocol of a randomised controlled trial in Sweden and Norway: the SWENOR Study. BMJ Open. 2018;8(5):13-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018471>
11. Walker D, Beauchene RE. The relationship of loneliness, social isolation, and physical health to dietary adequacy of independently living elderly. Journal of the American Dietetic Association. 1991;3:300-304.
12. Proshchayev KI, Il'nitskiy AN, Zhernakova NI. [The main geriatric syndromes]. Moscow: Gerontologiya; 2012. Russian.
13. Wang J, Maxwell CA, Yu F. Biological Processes and Biomarkers Related to Frailty in Older Adults: A State-of-the-Science Literature Review. Biological Research For Nursing. 2019;21(1):80-106. DOI: <https://doi.org/10.1177/1099800418798047>
14. Proshchayev KI, Il'nitskiy AN. [Senile asthenia (frailty) as a concept of modern gerontology]. Gerontologiya [Internet]. 2013 [cited 2019 Oct 14];1. Available from: gerontology.esrae.ru/ru/1-2. Russian.
15. Rusinova K, Guidet B. Are you sure it's about 'age'? Intensive Care Med. 2014 Jan;40(1):114-116. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3147-x>
16. Roe DA. Geriatric Nutrition. Clin. Geriatr. Med. 2009;1:6-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12349-008-0021-4>
17. Pahor M, Manini T, Cesari M. Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. J Nutr Health Aging. 2009;13:724-728. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0204-9>
18. Ventura A, Legnani C, Borgo E. Unicompartamental knee replacement in patients aged 70 years and older. Muscles Ligaments Tendons J. 2018;7(4):611-614. DOI: [10.11138/mltj/2017.7.4.611](https://doi.org/10.11138/mltj/2017.7.4.611)
19. Penkov DN, Egorov AD, Mozgovaya MN, et al. Insulin resistance and adipogenesis: The role of transcription and secreted factors. Biochemistry. 2013;78:8-18. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297913010021>
20. Waters DL, Baumgartner RN, Garry PJ, et al. Advantages of dietary, exercise-related and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. Clinical Interventions in aging. 2010;5:259-270. DOI: [10.2147/cia.s6920](https://doi.org/10.2147/cia.s6920)
21. [Skvortsova on increasing life expectancy as a national idea. RIA news] [Internet]. [updated 2019 Feb 27; cited 2019 May 05]. Available from: <https://ria.ru/20190227/1551393780.html>. Russian.

Информация об авторах

Оксана Николаевна Белоусова, кандидат медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: o_n_belousova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6862-0829.

Юрий Федорович Медзиновский, научный сотрудник, АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии», E-mail: medzinovskiyu@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3667-4560.

Арина Николаевна Лихтинова, научный сотрудник, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», E-mail: alihtinova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0763-9881.

Татьяна Васильевна Куксова, научный сотрудник, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», E-mail: tatianakuksova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3792-1877.

Лола Владимировна Колпина, кандидат социологических наук, доцент, кафедра социальных технологий, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: kolpinalv@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8721-3487.

Information about the authors

Oksana N. Belousova, Candidate of Medical Sciences, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Clinical Information Technology, Belgorod State National Research University, E-mail: o_n_belousova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6862-0829.

Yuri F. Medzinovsky, Researcher, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, E-mail: medzinovskiyu@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3667-4560.

Arina N. Likhtinova, Researcher, Research Medical Center «Gerontology», E-mail: alihtinova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0763-9881.

Tatiana V. Kuksova, Researcher, Research Medical Center «Gerontology», E-mail: tatianakuksova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3792-1877.

Lola V. Kolpina, Candidate of Sociological Sciences, Associate Professor, Department of Social Technologies, Belgorod State National Research University, E-mail: kolpinalv@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8721-3487.

Статья поступила в редакцию 5 июня 2019 г.
Receipt date 2019 June 5.

Статья принята к публикации 18 сентября 2019 г.
Accepted for publication 2019 September 18.



УДК 575.822

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11

О.В. Головченко

Молекулярно-генетические детерминанты
преэклампсии

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»),

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

Автор для переписки: О.В. Головченко (gol.doc@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Преэклампсия (ПЭ) продолжает оставаться одним из наиболее тяжелых осложнений беременности. В формирование ПЭ вовлечены молекулярно-генетические факторы. **Цель исследования:** Изучить вовлеченность полиморфизма rs3798577, rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* в формирование преэклампсии. **Материалы и методы:** Группу для исследования составили 190 беременных с ПЭ и 324 женщины с физиологическим течением беременности (контрольная группа). Клиническое и клинико-лабораторное обследование беременных проводилось на сроке родоразрешения в Перинатальном центре областной клинической больницы Святителя Иоасафа г.Белгорода. Генотипирование полиморфных локусов rs3798577, rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* проводилось методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием соответствующих праймеров и зондов, меченных флюорохромами. Изучение ассоциаций исследуемых генетических маркеров и их эпистатических взаимодействий с развитием ПЭ осуществлялось методом логистической регрессии в программе PLINK v. 2.050. **Результаты:** Взаимодействие полиморфных вариантов rs9340799 x rs3798577 гена *ESR1* имеет протективное значение для развития преэклампсии (OR=0,56, p=0,004, p_{bonf}=0,012). Данные полиморфные локусы и сильно сцепленные ($r^2 \geq 0,8$) с rs9340799 шесть SNPs имеют значимые регуляторные эффекты: находятся в области более 20 регуляторных мотивов ДНК к факторам транскрипции Foxa, Foxd1, Foxf2, Foxj1, Foxk, Foxo, HDAC2, Sox, TCF12, p300 и др., локализованы в локусах ДНК, взаимодействующих с регуляторными белками (NRSF, SIN3AK20, TCF12), расположены в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы, регионе гиперчувствительности к ДНКазе 1 в более 30 различных культурах клеток, тканях и органах, патогенетически значимых для развития ПЭ. **Заключение:** Эпистатическое взаимодействие полиморфных локусов rs9340799 x rs3798577 гена *ESR1* ассоциировано с развитием ПЭ.

Ключевые слова: полиморфизм; ассоциации; SNP×SNP взаимодействия; преэклампсия

Для цитирования: Головченко ОВ. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):139-149. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11

Oleg V. Golovchenko

Molecular genetic determinants of pre-eclampsia

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Oleg V. Golovchenko (gol.doc@mail.ru)

Abstract

Background: Pre-eclampsia (PE) is still one of the most severe complications of pregnancy. Molecular genetic factors are involved in the formation of PE. **The aim of the study:** To study the involvement of rs3798577, rs2234693 and rs9340799 polymorphisms of the ESR1 gene in the development of preeclampsia. **Materials and methods:** The studied group consisted of 190 pregnant women with PE and 324 women with physiological pregnancy (control group). The clinical study and clinical laboratory examination of pregnant women were carried out at the time of delivery in the Perinatal Center of the St. Joasaph Regional Clinical Hospital, Belgorod. The polymorphic loci rs3798577, rs2234693 and rs9340799 of the ESR1 gene were genotyped using the polymerase chain reaction of DNA synthesis using the corresponding primers and probes labeled with fluorochromes. The study of associations of the studied genetic markers and their epistatic interactions with the development of PE was carried out by the method of logistic regression in the program PLINK V. 2.050. **Results:** The interaction of polymorphic variants of rs9340799 x rs3798577 of the ESR1 gene is protective for the development of preeclampsia (OR = 0.56, p = 0.004, pbonf = 0.012). These polymorphic loci and strongly coupled ($r \geq 0.8$) with rs9340799 six SNPs have significant regulatory effects: they are in the region of more than 20 regulatory DNA motifs to transcription factors Foxa, Foxd1, Foxf2, Foxj1, Foxk, Foxo, HDAC2, Sox, TCF12, p300, etc., localized in DNA loci interacting with regulatory proteins (NRSF, SIN3AK20, TCF12), are located in the region of modified histones marking enhancers and promoters, the region of hypersensitivity to DNase 1 in more than 30 different cell cultures, tissues and organs pathogenetically significant for the development of PE. **Conclusion:** Epistatic interaction of polymorphic loci rs9340799 x rs3798577 of ESR1 gene is associated with the development of PE.

Keywords: polymorphism; associations; SNP×SNP interactions; pre-eclampsia

For citation: Golovchenko OV. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):139-149. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11

Введение. Одним из наиболее тяжелых осложнений беременности до настоящего времени остается преэклампсия (ПЭ) [1, 2]. Ежегодно около 40000 рожениц могут умереть из-за преэклампсии и эклампсии [3]. У новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией чаще выявляются врожденные аномалии развития и генетическая патология, отмечаются метаболические нарушения, выше риск инфекционных состояний и

гематологических нарушений [4]. Причем тяжесть состояния новорожденных, риск неонатальных осложнений, тяжесть течения инфекционных процессов, гипоксически-ишемических состояний имеют прямую корреляционную зависимость от сроков возникновения и тяжести преэклампсии [4].

Несмотря на многочисленные проведенные исследования ПЭ различными как отечественными, так и зарубежными научными коллективами данное

осложнение беременности остается одной из актуальных нерешенных научно-практических проблем в мировом акушерстве. Сложные многофакторные механизмы развития ПЭ, известные к настоящему времени (эндотелиальная дисфункция, глубокие расстройства со стороны сосудистой системы, гемодинамики и микроциркуляции, иммунитета, гемостаза, плацентарная недостаточность, аномальная активация белков системы комплемента с развитием тромботической микроангиопатии, различные нарушения функции печени, почек, легких и др.) [5-8], предполагающие вовлеченность в ее формирование различных факторов риска (генетических, экологических, медицинских, социальных и др.) [1, 8-10] не позволяют дать однозначного ответа о причинах развития ПЭ и соответственно предложить эффективные меры ее профилактики. Одним из перспективных маркеров которые могут быть использованы для формирования среди женщин группы риска по развитию ПЭ являются молекулярно-генетические маркеры [9-14]. Использование генетических детерминант в качестве эффективных маркеров для выделения группы риска по развитию ПЭ определяется их вовлеченностью в этиопатогенез этого осложнения беременности. При этом следует учитывать что наиболее эффективное значение в выделении группы риска эти маркеры будут иметь в тех этно-территориальных группах женщин, для которых установлена их значимая роль в развитии ПЭ. Поэтому одной из актуальных задач современных исследований в области акушерства является поиск молекулярно-генетических маркеров генов-кандидатов, ассоциированных с развитием ПЭ в различных этнических и территориальных группах, которые в последующем можно было бы использовать в практическом здравоохранении для формирования среди женщин группы риска по развитию ПЭ в прегравидарный период или в ранние сроки беременности и реализации мероприятий по профилактике этого

осложнения беременности в этих группах риска.

Цель исследования. Изучить вовлеченность полиморфизма rs3798577, rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* в формирование преэклампсии.

Материалы и методы исследования. Группу для исследования составили 190 беременных с ПЭ и 324 женщины с физиологическим течением беременности (контрольная группа). Общий объем исследуемой выборки составил 514 женщин. В работу включались (критерии включения) индивидуумы русской национальности, проживающие в Белгородской области, родившиеся в Центральном Черноземье России, не являющиеся родственниками. Критерии исключения из исследуемых выборок: наличие заболеваний матки (фибромиома матки, аномалии развития внутренних половых органов), патологии беременности (аномалии прикрепления и расположения плаценты, резус-конфликт, плацентарная недостаточность с синдромом задержки развития плода), патологии плода (врожденные аномалии развития), многоплодной беременности.

Диагноз ПЭ ставился на основании наличия генерализованных отеков, артериальной гипертензии и протеинурии. В контрольную группу включались беременные без диагноза ПЭ. Клиническое и клинколабораторное обследование беременных проводилось на сроке родоразрешения в Перинатальном центре областной клинической больницы Святителя Иоасафа г.Белгорода. Выборки формировались за период с 2008 по 2015гг. Средний возраст беременных с ПЭ составил $26,88 \pm 5,37$ лет, контрольной группы – $26,27 \pm 4,88$ ($p > 0,05$). Исследование проводилось под контролем этического комитета медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. От каждой женщины, включенной в исследование, предварительно было получено информированное согласие на его проведение.

В исследуемых группах женщин (с ПЭ и контрольная группа) проведено мо-

лекулярно-генетическое исследование трех полиморфных локусов гена рецептора эстрогена 1 типа – rs3798577, rs2234693 и rs9340799 *ESR1*. Полиморфные локусы включались в исследование в соответствии с их значимым регуляторным потенциалом. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием соответствующих праймеров и зондов, меченных флюорохромами.

Сравнение частот генетических маркеров между беременными с ПЭ и контрольной группой производилось в таблицах сопряженности 2x2 в программном обеспечении «STATISTICA for Windows 6.0». Изучение ассоциаций исследуемых генетических маркеров и их эпистатических взаимодействий с развитием ПЭ осуществлялось методом логистической регрессии в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>).

Функциональное значение рассматриваемых полиморфных локусов и сильно сцепленных с ними SNPs ($r^2 \geq 0,8$) изучалось с помощью программы HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

Результаты и их обсуждение. Проведенный анализ наблюдаемого распределения генотипов по полиморфным локусам rs3798577, rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* среди беременных с ПЭ и в контрольной группе показал его соответствие ожидаемому распределению согласно равновесия Харди-Вайнберга ($p_{HWE} > 0,05$) (таблица 1). Достоверных различий в частотах аллелей и генотипов по изучаемым полиморфизмам у беременных с ПЭ и в контрольной группе не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 1).

На следующем этапе исследования нами были изучены SNPxSNP взаимодействия, ассоциированные с развитием ПЭ. В результате этого анализа установлено статистически значимое эпистатическое вза-

имодействие полиморфных локусов rs9340799 x rs3798577 ($OR=0,56$, $p=0,004$, с учетом поправки Бонферрони на количество возможных двух-локусных моделей с участием 3SNPs $p_{bonf}=0,012$), ассоциированное с развитием ПЭ. Таким образом, эпистатическое взаимодействие полиморфных вариантов rs9340799 и rs3798577 гена *ESR1* имеет протективное значение для развития ПЭ.

Далее с помощью биоинформатического программного обеспечения программы HaploReg (v4.1) проведено изучение функционального значения ПЭ-значимых полиморфных локусов и сильно сцепленных с ними SNPs. Установлено, что полиморфизм rs3798577, находящийся в регионе 3'-UTR гена *ESR1* имеет значимый регуляторный потенциал – он расположен в регионе модифицированных гистоновых белков (H3K4me3 и H3K9ac), маркирующих промоторы в адипоцитах, скелетной мышечной ткани женщин, культуре клеток мышечных сателлитов, культуре мезенхимальных стволовых клеток, предшественников жировой ткани и др. Так же этот полиморфный локус находится в регионе модифицированных гистоновых белков (H3K4me1 и H3K27ac), маркирующих энхансеры в более 30 различных культурах клеток, тканях и органах (культуре клеток экто-, энто – и мезодермы, H1 и H9 культурах клеток, предшественников нейронов, мезенхимальных стволовых клетках, мышечной ткани женщин, в различных органах плода (мышечная ткань, сердце, надпочечники, желудок и др.), адипоцитах, головном мозге, яичниках и др.). Следует отметить, что данный полиморфный локус находится в регионе гистоновых белков, маркирующих энхансеры в таких патогенетически значимых для развития ПЭ провизорных органах как амнион и плацента. Сильно сцепленных SNPs ($r^2 \geq 0,8$) с полиморфным локусом rs3798577 нами не установлено.

Таблица 1

Распределение полиморфных вариантов rs3798577, rs2234693 и rs9340799 гена ESR1 у беременных с ПЭ и в контрольной группе

Table 1

Distribution of polymorphic variants of rs3798577, rs2234693 and rs9340799 of the ESR1 gene in pregnant women with PE and in the control group

Локус-сы	Аллели, генотипы	ПЭ (n=190) абс.(%)	Контроль (n=324) абс.(%)	OR (95%CI)	p
rs2234693	C	183 (49,03%)	326 (51,58%)	0,90 (0,69-1,17)	0,45
	T	191 (51,07%)	306 (48,42%)	1,11 (0,86-1,42)	
	C/C	44 (23,53%)	79 (25,00%)	0,92 (0,59-1,44)	0,79
	C/T	95 (50,80%)	168 (53,16%)	0,91 (0,62-1,33)	0,67
	T/T	48 (25,67%)	69 (21,84%)	1,23 (0,79-1,93)	0,38
	H _o /H _e	0,51/0,50	0,53/0,50		
	P _{HWE}	0,88	0,31		
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель)			1,12 (0,86-1,45)	0,40
	C/C vs. C/T + T/T (доминантная модель)			1,08 (0,71-1,65)	0,71
	C/C + C/T vs. T/T (рецессивная модель)			1,23 (0,81-1,89)	0,32
rs9340799	A	233 (63,63%)	389 (61,16%)	1,06 (0,81-1,40)	0,69
	G	139 (37,37%)	247 (38,84%)	0,93 (0,72-1,22)	
	A/A	75 (40,32%)	119 (37,42%)	1,13 (0,77-1,66)	0,58
	A/G	83 (44,62%)	151 (47,48%)	0,89 (0,61-1,30)	0,60
	G/G	28 (15,06%)	48 (15,10%)	0,99 (0,58-1,70)	1,00
	H _o /H _e	0,45/0,47	0,47/0,47		
	P _{HWE}	0,53	1,00		
	A/A vs. A/G vs. G/G (аддитивная модель)			0,94 (0,72-1,22)	0,65
	A/A vs. A/G + G/G (доминантная модель)			0,88 (0,61-1,28)	0,52
	A/A + A/G vs. G/G (рецессивная модель)			0,99 (0,60-1,65)	0,99
rs3798577	C	200 (52,91%)	342 (52,78%)	1,00 (0,77-1,31)	0,96
	T	178 (47,09%)	306 (47,22%)	0,99 (0,77-1,28)	
	C/C	57 (30,16%)	94 (29,01%)	1,06 (0,70-1,59)	0,86
	C/T	86 (45,50%)	154 (47,53%)	0,92 (0,63-1,34)	0,72
	T/T	46 (24,34%)	76 (23,46%)	1,05 (0,67-1,63)	0,91
	H _o /H _e	0,45/0,49	0,47/0,50		
	P _{HWE}	0,24	0,43		
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель)			0,99 (0,78-1,27)	0,97
	C/C vs. C/T + T/T (доминантная модель)			0,94(0,64-1,40)	0,78
	C/C + C/T vs. T/T (рецессивная модель)			1,05 (0,69-1,60)	0,82

Примечание: H_o – наблюдаемая гетерозиготность, H_e – ожидаемая гетерозиготность, P_{HWE} – показатель, характеризующий соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга, OR – показатель отношения шансов, 95%CI – его 95% доверительный интервал, p – уровень значимости.

Note: H_o – the observed heterozygosity, H_e – expected heterozygosity, P_{HWE} – an indicator characterizing the correspondence of the observed distribution of genotypes to the expected one at Hardy-Weinberg equilibrium, OR – the odds ratio indicator, 95%CI – its 95% confidence interval, p – the significance level.

Результаты изучения функционального значения полиморфизма rs9340799 гена *ESR1* и сильно сцепленных с ним 6 SNPs ($r^2 \geq 0,8$) представлены в таблице 2. Полученные данные свидетельствуют о том, что ПЭ-ассоциированный rs9340799 (локализуется в интронном участке гена *ESR1*) находится в консервативном регионе ДНК и входит в состав двух регуляторных мотивов ДНК (Ets, Hand1). Причем полиморфный вариант G rs9340799 повышает афинность обоих этих регуляторных мотивов ДНК. Среди сильно сцепленных с ним полиморфных локусов ($r^2 \geq 0,8$) наиболее важное регуляторное значение имеет rs62442056 (находится на расстоянии 5kb от полиморфизма rs9340799, $r^2=0,94$, $D'=1$) – он находится в регионе гиперчувствительности к ДНКазе 1 в 29 различных культурах клеток, тканях и органах (культуре клеток экто-, энто- и мезодермы, мезенхимальных стволовых клетках, мышечной ткани женщин, адипоцитах, головном мозге, яичниках, в различных органах плода (головной мозг плода женского пола, мышечная ткань, сердце, надпочечники и др.), амнионе и плаценте и др.), области ДНК, взаимодействующей с тремя регуляторными белками (NRSF, SIN3AK20, TCF12), регионе 5 регуляторных мотивов ДНК, влияющего на афинность к транскрипционным факторам (CEBPB, Foxa, Foxi1, HDAC2, TCF12). Так же выраженный регуляторный потенциал имеет находящийся в неравновесии по сцеплению с rs9340799 полиморфный локус rs3853251 (находится на расстоянии 2,6 kb от полиморфизма rs9340799, $r^2=0,94$, $D'=1$). Данный полиморфизм находится в регионе 10 регуляторных мотивов, влияющих на связывание ДНК с транскрипционными факторами Foxa, Foxd1, Foxf2, Foxj1, Foxk, Foxo, HDAC2, Sox, TCF12, p300).

Согласно данных базы GeneCards: The Human Gene Database (<http://www.genecards.org/>) ген *ESR1* кодирует *alpha*-рецепторы эстрогенов. Данные

рецепторы являются трансмембранным белком, в котором С-конец является центром связывания с лигандом, N-конец включает ряд доменов, регулирующих транскрипционную активность ряда генов. Рецепторы эстрогенов (*ESR1*) потенцируют как различные биологические эффекты эстрогенов в клетках мишенях так и могут активироваться различными факторами роста, инициируя ядерно-ER-опосредованные сигнальные пути, основными из которых являются сигнальные каскады рецептора к тирозинкиназе (RTKs), сигнал-регулируемых внеклеточных киназ (ERK), митоген-активированных протеинкиназ (MAPK) и др. [15], что может иметь важное патогенетическое значение при формировании ПЭ [1-2, 9]. Полученные нами данные согласуются с литературными материалами по этому вопросу. В 2019 г опубликована работа Zhao G. et al. [3], посвященная мета-анализу результатов научных исследований ассоциаций полиморфных локусов rs2234693 (PvuII-397T/C) и rs9340799 (XbaI-351A/G) с формированием преэклампсии легкой и тяжелой степени. Мета-анализ был проведен по материалам 6 работ, представленных в базах данных PubMed, Medline, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) и WanFang до мая 2018 года. Авторы установили, что повышенный риск развития тяжелой преэклампсии связан с полиморфизмом XbaI-351A/G (OR = 1,67, 95% CI = 1,10-2,25, P=0,017 для GG по сравнению с AA+GA; OR = 1,81, 95% CI = 1,17-2,82, P=0,008 для GG по сравнению с GA).

На основании полученных данных авторы делают вывод о том, что генотип GG полиморфизма XbaI (rs9340799) гена *ESR1* может быть генетическим фактором риска развития тяжелой преэклампсии. Наряду с этим полиморфизм PvuII-397T/C (rs2234693) гена *ESR1* не был достоверно связан с риском развития тяжелой преэклампсии.

Таблица 2

Функциональное значение полиморфизма rs9340799 гена *ESR1* и сильно сцепленных с ними SNPs ($r^2 \geq 0,8$) (по данным программы HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>))

Table 2

The functional significance of rs9340799 polymorphism of the *ESR1* gene and SNPs strongly linked to them ($r^2 \geq 0.8$) (according to the program HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>))

pos (hg38)	r ²	D'	SNP	Ref	Alt	AFR	AMR	ASN	EUR	GERP	DNase	Proteins	Motifs
151788487	0,81	0,91	rs145387702	CTT	C	0,06	0,21	0,07	0,28				4 altered motifs
151839621	0,94	1	rs3853251	A	G	0,11	0,26	0,02	0,28				10 altered motifs
151841182	0,94	1	rs9322331	C	T	0,11	0,25	0,02	0,28				
151842246	1	1	rs9340799	A	G	0,27	0,29	0,18	0,29				2 altered motifs
151846176	0,94	1	rs3936674	G	A	0,07	0,24	0,02	0,28				4 altered motifs
151847311	0,94	1	rs62442056	A	T	0,05	0,24	0,02	0,28		29 tissues	3 proteins	5 altered motifs
151850763	0,8	0,92	rs4870057	A	G	0,2	0,25	0,02	0,28		2 tissues		2 altered motifs

Примечание: pos (hg38) – позиция в хромосоме, r² и D' показатели характеризующие силу сцепления, SNP – полиморфные локусы, Ref и Alt – референсный и альтернативный аллели соответственно, частота альтернативного аллеля в различных популяциях: африканской (AFR), американской (AMR), азиатской (ASN), европейской (EUR), GERP – алгоритм определения консервативного региона, DNase – расположение в регионе гиперчувствительности к ДНКазе 1 (tissues – указано количество тканей), Proteins – взаимодействующие регуляторные белки, Motifs – расположение в регионе регуляторных мотивов ДНК (altered motifs – указано количество регуляторных мотивов ДНК).

Note: pos (hg38) – position on the chromosome, r² and D' indicators characterizing the adhesion force, SNP – polymorphic loci, Ref and Alt – reference and alternative alleles, respectively, the frequency of the alternative allele in different populations: African (AFR), American (AMR), Asian (ASN), European (EUR), GERP – algorithm for determining a conservative region, DNase – location in the region of hypersensitivity to DNase 1 (tissues – number of tissues indicated), Proteins – interacting regulatory proteins, Motifs – location in the region of regulatory motifs of DNA (altered motifs – the number of regulatory DNA motifs is indicated).

Также не установлено значимых ассоциаций между преэклампсией легкой степени и полиморфизмами RvuII-397T/C и XbaI-351A/G гена *ESR1*. В ряде работ показана вовлеченность полиморфных локусов гена *ESR1* в формирование такого важного показателя, характеризующего функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы женщины, как возраст менархе [16, 17] и развитие различных нарушений репродуктивной системы женщин (повторные самопроизвольные аборты, бесплодие, рак молочной железы, синдром поликистозных яичников и др.) [18-21]. Следует отметить, что наши результаты дополняют полученные ранее данные о значимой роли молекулярно-генетических факторов в формировании нарушений репродуктивного здоровья женщин Центрального Черноземья России [22-28].

Заключение. Эпистатическое взаимодействие rs9340799 x rs3798577 гена *ESR1* ассоциировано с развитием преэклампсии (OR=0,56, $p_{\text{bonf}}=0,012$). Данные полиморфные локусы и сильно сцепленные ($r^2 \geq 0,8$) с rs9340799 шесть SNPs имеют значимые регуляторные эффекты: находятся в области более 20 регуляторных мотивов ДНК, расположены в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы, регионе гиперчувствительности к ДНКазе 1 в более 30 различных культурах клеток, тканях и органах, патогенетически значимых для развития ПЭ.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 5, N 2. С. 4-9. DOI: 10.17116/rosakush20151524-9
2. Акушерские и перинатальные осложнения у юных первородящих / В.Е. Радзинский [и др.] // Доктор.Ру. 2019. N 7(162). С. 6-11. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-6-11
3. Association between the estrogen receptor α gene polymorphisms rs2234693 and rs9340799 and severe and mild pre-eclampsia: a meta-analysis / G. Zhao [et al.] // Biosci Rep. 2019. Vol. 39(2). P. BSR20181548. DOI:10.1042/BSR20181548
4. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога / Л.А. Тимофеева [и др.] // Акушерство и гинекология. 2019. N 4. С. 73-8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.73-78>
5. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology / T. Chaiworapongsa [et al.] // Nat Rev Nephrol. 2014;10(8):466-480. DOI: 10.1038/nrneph.2014.102
6. Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: A case-control study / N.C. Serrano [et al.] // PLoS One. 2018;13(12):e0208137. DOI: 10.1371/journal.pone.0208137
7. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Обоснование современной концепции развития преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2019. N 4. С. 26-33. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.26-33>
8. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women / K. Adu-Bonsaffoh [et al.] // BMC Physiol. 2017. Vol. 17(1). P. 5. DOI: 10.1186/s12899-017-0029-4
9. Фролова Н.И., Белокрыницкая Т.Е., Колмакова К.А. Молекулярные маркеры и эпигенетические факторы риска преэклампсии в эпоху предиктивной медицины // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, N 4. С. 95-103. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-95-103
10. Zhao L., Bracken M.B., DeWan A.T. Genome-wide association study of pre-eclampsia detects novel maternal single nucleotide polymorphisms and copy-number variants in subsets of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort // Ann Hum Genet. 2013. Vol. 77(4). P. 277-287. DOI: 10.1111/ahg.12021
11. Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Эволюционно-генетический анализ роли регуляторных участков гена *CORO2A* в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии у русских и якутов // Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, N 3. С. 38-48. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4.
12. Роль полиморфизма регуляторных регионов гена *VEGF-A* в предрасположенности к развитию преэклампсии / Л.В. Акуленко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, N 1. С. 22-6. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-1-22-26

13. Генетические предикторы преэклампсии / С.Г. Цахилова [и др.] // Проблемы репродукции. 2017. Т. 23, N 1. С. 110-114. DOI: 10.17116/repro2017231110-114

14. Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene / M.P. Johnson [et al.] // PLoS One. 2012. Vol. 7(3). P. e33666. DOI: 10.1371/journal.pone.0033666

15. Plant T.M. The hypothalamo-pituitary-gonadal axis // The Journal of endocrinology. 2015. Vol. 226(2). P. T41-T54. DOI: 10.1530/JOE-15-0113

16. Genome-wide association studies and epistasis analyses of candidate genes related to age at menarche and age at natural menopause in a Korean population / J.A. Pyun [et al.] // Menopause. 2014. Vol. 21(5). P. 522-9. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a433f7

17. Полиморфизм гена *ESR1* ассоциирован с возрастом менархе у женщин России / И.В. Пономаренко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, N 5. С. 29-34. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-29-34

18. Association of Estrogen Receptor 1 Genetic Polymorphisms with Recurrent Spontaneous Abortion Risk / X.Q. Yin [et al.] // Chin Med J (Engl). 2018. Vol. 131(15). P. 1857-1865. DOI: 10.4103/0366-6999.237412

19. Polymorphism analysis in estrogen receptors alpha and beta genes and their association with infertile population in Pakistan / S. Liaqat [et al.] // EXCLI J. 2015. N 14. P. 1085-1094. DOI: 10.17179/excli2015-559

20. Genetic polymorphisms of estrogen receptor genes are associated with breast cancer susceptibility in Chinese women / Z. Dai [et al.] // Cancer Cell Int. 2019. N 19. P. 11. DOI: 10.1186/s12935-019-0727-z

21. Variant Alleles of the *ESR1*, *PPARG*, *HMGA2*, and *MTHFR* Genes Are Associated With Polycystic Ovary Syndrome Risk in a Chinese Population: A Case-Control Study / X. Jiao [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). 2018. N 9. P. 504. DOI: 10.3389/fendo.2018.00504

22. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки // Акушерство и гинекология. 2018. N 10. С. 86-91. DOI: 10.18565/aig.2018.10.86-91

23. Genetic factors of hysteromyoma / I.V. Krivoshei [et al.] // Research Journal of Medical Sciences. 2015. Vol. 9(4). P. 182-185. DOI: 10.36478/rjmsci.2015.182.185

24. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes / M.I. Churnosov [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014. Vol. 5(6). P. 1344-1347.

25. Изучение роли индекса массы тела в характере ассоциаций генетических полиморфизмов вазоактивных гормонов с показателями артериального давления у женщин в конце беременности / Е.А. Решетников [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011. N 4(99). С. 153-159.

26. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus / I.V. Krivoshei [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015. Vol. 6(5). С. 1563-1566.

27. Полиморфный локус *rs314276* гена *LIN28B* ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России / И.В. Пономаренко [и др.] // Акушерство и гинекология. 2019. N 2. С. 98-104. DOI: 10.18565/aig.2019.2.98-104

28. Ассоциации генетического полиморфизма ангиотензин-конвертирующего фермента с показателями артериального давления у беременных в зависимости от индекса массы тела / Е.А. Решетникова [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016. N 19(240). С. 89-95.

References

1. Sidorova IS. [Solutions and unsolved problems of preeclampsia in Russia]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2015;5(2):4-9. Russian. DOI: 10.17116/rosakush20151524-9

2. Radzinsky VE, Khamoshina MB, Chakchurina IA, et al. [Obstetrical and Perinatal Complications in Young Primiparas]. Doctor.Ru. 2019;7(162):6-11. Russian. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-6-11

3. Zhao G, Cai Y, Liu J, et al. Association between the estrogen receptor α gene polymorphisms *rs2234693* and *rs9340799* and severe and mild pre-eclampsia: a meta-analysis. Biosci Rep. 2019;39(2):BSR20181548. DOI:10.1042/BSR20181548

4. Timofeeva LA, Karavaeva AL, Zubkov V, et al. [The role of preeclampsia in pregnancy outcomes: the view of a neonatologist]. Akusherstvo i ginekologiya. 2019;4:73-8. Rus-

- sian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.73-78>
5. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, et al. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):466-480. DOI: 10.1038/nrneph.2014.102
6. Serrano NC, Quintero-Lesmes DC, Becerra-Bayona S, et al. Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: A case-control study. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208137. DOI: 10.1371/journal.pone.0208137
7. Sidorova IS, Nikitina NA. [Justification of the modern concept of the development of preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;4:26-33. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.26-33>
8. Adu-Bonsaffoh K, Antwi DA, Gyan B, et al. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. *BMC Physiol.* 2017;17(1):5. DOI: 10.1186/s12899-017-0029-4
9. Frolova NI, Belokrinitskaya TE, Kolmakova KA. [Molecular markers and epigenetic risk factors for preeclampsia in the era of predictive medicine]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019;8(4):95-103. Russian. DOI: 10.20953 / 1726-1678-2019-4-95-103
10. Zhao L, Bracken MB, DeWan AT. Genome-wide association study of pre-eclampsia detects novel maternal single nucleotide polymorphisms and copy-number variants in subsets of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort. *Ann Hum Genet.* 2013;77(4):277-287. DOI:10.1111/ahg.12021
11. Serebrova VN, Trifonova EA, Stepanov VA. [Evolutionary-genetic analysis of the role of regulatory regions in CORO2A gene in the development of hereditary predisposition to preeclampsia in Russians and Yakuts]. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):38-48. Russian. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4
12. Akulenko LV, Kuznetsov VM, Tsakhilova SG, et al. [The role of VEGF-A gene regulatory region polymorphism in predisposition to the development of preeclampsia]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2018;17(1):22-6. Russian. DOI: 10.20953 / 1726-1678-2018-1-22-26
13. Tsakhilova SG, Akulenko LV, Kuznetsov VM, et al. [Genetic predictors of preeclampsia]. *Reproduction problems.* 2017;23(1):110-114. Russian. DOI: 10.17116 / repro2017231110-114
14. Johnson MP, Brennecke SP, East CE, et al. Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene. *PLoS One.* 2012;7(3):e33666. DOI: 10.1371/journal.pone.0033666
15. Plant TM. The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *The Journal of endocrinology.* 2015;226(2):T41-T54. DOI: 10.1530/JOE-15-0113
16. Pyun JA, Kim S, Cho NH, et al. Genome-wide association studies and epistasis analyses of candidate genes related to age at menarche and age at natural menopause in a Korean population. *Menopause.* 2014 May;21(5):522-9. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a433f7
17. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. [ESR1 gene polymorphism is associated with menarche age in Russian women]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019;18(5):29-34. Russian. DOI: 10.20953 / 1726-1678-2019-5-29-34
18. Yin XQ, Ju HM, Guo Q, et al. Association of Estrogen Receptor 1 Genetic Polymorphisms with Recurrent Spontaneous Abortion Risk. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(15):1857-1865. DOI: 10.4103/0366-6999.237412
19. Liaqat S, Hasnain S, Muzammil S, et al. Polymorphism analysis in estrogen receptors alpha and beta genes and their association with infertile population in Pakistan. *EXCLI J.* 2015;14:1085-1094. DOI: 10.17179/excli2015-559
20. Dai Z, Tian T, Wang M, et al. Genetic polymorphisms of estrogen receptor genes are associated with breast cancer susceptibility in Chinese women. *Cancer Cell Int.* 2019;19:11. DOI: 10.1186/s12935-019-0727-z
21. Jiao X, Chen W, Zhang J, et al. Variant Alleles of the *ESR1*, *PPARG*, *HMG2*, and *MTHFR* Genes Are Associated With Polycystic Ovary Syndrome Risk in a Chinese Population: A Case-Control Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:504. DOI: 10.3389/fendo.2018.00504
22. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. [Polymorphic loci of the LHCGR gene associated with the development of uterine fibroids]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;10:86-91. Russian. DOI: 10.18565 / aig.2018.10.86-91
23. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hysteroscopy. *Research Journal of Medical Sciences.* 2015;9(4):182-185. DOI: 10.36478/rjmsci.2015.182.185
24. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Research Journal of*

Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014;5(6):1344-1347.

25. Reshetnikov EA, Akulova LYu, Dobrodromova IS, et al. [Study of the role of body mass index in the nature of associations of genetic polymorphisms of vasoactive hormones with blood pressure in women at the end of pregnancy]. Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2011;4(99):153-159. Russian.

26. Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, et al. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015;6(5):1563-1566.

27. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. [The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia]. Akusherstvo i ginekologiya. 2019;2:98-104. Russian. DOI: 10.18565/aig.2019.2.98-104

28. Reshetnikov EA, Akulova LYu, Orlova VS, et al. [Associations of genetic polymorphism of angiotensin-converting enzyme with indicators

of blood pressure in pregnant women, depending on body mass index]. Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2016;19(240):89-95. Russian.

Информация об авторе

Олег Васильевич Головченко, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: gol.doc@mail.ru.

Information about the author

Oleg V. Golovchenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Belgorod State National Research University, E-mail: gol.doc@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 11 июня 2019 г.
Receipt date 2019 June 11.

Статья принята к публикации 6 сентября 2019 г.
Accepted for publication 2019 September 6.



УДК 613.9; 612.67; 612.66

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-12

М.В. Королева¹,
Е.В. Кудашкина²,
А.А. Шарова³,
А.В. Резник²,
М.И. Филимонов²

**Саркопения как предиктор снижения
социализации и качества жизни
у пациентов старшего возраста**

¹ Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Волоколамское шоссе, д. 91, г. Москва, 125371, Российская Федерация

² Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», ул. 1-я Аэропортовская, д. 6, г. Москва, 125319, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Российская Федерация
Автор для переписки: М.В. Королева (mvaskoroleva@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Важной проблемой становится сохранение социализации пациентов старшего возраста. Настоящее понимание социализации пациентов старших возрастных групп требует нового взгляда на развитие возрастных нарушений мышечной ткани. «Мышечная слабость» может приводить к снижению желания выходить на улицу людей пожилого и старческого возраста, отсутствию желания общаться с другими людьми при наличии значительного болевого синдрома и ограничений передвижения. **Цель исследования:** Изучить влияние синдрома саркопении на социализацию и качество жизни пациентов старшего возраста. **Материалы и методы:** Нами были исследованы пациенты старшего на выявление влияния синдрома саркопении в социализации людей старческого возраста. Первая часть исследования была посвящена изучению распространённости синдрома саркопении разной степени тяжести среди исследуемых пациентов (n=459). Во второй части исследования проводилась субъективная оценка степени социализации, оценка тревожно-депрессивного синдрома и независимости в повседневной жизни, оценка качества жизни по опроснику EuroQol (EQ-5D). Исследуемые выборки составили 108 пациентов в возрасте от 60 до 70 лет с синдромом саркопении и 153 человека в возрасте от 71 до 80 лет с наличием синдрома саркопении + выраженная степень саркопении. **Результаты:** Определена роль влияния синдрома саркопении на социализацию пациентов старшего возраста с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Показано, что с нарастанием возраста, а соответственно, и степенью выраженности синдрома саркопении, было выявлено достоверное субъективное снижение социализации и желания общения в связи с ощущением «мышечной слабости». При оценке тревожно-депрессивного синдрома максимальное количество баллов было отмечено у пациентов в возрасте

71-80 лет с выраженной степенью саркопении и с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в плане нарушения социальных связей. **Заключение:** Полученные данные свидетельствуют о необходимости коррекция синдрома саркопении у пациентов старшего возраста с заболеваниями опорно-двигательного аппарата для повышения уровня социализации. В статье доказано, что выраженная степень саркопении снижает степень независимости в повседневной жизни и качество жизни.

Ключевые слова: саркопения; пресаркопения; социализация; качество жизни; старческий возраст; гериатрический статус

Для цитирования: Королева МВ, Кудашкина ЕВ, Шарова АА, и др. Саркопения как предиктор снижения социализации и качества жизни у пациентов старшего возраста. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):150-159. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-12

Margarita V. Koroleva¹,
Elena V. Kudashkina²,
Alisa A. Sharova³,
Anna V. Reznik²,
Marat I. Filimonov²

Sarcopenia as a predictor of decreased socialization and quality of life in older patients

¹ Academy of Postgraduate Education under the Federal State Budgetary Unit «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency»,

91 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia

² Research Medical Center «Gerontology»,

6 1-ya Aeroportovskaya St., Moscow, 125319, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University,

1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Corresponding author: Margarita V. Koroleva (mvaskoroleva@mail.ru)

Abstract

Background: The preservation of socialization of older patients is becoming an important problem. A real understanding of the socialization of patients of older age groups requires a new look at the development of age-related disorders of muscle tissue. “Muscle weakness” can lead to a decrease in the desire to go out in the elderly and senile age, lack of desire to communicate with other people in the presence of significant pain and movement restrictions. **The aim of the study:** To study the influence of sarcopenia syndrome on socialization and quality of life of older patients. **Materials and methods:** We have studied older patients to identify the effects of sarcopenia syndrome in the socialization of senile people. The first part of the study was devoted to studying the prevalence of sarcopenia syndrome of varying severity among the studied patients (n = 459). In the second part of the study, a subjective assessment of the degree of socialization, an assessment of anxiety-depressive syndrome and independence in everyday life, an assessment of the quality of life using the EuroQol questionnaire (EQ-5D) was carried out. The studied samples were 108 patients aged 60 to 70 years with sarcopenia syndrome and 153 people aged 71 to 80 years with sarcopenia syndrome + pronounced degree of sarcopenia. **Results:** The role of the influence of sarcopenia syndrome on the socialization of older patients with diseases of the musculoskeletal system is determined. It is shown that with the

increase in age, and accordingly, the degree of severity of sarcopenia syndrome, a significant subjective decrease in socialization and desire for communication was revealed in connection with the feeling of "muscle weakness". When assessing anxiety-depressive syndrome, the maximum number of points was noted in patients aged 71-80 years with a pronounced degree of sarcopenia and with diseases of the musculoskeletal system in terms of violation of social ties. **Conclusion:** The data obtained indicate the need for correction of sarcopenia syndrome in older patients with diseases of the musculoskeletal system to increase the level of socialization. The article proves that the expressed degree of sarcopenia reduces the degree of independence in everyday life and quality of life.

Keywords: sarcopenia; presarcopenia; socialization; quality of life; old age; geriatric status

For citation: Koroleva MV, Kudashkina EV, Sharova AA, et al. Sarcopenia as a predictor of decreased socialization and quality of life in older patients. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):150-159. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-12

Введение. Проведение профилактических мероприятий в отношении гериатрического статуса пациентов старшего возраста становится первостепенной задачей для профилактики инвалидализации [1, 2, 3].

Однако не менее важной проблемой становится сохранение социализации пациентов старшего возраста [4, 5, 6]. Настоящее понимание социализации пациентов старших возрастных групп требует нового взгляда на развитие возрастных нарушений мышечной ткани [7, 8]. «Мышечная слабость» может приводить к снижению желаний выходить на улицу людей пожилого и старческого возраста, отсутствию желаний общаться с другими людьми при наличии значительного болевого синдрома и ограничений передвижения [9, 10, 11].

Многочисленными исследованиями доказано, что саркопения является важной составляющей патологического старения и приводит к развитию синдрома старческой астении [12, 13].

Однако нами обнаружено крайне мало исследований о влиянии синдрома саркопении на социализацию пациентов, развитие тревожно-депрессивного синдрома, независимости в повседневной жизни и качество жизни, что и обусловило актуальность проблемы [14].

Цель исследования. Изучить влияние синдрома саркопении на социализацию и качество жизни пациентов старшего возраста.

Материалы и методы исследования. Нами были исследованы пациенты старшего на выявление влияния синдрома саркопении в социализации людей старческого возраста.

Первая часть исследования была посвящена изучению распространённости синдрома саркопении разной степени тяжести среди исследуемых пациентов.

Из исследования были исключены пациенты, имеющие патологию центральной нервной системы с когнитивным дефицитом, декомпенсированное состояние.

Исследуемая выборка составила 459 пациентов и разделена на следующие возрастные группы:

1) пациенты в возрасте от 60 до 64 лет – 122 человек (средний возраст составлял $62,3 \pm 2,1$ года);

2) пациенты в возрасте от 65 и 70 лет – 116 человек (средний возраст составлял $68,4 \pm 2,5$ года);

3) пациенты в возрасте от 71 до 75 лет – 118 человек (средний возраст составлял $72,6 \pm 2,6$ года);

4) пациенты в возрасте от 76 и 80 лет – 103 человек (средний возраст составлял $78,7 \pm 2,8$ года).

По данным, полученным в первой части исследования, экспертной комиссией было принято решение во второй части исследования пациентов разделить по критерию – наличие синдрома саркопении и наличие синдрома саркопении+ выраженная степень саркопении, которая встречалась в возрасте от 70 до 80 лет.

Исследуемая выборка в первой группе составила 108 пациентов в возрасте от 60 до 70 лет (средний возраст составлял $66,1 \pm 2,5$ года), вторая группа пациентов составила 153 человека в возрасте от 71 до 80 лет (средний возраст составлял $74,7 \pm 2,8$ года).

Во второй части исследования проводилась субъективная оценка степени социализации, оценка тревожно-депрессивного синдрома и независимости в повседневной жизни, оценка качества жизни по опроснику EuroQol (EQ-5D) [2].

Субъективная оценка степени социализации оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (Visual Analogue Scale (VAS) (Huskisson E. C., 1974). Этот метод субъективной оценки признака заключается в том, что пациента просят отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует степени выраженности показателя. Левая граница линии соответствует определению высшая положительная оценка, правая – наихудшее состояние.

Оценка тревожно-депрессивного синдрома проводилась по опроснику депрессии Бека (Beck Depression Inventory) [2], который является одним из наиболее часто используемых в гериатрической практике. Он включает в себя 21 категорию симптомов и жалоб.

Оценка независимости в повседневной жизни нами была оценена с помощью шкалы Бартел.

Оценка качества жизни проводилась по опроснику EuroQol (EQ-5D) [2], который состоит из 2 частей и включает в себя определение подвижности, самообслуживания, активности в повседневной жизни, боль/дискомфорт и беспокойство/депрессия.

Результаты и их обсуждение.

Распространённость синдрома саркопении различной степени тяжести среди пациентов старших возрастных групп

Нами были получены данные, что степень тяжести синдрома саркопении нарастает от 70 лет у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (рисунок).

Так, в возрастной группе 60-65 лет преимущественно возрастные изменения мышечной ткани не регистрируются, а начиная с возраста 71 год происходит прогрессирующее увеличение частоты встречаемости саркопении, при этом в возрастных категориях 71-75, 76-80 лет достоверно снижается частота отсутствия возрастных изменений мышечной ткани и пресаркопении, но достоверно увеличивается частота саркопении и саркопении в выраженной степени.

Очевидно, что наиболее значимая разница обнаружена у пациентов в возрасте 76-80 лет.

Таким образом, у пациентов, наблюдающихся в системе первичной медико-санитарной помощи и имеющих заболевания опорно-двигательного аппарата, начиная с возраста 70 лет необходимо проводить скрининговые исследования, направленные на выявление саркопении, поскольку именно с этого возраста данный симптомокомплекс возрастных изменений начинает получать широкое распространение. С точки зрения практического приложения, целесообразным является изучение возрастной динамики скрининговых критериев саркопении.

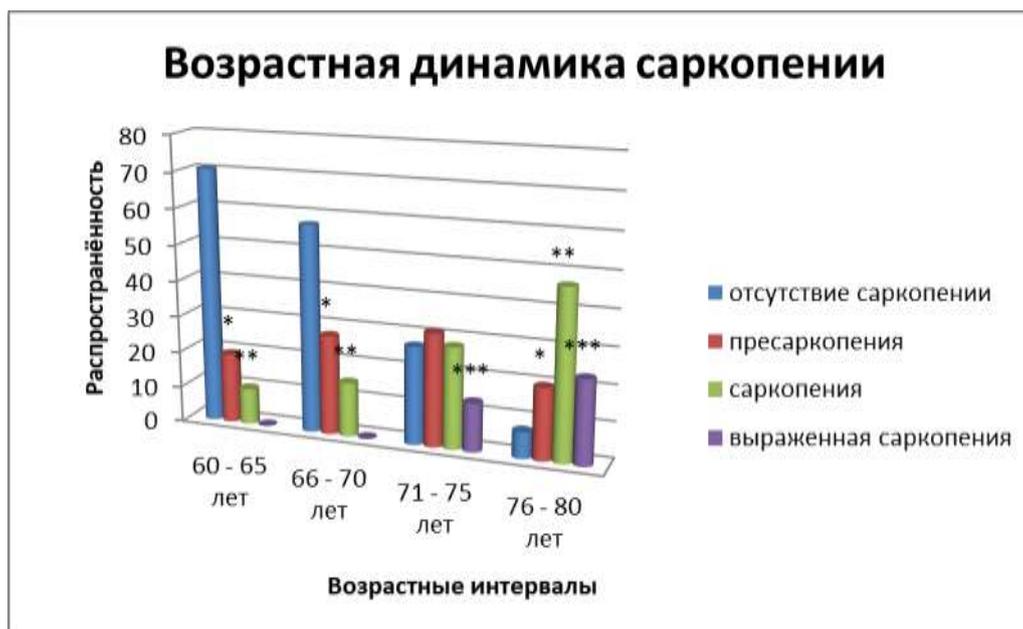


Рис. Возрастная динамика саркопенических изменений.

* $p < 0,05$ между показателями среди групп пациентов с отсутствием саркопении и пресаркопенией;

** $p < 0,05$ между показателями среди групп пациентов с пресаркопенией и саркопенией;

*** $p < 0,05$ между показателями среди групп пациентов с саркопенией и выраженным синдромом саркопении.

Fig. Age dynamics of sarcopenic changes

* $p < 0.05$ between indicators among groups of patients with no sarcopenia and presarcopenia;

** $p < 0.05$ between indicators among groups of patients with presarcopenia and sarcopenia;

*** $p < 0.05$ between indicators among groups of patients with sarcopenia and severe sarcopenia syndrome.

Субъективная оценка степени социализации у пациентов с синдромом саркопении старшего возраста

Далее нами была проведена оценка

субъективной степени социализации и связь ее показателей с синдромом саркопении с помощью системы ВАШ. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Степень социализации у пациентов с разной степенью саркопении (M±m, баллы)

Table 1

Degree of socialization in patients with varying degrees of sarcopenia (M±m, points)

Исследуемый показатель	Распределение пациентов по возрасту	
	60-70 лет (n=108)	71-80 лет (n=153)
Как Вы оцениваете Вашу степень социализации в обществе?	5,6±1,2	7,5±1,6*
Насколько сильное желание выходить на улицу для общения возникает у Вас?	6,5±1,4	8,7±1,8*
Как сильно на Вашу социализацию влияет ощущение “мышечной слабости”?	8,3±1,8	9,6±1,9*
Как сильно на Ваше желание общаться с людьми влияет ощущение “мышечной слабости”?	7,4±1,6	9,3±1,9*

Примечание: * $p < 0,05$ между показателями среди групп в возрасте 60-70 лет и 71-80 лет.

Note: * $p < 0.05$ between indicators among groups aged 60-70 years and 71-80 years.

Так, с нарастанием возраста, а соответственно, и степенью выраженности синдрома саркопении, было выявлено достоверное субъективное снижение социализации и желания общения в связи с ощущением «мышечной слабости».

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что синдром саркопении имеет статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с таким субъективным ощущением, как «низкая социализация вследствие мышечной слабости» ($r=+0,98$; $p<0,05$) и статистически значимую среднюю положительную корреляционную связь с таким субъективным ощущением, как «отсутствие желания общаться вследствие мышечной слабости» ($r=+0,66$; $p<0,05$).

Оценка тревожно-депрессивного синдрома

При оценке тревожно-депрессивного синдрома нами были выявлены следующие характеристики состояния пациентов с саркопенией в возрастных группах 60-70 и 71-80 по основным проявлениям (в баллах): настроение – $2,1\pm 0,1$ и $3,7\pm 0,2$; пессимизм – $2,2\pm 0,2$ и $2,8\pm 0,1$; чувство несостоятельности – $1,1\pm 0,1$ и $1,7\pm 0,1$; неудовлетворенность – $2,3\pm 1,4$ и $3,6\pm 1,5$; чувство вины – $1,1\pm 0,2$ и $1,2\pm 0,2$; слезливость – $2,4\pm 2,2$ и $2,8\pm 2,4$; раздражительность – $2,4\pm 1,4$ и $3,6\pm 1,6$; нарушение социальных связей – $2,9\pm 1,4$ и $4,3\pm 1,4$; нарушение сна – $2,2\pm 1,3$ и $2,4\pm 1,5$; утомляемость – $2,2\pm 0,7$ и $2,5\pm 0,8$.

Максимальное количество баллов было отмечено у пациентов в возрасте 71-80 лет с выраженной степенью саркопении и с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в плане нарушения социальных связей.

При анализе результатов обращает на себя внимание, что выраженность депрес-

сивных переживаний была достоверно большей у людей в возрасте 71-80 лет с выраженной степенью саркопении и заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Так, суммарный показатель у людей в возрасте 71-80 лет с выраженной степенью саркопении и заболеваниями опорно-двигательного аппарата был $29,1\pm 1,3$ балла (умеренная депрессия), а у пациентов в возрасте от 60 до 70 лет, не имевших выраженную степень саркопении, – $18,1\pm 1,2$ балла (легкая депрессия).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости коррекция синдрома саркопении у пациентов старшего возраста с заболеваниями опорно-двигательного аппарата для повышения уровня социализации.

Оценка независимости в жизни

При изучении состояния независимости лиц в пожилом и старческом возрасте с саркопенией нами было выявлено, что общее количество баллов в группе пациентов без выраженной степени саркопении в возрасте 60-70 лет составляло $89,1\pm 1,4$ баллов, что относится к легкой зависимости от посторонней помощи, а в группе пациентов с выраженной степенью саркопении в возрасте 71-80 лет – $66,1\pm 1,4$ баллов, что является умеренной зависимостью от посторонней помощи (таблица 2).

Следовательно, можно сделать вывод, что полученные данные, свидетельствуют о том, что у пациентов с выраженной степенью саркопении имеются определенные проблемы с самообслуживанием, которые снижают степень социализации у таких пациентов.

Оценка качества жизни

Также проведена оценка качества жизни с помощью шкалы EuroQol EQ-5D. Данные приведены в таблице 3.

Таблица 2

Сравнительный анализ уровня независимости в повседневной жизни у пациентов с разной степенью саркопении (индекс Бартела) (M±m, в баллах)

Table 2

The comparative analysis of the level of independence in everyday life in patients with different degrees of sarcopenia (Bartel index) (M±m, in points)

Позиция шкалы Бартела	Распределение пациентов по возрасту	
	60-70 лет (n=108)	60-70 лет (n=153)
Контроль дефекации	9,3±0,2	7,4±0,2*
Контроль мочеиспускания	9,5±0,1	7,5±0,1*
Персональная гигиена	9,7±0,2	8,3±0,1*
Пользование туалетом	9,1±0,1	8,4±0,2*
Прием пищи	9,8±0,3	8,2±0,2*
Перемещения	9,7±0,2	7,5±0,1*
Мобильность	9,8±0,2	7,1±0,2*
Одевание	9,9±0,2	8,8±0,2*
Подъем по лестнице	7,5±0,2	5,0±0,1*
Прием ванны	8,5±0,1	8,1±0,2*
Общий балл	92,8±0,2	76,3±0,2*

Примечание: * p < 0,05 между показателями среди групп в возрасте 60-70 лет и 71-80 лет.

Note: * p < 0.05 between indicators among groups aged 60-70 years and 71-80 years.

Таблица 3

Оценка качества жизни по EuroQol EQ-5D (M±m, баллы)

Table 3

The assessment of quality of life via EuroQol EQ-5D (M±m, scores)

Показатель	Распределение пациентов по возрасту	
	60-70 лет (n=108)	71-80 лет (n=153)
Подвижность	4,1±0,9	3,1±0,5
Самообслуживание	5,0±1,1	3,3±0,6
Привычная повседневная деятельность	4,4±0,9	2,6±0,3
Боль/ дискомфорт	4,1±0,9	2,1±0,2
Тревога/ Депрессия	4,2±0,9	1,7±0,1
ВАШ, мм	80,7±1,5	40,6±1,5

При изучении качества жизни нами было выявлено, что у пациентов с выраженной степенью саркопении оно достоверно отличалось более низкими показателями по сравнению пациентами в возрастной группе 60-70 лет (см. таблица 3).

Так, качество жизни достоверно снижалось по каждому параметру у пациентов с выраженной степенью саркопении, максимально в плане тревоги и депрессии. Следует отметить, что боль и оценка качества жизни по визуально-аналоговой шкале снизилось в 2 раза.

Таким образом, у пациентов с выраженной степенью саркопении имеется значительное снижение качества жизни, что приводит к снижению социализации.

Заключение. У пациентов, начиная с возраста 70 лет, необходимо проводить скрининговые исследования, направленные на выявление саркопении, поскольку именно с этого возраста данный симптомокомплекс возрастных изменений начинает получать широкое распространение. С нарастанием возраста, а соответственно, и степенью выраженности синдрома сар-

копении, было выявлено достоверное субъективное снижение социализации и желания общения в связи с ощущением «мышечной слабости». Нами было выявлено, что синдром саркопении имеет статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с таким субъективным ощущением, как «низкая социализация вследствие мышечной слабости» и статистически значимую среднюю положительную корреляционную связь с таким субъективным ощущением, как «отсутствие желания общаться вследствие мышечной слабости». При оценке тревожно-депрессивного синдрома максимальное количество баллов было отмечено у пациентов в возрасте 71-80 лет с выраженной степенью саркопении и с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в плане нарушения социальных связей. Полученные данные свидетельствуют о необходимости коррекция синдрома саркопении у пациентов старшего возраста с заболеваниями опорно-двигательного аппарата для повышения уровня социализации. Также нами было показано, что у пациентов с выраженной степенью саркопении имеются определенные проблемы с самообслуживанием, что снижают их степень социализации. При изучении качества жизни нами было выявлено, что у пациентов с выраженной степенью саркопении оно достоверно отличалось более низкими показателями по сравнению пациентами в возрастной группе 60-70 лет.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Синдром старческой астении (FRAILTY): клиника, диагностика, лечение, профилактика / А. Ильницкий [и др.] // Врач. 2014. N 6. С. 3-5.
2. Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Жернакова Н.И. Основные гериатрические синдромы. М.: Геронтология, 2012. 145 с.
3. Прошаев К.И., Ильницкий А.Н. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии [Электронный ресурс] // Геронтология. 2013. N 1. URL: <http://gerontology.esrae.ru/1-2> г (дата обращения: 14.10.2019).
4. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults / J. Walston [et al.] // J Am Geriatr Soc. 2016. N 54. P. 991-1001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00745>
5. Wang J., Maxwell C.A., Yu F. Biological Processes and Biomarkers Related to Frailty in Older Adults: A State-of-the-Science Literature Review // Biological Research for Nursing. 2019. Vol. 21(1). P. 80-106. DOI: <https://doi.org/10.1177/1099800418798047>
6. Rusinova K., Guidet B. Are you sure it's about 'age'? // Intensive Care Med. 2014. Vol. 40(1). P. 114-116. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3147-x>
7. Roe D.A. Geriatric Nutrition // Clin. Geriatr. Med. 2009. N 1. P. 6-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12349-008-0021-4>
8. Pahor M., Manini T., Cesari M. Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools // J Nutr Health Aging. 2009. N 13. P. 724-728. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0204-9>
9. The Efficacy of Electronic Health-Supported Home Exercise Interventions for Patients With Osteoarthritis of the Knee: Systematic Review / A.G.M. Schäfer [et al.] // J Med Internet Res. 2018. Vol. 26. P. 152-159.
10. Effect of Continuous Compression Stimulation on Pressure-Pain Threshold and Muscle Spasms in Older Adults With Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial / R. Tanaka [et al.] // J Manipulative Physiol Ther. 2018. Vol. 41(4). P. 315-322. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2017.09.011>
11. How does exercise dose affect patients with long-term osteoarthritis of the knee? A study protocol of a randomised controlled trial in Sweden and Norway: the SWENOR Study / T.A. Torstensen [et al.] // BMJ Open. 2018. Vol. 8(5). P. 13-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018471>
12. Ventura A., Legnani C., Borgo E. Unicompartamental knee replacement in patients aged 70 years and older // Muscles Ligaments Tendons J. 2018. Vol. 7(4). P. 611-614. DOI: [10.32098/mltj.04.2017.17](https://doi.org/10.32098/mltj.04.2017.17)

13. Volkert D. The role of nutrition in the prevention of sarcopenia // Wiener Medizinische Wochenschrift. 2011. Vol. 161. P. 409-415. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10354-011-0910-x>

14. Advantages of dietary, exercise-related and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update / D.L. Waters [et al.] // Clinical Interventions in aging. 2010. N 5. P. 259-270. DOI: 10.2147/cia.s6920

References

1. Ilnitsky A, Proshchaev K, Varavina L, et al. [Senile asthenia (FRAILTY) syndrome: clinical picture, diagnosis, treatment, prevention]. Vrach. 2014;6:3-5. Russian.

2. Proshchaev KI, Ilnitsky AN, Zhernakova NI. [The main geriatric syndromes]. Moscow: Gerontologiya; 2012. Russian.

3. Proshchaev KI, Ilnitsky AN. [The frailty like a conception of modern gerontology]. Gerontologiya [Internet]. 2013 [cited 2019 Oct 14];1. Russian. Available from: <http://gerontology.esrae.ru/1-2> g

4. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2016;54:991-1001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00745>

5. Wang J, Maxwell CA, Yu F. Biological Processes and Biomarkers Related to Frailty in Older Adults: A State-of-the-Science Literature Review. Biological Research for Nursing. 2019;21(1):80-106. DOI: <https://doi.org/10.1177/1099800418798047>

6. Rusinova K, Guidet B. Are you sure it's about 'age'? Intensive Care Med. 2014 Jan;40(1):114-116. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3147-x>

7. Roe DA. Geriatric Nutrition. Clin. Geriatr. Med. 2009;1:6-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12349-008-0021-4>

8. Pahor M, Manini T, Cesari M. Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. J Nutr Health Aging. 2009;13:724-728. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0204-9>

9. Schäfer AGM, Zalpour C, von Piekartz H, et al. The Efficacy of Electronic Health-Supported Home Exercise Interventions for Pa-

tients With Osteoarthritis of the Knee: Systematic Review. J Med Internet Res. 2018;26:152-159.

10. Tanaka R, Umehara T, Kawabata Y, et al. Effect of Continuous Compression Stimulation on Pressure-Pain Threshold and Muscle Spasms in Older Adults With Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial. J Manipulative Physiol Ther. 2018;41(4):315-322. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2017.09.011>

11. Torstensen TA, Grooten WJA, Østerås H, et al. How does exercise dose affect patients with long-term osteoarthritis of the knee? A study protocol of a randomised controlled trial in Sweden and Norway: the SWENOR Study. BMJ Open. 2018;8(5):13-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018471>

12. Ventura A, Legnani C, Borgo E. Unicompartamental knee replacement in patients aged 70 years and older. Muscles Ligaments Tendons J. 2018;7(4):611-614. DOI: 10.32098/mltj.04.2017.17

13. Volkert D. The role of nutrition in the prevention of sarcopenia. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2011;161:409-415. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10354-011-0910-x>

14. Waters DL, Baumgartner RN, Garry PJ, et al. Advantages of dietary, exercise-related and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. Clinical Interventions in aging. 2010;5:259-270. DOI: 10.2147/cia.s6920

Информация об авторах

Маргарита Васильевна Королева, кандидат медицинских наук, профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», E-mail: mvaskoroleva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3667-4560.

Елена Владимировна Кудашкина, научный сотрудник, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», E-mail: info@medprofedu.ru, ORCID: 0000-0001-8274-6735.

Алиса Александровна Шарова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий ФДПО, ФГАОУ ВО «Российский национальный ис-

следовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», E-mail: rsmu@rsmu.ru, ORCID: 0000-0001-8719-8619.

Анна Вячеславовна Резник, научный сотрудник, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», E-mail: info@medprofedu.ru, ORCID: 0000-0002-1992-8162.

Марат Игоревич Филимонов, научный сотрудник, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», E-mail: info@medprofedu.ru, ORCID: 0000-0002-1348-605X.

Information about the authors

Margarita V. Koroleva, Candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy, Geriatrics and Anti-aging Medicine, Academy of Postgraduate Education under the Federal State Budgetary Unit «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», E-mail: mvaskoroleva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3667-4560.

Elena V. Kudashkina, Researcher, Research Medical Center «Gerontology», E-mail: info@medprofedu.ru, ORCID: 0000-0001-8274-6735.

Alisa A. Sharova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Cosmetology and Cellular Technologies FCPE, Pirogov Russian National Research Medical University, E-mail: rsmu@rsmu.ru, ORCID: 0000-0001-8719-8619.

Anna V. Reznik, Researcher, Research Medical Center «Gerontology», E-mail: info@medprofedu.ru, ORCID: 0000-0002-1992-8162.

Marat I. Filimonov, Researcher, Research Medical Center «Gerontology», E-mail: info@medprofedu.ru, ORCID: 0000-0002-1348-605X.

Статья поступила в редакцию 20 июня 2019 г.
Receipt date 2019 June 20.

Статья принята к публикации 7 октября 2019 г.
Accepted for publication 2019 October 7.